

ISSN 2312-7821

Том 5, №4
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» —
рецензируемый научно-практический журнал.

Основан в 2013 году.
Выходит 4 раза в год.

Подписной индекс: 70988.



Редакция журнала не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

Точка зрения авторов может не совпадать с
мнением редакции журнала.

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

Авторские экземпляры не предусмотрены.

С текстом журнала и с правилами для авторов
можно ознакомиться на сайте журнала:
www.journals.regmed.ru

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



ISSN 2312-7821

БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Том 5, №4
Октябрь – декабрь 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.

Ответственный секретарь

Дармостукова М. А.

Научный редактор

Аляутдин Р. Н.

Редактор

Вельц Н. Ю.

Редакционная коллегия

Букатина Т. М.

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)

Ястребова Н. (Швеция)

СОДЕРЖАНИЕ

К читателям 147

Обзоры и оригинальные статьи

Типовая форма периодического отчета по безопасности
лекарственного препарата

*Б. К. Романов, Р. Н. Аляутдин, М. А. Дармостукова,
С. В. Глаголев, В. А. Поливанов 148*

Проблема взаимозаменяемости интерферонов системного
действия для лечения рассеянного склероза

*И. И. Снегирева, Е. Ю. Пастернак, К. Э. Затолочина,
М. А. Дармостукова, Р. Н. Аляутдин, В. А. Поливанов 161*

Оценка влияния полиморфных вариантов гена SLC01B1
на эффективность и безопасность статинов

Н. А. Румянцев, Ю. В. Олефир, В. Г. Кукес 170

Социальные медиа как источник информации
о безопасности лекарственных средств и способы
ее извлечения

*И. И. Снегирева, А. С. Казаков, Е. Ю. Пастернак,
К. Э. Затолочина, Т. В. Романова 174*

Безопасность применения апремиласта:
риск возникновения психических нарушений

*Т. М. Букатина, Н. Ю. Вельц, М. А. Дармостукова,
Е. Ю. Пастернак, Т. В. Романова 182*

Актуальная информация

Анализ рекомендаций зарубежных регуляторных органов . . . 188

Разное

Форма извещения о побочном действии,
нежелательной реакции или отсутствии ожидаемого
терапевтического эффекта лекарственного средства 196

К сведению авторов 198

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) 234-61-04, доб. 61-85

E-mail: birf@expmed.ru

Подписано в печать 30.10.2017



ISSN 2312-7821

SAFETY AND RISK OF PHARMACOTHERAPY

Research and practice peer-reviewed journal

Vol. 5, No. 4

October – December 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.

Executive secretary

Darmostukova M. A.

Scientific Editor

Alyautdin R. N.

Editor

Velts N. Yu.

Editorial Board

Bukatina T. M.
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)
Nemirovsky Alexander (USA)
Olefir J. V. (Russia)
Sten Olsson (Sweden)
Ivor Ralph Edwards (Sweden)
Setkina S. B. (Republic of Belarus)
Spasov A. A. (Russia)
Yastrebova N. (Sweden)

CONTENTS

Editorial 147

Reviews and Original Articles

Standard form of a periodic safety update report
*B. K. Romanov, R. N. Alyautdin, M. A. Darmostukova,
S. V. Glagolev, V. A. Polivanov* 148

Problems of interchangeability of systemic interferons
for treatment of multiple sclerosis
*I. I. Snegireva, E. Yu. Pasternak, K. E. Zatolochina,
M. A. Darmostukova, R. N. Alyautdin, V. A. Polivanov* 161

Evaluation of the effect of the carrier of polymorphic variants
of the SLCO1B1 gene on efficacy and safety in patients
during treatments with statins
N. A. Rumyantsev, Yu. V. Olefir, V. G. Kukes 170

Social media as a source of information on drug safety
and how to extract it
*I. I. Snegireva, A. S. Kazakov, E. Yu. Pasternak,
K. E. Zatolochina, T. V. Romanova* 174

Safety of apremilast: risk of psychical disorders
*T. M. Bukatina, N. Yu. Velts, M. A. Darmostukova,
E. Yu. Pasternak, T. V. Romanova* 182

Relevant information

Analysis of the decisions of foreign regulatory authorities 188

Other

Adverse drug reaction reporting form 196

Information for authors. 198

Mass media registration certificate:
PI No. FS77-54707 dated 17 July 2013
Address: Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051
Tel.: +7 (495) 234-61-04, ext. 61-85
E-mail: birf@expmed.ru
Passed for printing 30/10/2017

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Ровно 50 лет назад, 14 ноября 1967 года, в Великобритании была заполнена «желтая карта» с описанием случая возникновения нежелательной реакции (гранулоцитопении) на лекарственное средство имипрамин.

Эта «желтая карта» является первым сообщением о нежелательной реакции на лекарственное средство, включенным в компьютерную базу данных Vigibase Уппсальского центра мониторинга (UMC), реализующего исполнение Программы Всемирной организации здравоохранения по мониторингу лекарственной безопасности.

Принципы функционирования системы мониторинга за это время претерпели значительные изменения. Достаточно отметить, что первые обобщающие отчеты с использованием статистики являлись документами для внутреннего пользования, т.е. были не доступны для медицинской общественности. За прошедшие годы алгоритм анализа этих данных изменился коренным образом. Открытость и применение современных методов статистики являются современными трендами.

В настоящее время 127 стран являются полноправными членами Программы ВОЗ по международному мониторингу лекарственной безопасности (в программе мониторинга ВОЗ сейчас 127 полных членов и 28 ассоциированных членов). Центром ВОЗ были разработаны и направлены в страны-участницы Программы унифицированные формы-извещения для представления информации о подозреваемых нежелательных реакциях. Сегодня в базе данных Vigibase Уппсальского центра мониторинга (UMC) содержится более 16 млн. сообщений.

Следует отметить, что Советский Союз был в числе первых стран, организовавших специальные центры по изучению неблагоприятных побочных действий лекарственных средств (ЛС), затем система контроля безопасности ЛС была организована в России. Результаты работы российской системы фармаконадзора были высоко оценены ВОЗ, и Россия в 1998 году становится полным членом Программы ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств.

В настоящее время медицинские работники добровольно или в соответствии с локальными законодательными требованиями информируют соответствующие регуляторные органы о выявляемых нежелательных реакциях на лекарственные средства. Используются разные формы отчетности для оповещения. На сегодняшний день существуют система спонтанных сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные средства, система стимулированных сообщений о нежелательных реакциях на вакцины. Целью подобных систем наблюдения является быстрое обнаружение новых, непредвиденных, серьезных и редких нежелательных реакций на ЛС, формирование «сигнала», генерация гипотез, предварительная оценка безопасности ЛС, выявление возможных факторов риска и частоты возникновения нежелательных реакций.

Редакция журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» поздравляет коллег — специалистов по фармаконадзору с наступлением знаменательного полувекового юбилея современной системы контроля безопасности и эффективности лекарственных препаратов для медицинского применения.

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

ТИПОВАЯ ФОРМА ПЕРИОДИЧЕСКОГО ОТЧЕТА ПО БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Б. К. Романов¹, Р. Н. Аляутдин¹, М. А. Дармостукова¹,
С. В. Глаголев², В. А. Поливанов³

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,
109074, Российская Федерация, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу
обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора,
109074, Российская Федерация, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Статья поступила 11.10.2017. Принята к печати 30.10.2017

Резюме: Результаты проводимой оценки информации научного и клинического характера в периодических отчетах по безопасности лекарственных препаратов, направляемых в Росздравнадзор держателями регистрационных удостоверений лекарственных препаратов, указывают на отсутствие понимания нормативных правовых требований к подготовке этого документа. Это приводит к тому, что периодические отчеты по безопасности некоторых держателей регистрационных удостоверений получают отрицательную оценку и возвращаются на доработку. Целью работы является представление разработанной авторами методики подготовки типовой формы Периодического отчета по безопасности, которая позволит формировать этот отчетный документ надлежащим образом.

Ключевые слова: периодический отчет по безопасности (ПОБ); периодический обновляемый отчет по безопасности (ПООБ); периодический отчет по безопасности лекарственного средства (ПОБЛС); периодический отчет по безопасности лекарственного препарата (ПОБЛП); шаблон.

Библиографическое описание: Романов БК, Аляутдин РН, Дармостукова МА, Глаголев СВ, Поливанов ВА. Типовая форма периодического отчета по безопасности лекарственного препарата. Безопасность и риск фармакотерапии 2017; 5(4): 148–160.

В соответствии с положениями вступившего в силу 1 апреля 2017 г. в Российской Федерации Порядка осуществления фармаконадзора [1] — держатели регистрационных удостоверений (ДРУ) лекарственных препаратов (ЛП) или уполномоченные ими иные юридические лица обязаны направлять в Росздравнадзор Периодические отчеты по безопасности лекарственных препаратов (ПОБ) по форме, приведенной в п.п. 8.4–8.5 Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза (Правила НПФ ЕАЭС) [2].

В Правилах НПФ ЕАЭС, вступивших в силу 6 мая 2017 г., для обозначения ПОБ используется другой равнозначный термин — Периодический обновляемый отчет по безопасности (ПООБ, англ.: *periodic safety update report, PSUR*). Определение ПООБ в Правилах НПФ ЕАЭС — отчет для представления

оценки ДРУ соотношения «польза – риск» ЛП в определенный период времени в течение пострегистрационного этапа [1]. Другими широко используемыми ранее, но не рекомендуемые авторами к применению в настоящее время аббревиатурами для ПОБ являются ПОБЛС и ПОБЛП.

ПОБ представляются в Росздравнадзор в срок, указанный в п. 8.8.1 Правил НПФ ЕАЭС. Для ЛП, сроки и периодичность представления ПОБ на которые не утверждены Росздравнадзором, периодичность и сроки представления ПОБ отсчитываются от даты первой государственной регистрации ЛП в мире и составляют: каждые 6 месяцев от даты первой государственной регистрации в мире на протяжении первых 2 лет; ежегодно на протяжении последующих 2 лет; далее — каждые 3 года [1].

АИС Росздравнадзора

Фармаконадзор

11 октября 2017 13:14

Реестр ЛПИнформацияРезюмеМониторингПериодический отчетАрхив

Периодические отчёты по безопасности ЛС

Добавить1 - 50 из 262Искать:Номер:ОтклоненДата отправки с:

Организация:МНН:ТН:Производитель:[Все р

Период с:Период по:[Выберите вид документа]Все

Поиск

Номер	Статус	Вид документа	Дата отправки	Организация
08317	Отклонен	Периодический отчет	06.10.2017 14:52:17	Скрыто - конфиденциальная информация !
08176-1	Отклонен	Периодический отчет	05.10.2017 11:34:41	Скрыто - конфиденциальная информация !
08307	Отклонен	Периодический отчет	04.10.2017 19:08:55	Скрыто - конфиденциальная информация !
-1	Отклонен	Периодический отчет	03.10.2017 12:05:32	Скрыто - конфиденциальная информация !
08271-1	Отклонен	Периодический отчет	02.10.2017 16:58:45	Скрыто - конфиденциальная информация !

Рис. 1. Отклоненные Периодические отчеты по безопасности лекарственных средств

ДРУ обязаны представлять в Росздравнадзор ПОБ на все ЛП, зарегистрированные в Государственном реестре ЛП России, включая вакцины [1–3]. Рекомендуемая авторами форма представления ПОБ (как и любой иной формы экспресс-отчетности и периодической отчетности по безопасности в России) — отправка данных в автоматизированную информационную систему (АИС) «Фармаконадзор», расположенную на следующем электронном ресурсе: http://www.roszdravnadzor.ru/services/npr_ais.

При выявлении нежелательных реакций и иной информации по безопасности и эффективности, не содержащихся в инструкции по медицинскому применению, изменяющих отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛП, Росздравнадзор вправе запросить у ДРУ ЛП внеочередной ПОБ, который представляется в Росздравнадзор в срок, указанный в п. 8.8.2 Правил НПФ ЕАЭС [1].

Оценка информации научного и клинического характера, содержащейся в ПОБ, проводится экспертной организацией в течение 60 рабочих дней с даты их поступления.

При выявлении несоответствия представленного ПОБ пунктам ЕАЭС 8.4–8.5 Правил НПФ ЕАЭС, Росздравнадзор направляет

ДРУ запрос о внесении изменений в ПОБ. ДРУ в срок, не превышающий 30 рабочих дней с даты получения запроса Росздравнадзора, должен представить в АИС измененный ПОБ.

При выявлении содержащихся в ПОБ сведений, отсутствующих в инструкции по медицинскому применению, изменяющих соотношение «польза – риск» ЛП, экспертная организация направляет заключение об этом в Росздравнадзор.

В случае если причиной нежелательной реакции или угрозы жизни и здоровью человека могло являться нарушение ДРУ законодательных требований к фармаконадзору, Росздравнадзор принимает решение о проведении проверки ДРУ [1].

По состоянию на 11 октября 2017 г. в АИС поступило от ДРУ 7638 ПОБ, при этом 262 ПОБ были отклонены экспертами (рис. 1). Основной причиной отклонения ПОБ с направлением на внесение изменений стало несоответствие содержания и даже структуры отклоненных ПОБ установленным нормативным требованиям.

Целью данной работы является представление ДРУ разработанной авторами методики подготовки типовой формы ПОБ (шаблона) и авторской технологии работы с ним, которая

поможет составителям разрабатывать этот отчетный документ надлежащим образом.

Типовой шаблон ПОБ (старого образца, для информации, требующий приведения его к актуальным требованиям — PBRER, ICH-E2C (R2)) размещен автором в открытом доступе на Яндекс-диске (логин: M20171123, пароль: 20171123).

Общие требования к оформлению ПОБ — при представлении документа в формате Word (*.rtf, *.doc, *.docx): размер листа A4, поля (для вертикальной ориентации листа): левое — 3 см, правое — 1,5 см, верхнее и нижнее — 2 см, шрифт Times New Roman, размер 12 пт, нумерация: каждой страницы, начиная с первой; колонтитулы: обязательны верхний или нижний, с кратким отражением содержания; сокращения, аббревиатуры: расшифровывать при их первом упоминании; ссылки: приводить в соответствии с действующей редакцией Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы Международного комитета редакторов медицинских журналов.

Технология заполнения шаблона собственными данными, обеспечивающая грамотный подход к надлежащему исполнению требований к подготовке документа:

Скачать шаблон ПОБ для работы с ним с Яндекс-диска.

Дополнить шаблон ПОБ нормативными требованиями, актуальными на момент его подготовки. Это можно сделать в программе Word следующим образом: для Windows — подстановкой ссылок в режиме «Рецензирование», для MacOS — вставкой примечаний в режиме «Вставка». Для разных стран ЕАЭС могут быть использованы разные нормативные правовые акты. Например, на момент подготовки статьи, для Российской Федерации — это Правила НПФ ЕАЭС [1] и Приказ 1071 [2], для Республики Беларусь — это Технический кодекс устоявшейся практики РБ-ТКП 564–2015 (33050) «Надлежащая практика фармаконадзора» и Правила НПФ ЕАЭС [1], и т.д.

Далее необходимо проверить соответствие оформления, названий разделов, их порядка представления и содержания соответствующим нормативным требованиям (которые в различных странах могут отличаться друг от друга), заполняя в этом шаблоне своими данными вариативную часть, отмеченную курсивом. Следует обратить внимание, что шаблон — это лишь минимально допустимый объем представления данных на момент подготовки данной статьи. Типовую форму ПООБ (ПОБ) необходимо заполнять тщательно образом:

Конфиденциальная информация!
ПООБ № 1 Дексаметазон 2017-01

ПЕРИОДИЧЕСКИЙ ОТЧЕТ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА *Дексаметазон®*

МНН: Дексаметазон

Код АТХ: S01BA01 (Дексаметазон)

Лекарственная форма, дозировка: капли глазные 0,1 %.

Фармакотерапевтическая группа:

глюкокортикостероид для местного применения

Регистрационное удостоверение:

РУ № P N000000/01 от 12.01.2012 (переоформление 10.12.2014).

Срок введения в гражданский оборот — бессрочный.

Держатель регистрационного удостоверения: ООО «Незабудка»

Производитель: ООО «Незабудка», дочерняя компания ОАО «ФИАЛКА», Россия.

Юридический адрес: Россия, 555555, Иркутская область, г. Братск, ул. Байкальская, 1.

Адрес производства и принятия претензий: Россия, 555555, Иркутская область, г. Братск, ул. Байкальская, 1.

Международная дата рождения препарата: 23.06.1975 (Финляндия).

ПООБ № 1

(Дексаметазон — 2017ф-01)

Отчетный период (даты): 31.10.2014–01.11.2017.

Дата завершения подготовки ПООБ: 23.11.2017.

Дата закрытия базы данных для составления следующего ПООБ: 02.11.2020.

Отчет подготовил:

Уполномоченный по фармаконадзору ООО «Незабудка», Россия

Петров Петр Петрович,

Россия, 555555, Иркутская область, г. Братск, ул. Байкальская, 2.

Тел.: +7 (903) 555-55-55, факс: +7 (903) 555-55-56

Электронная почта: ppp@n-budka.ru

РЕГУЛЯТОРНЫМ ОРГАНАМ, КОНФИДЕНЦИАЛЬНО

Информация, содержащаяся в настоящем отчете, официально наделена правом исключительного пользования и подлежит защите в случае несанкционированного ее разглашения в соответствии с действующим законодательством.

Все страницы настоящего документа содержат конфиденциальную информацию.

Если она не адресована именно вам, или вы не являетесь ее полномочным получателем, настоятельно рекомендуем не использовать, не распространять, не публиковать, не копировать и не хранить данную информацию в электронном виде без получения письменного разрешения со стороны владельца авторского права.

Авторское право и право собственности: ООО «Незабудка», Россия (2017).

РЕЗЮМЕ ПО ПЕРИОДИЧЕСКОМУ ОТЧЕТУ ПО БЕЗОПАСНОСТИ

Данный документ является *первым* периодическим обновляемым отчетом по безопасности на лекарственный препарат (ПООБ) Дексаметазон®, капли глазные 0,1 %, 10 мл, производства ООО «Незабудка». Он включает в себя отчеты по безопасности, основывается на отдельных спонтанных сообщениях и иной информации, полученной ООО «Незабудка», а также партнерами компании в области рекламы и маркетинга.

Данному ПООБ присвоен порядковый номер — № 1.

Международная дата рождения (МДР) — 23.06.1975 г.

Отчетный период: 31.10.2014–01.11.2017.

В настоящее время препарат Дексаметазон®, капли глазные 0,1 %, 10 мл, производства ООО «Незабудка» зарегистрирован в Российской Федерации в качестве лекарственного средства для лечения негнойного конъюнктивита, кератита, кератоконъюнктивита и блефарита; склерита и эписклерита; ирита, иридоциклита, увеитов различного генеза; поверхностных травм роговицы различной этиологии (химические, физические или иммунные механизмы) после полной эпителизации роговицы; воспаления заднего отрезка глаза (хориоидит, хориоретинит).

Регистрационное удостоверение: РУ № Р N000000/01 от 12.01.2012 (переоформление 10.12.2014), бессрочное.

Лекарственный препарат Дексаметазон® производства ООО «Незабудка», содержащий действующее вещество дексаметазон, является воспроизведенным лекарственным средством препарата Офтан® Дексаметазон, производитель: Стар, Финляндия, зарегистрированно-го в России 23.06.1975 г.

Препараты с МНН дексаметазон в форме глазных капель зарегистрированы во многих странах мира и имеют показания к применению, идентичные показаниям к применению лекарственного препарата Дексаметазон®, капли глазные 0,1 %, 10 мл, производства ООО «Незабудка».

За отчетный период не было случаев приостановки регистрации препарата Дексаметазон® или запрета на его использование по причине безопасности.

В соответствии с отчетностью, за отчетный период (3 года) было реализовано 837000 флаконов препарата Дексаметазон®, капли глазные 0,1%, 10 мл, производства ООО «Незабуд-

ка». В соответствии с расчетами, 837000 пациентов применяли препарат Дексаметазон® за данный отчетный период. Всего за все время обращения препарата Дексаметазон®, капли глазные 0,1 %, 10 мл, производства ООО «Незабудка» в Российской Федерации было реализовано 96322604 флаконов.

Клинических или пострегистрационных испытаний, которые бы вновь подвергались анализу, в течение отчетного периода компанией не проводилось.

За текущий период обращения препарата Дексаметазон® в Федеральную базу данных АИС-Росздравнадзор-Фармаконадзор и в компанию ООО «Незабудка» не поступали сообщения о случаях нежелательных реакций (НР), в связи с чем не потребовалось проведение анализа новых проблем безопасности.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Резюме	4
1. Введение	6
2. Данные о регистрации лекарственного препарата Дексаметазон® в мире	7
3. Новые данные о мерах, принятых в связи с безопасностью	8
4. Изменения в основной информации по безопасности	8
5. Количество использованного препарата	9
6. Представление отдельных случаев нежелательных реакций	10
7. Исследования	13
8. Иная информация	14
9. Общая оценка безопасности	15
10. Заключение	19
Приложение 1. Список литературы	20
Приложение 2. Инструкция по медицинскому применению	21
Приложение 3. Изменение № 1 инструкции по медицинскому применению	24
Приложение 4. Изменение № 2 инструкции по медицинскому применению	25
Приложение 5. Изменение № 3 инструкции по медицинскому применению	26

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

DDD	Defined daily dose (установленная суточная доза)
FDA	Управление по лекарственным препаратам и пищевым продуктам США
MedDra	Медицинский словарь нормативно-правовой деятельности
АИС	Автоматизированная информационная система
АТХ	Анатомо-терапевтическая-химическая классификация
ГКС	Глюкокортикостероиды
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ЗО	Здравоохранение
ИМП	Инструкция по медицинскому применению
ЛП	Лекарственный препарат
МДР	Международная дата рождения
МКГ	Международный комитет по гармонизации
НР	Нежелательная реакция
ОАО	Открытое акционерное общество
ООО	Общество с ограниченной ответственностью
ПСС	Причинно-следственная связь
РУ	Регистрационное удостоверение
СБМП	Спецификация по безопасности медицинского препарата
ССС	Сердечно-сосудистая система

1. Введение

Ниже представлен 1-й периодический обновляемый отчет по безопасности лекарственного препарата (ПООБ) Дексаметазон®, капли глазные 0,1 %, 10мл, производства ООО «Незабудка».

Отчёт представлен в форме, соответствующей требованиям Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 3.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» [1], с учетом требований Приказа Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора» [2].

В следующий ПООБ по препарату Дексаметазон®, капли глазные 0,1%, 10 мл, производства ООО «Незабудка», составляемый уполномоченным по фармаконадзору компании ООО «Незабудка», планируется включить период с 10.11.2015 – 09.11.2018 гг. (таблица 1):

Таблица 1. Плановый выпуск ПООБ

ПООБ	Отчетный период	Продолжительность отчетного периода
ПООБ 1	31.10.2014 – 01.11.2017	3 года
ПООБ 2	02.11.2017 – 01.11.2020	3 года
ПООБ 3	02.11.2020 – 01.11.2023	3 года

2. Данные о регистрации лекарственного препарата Дексаметазон® в мире

Таблица 2. Данные о регистрации лекарственного препарата Дексаметазон® в Российской Федерации

Номер РУ	ТН	Дата регистрации	Дата продления регистрации	Отличия, включенные в инструкцию по медицинскому применению за отчетный период
РУ № Р N000000/01	Дексаметазон®, капли глазные 0,1 % 10 мл	12.01.2012	Переоформлен 10.11.2014 бессрочное	Изменение №3 — Изменение юридического адреса (см. Приложение 5)

Таблица 3. Данные о регистрации лекарственного препарата Дексаметазон® в мире

Страна	ТН	Дата регистрации	Срок действия регистрации	Отличия, содержащиеся в инструкции по применению
Лекарственный препарат Дексаметазон® в других странах мира не зарегистрирован				

3. Новые данные о мерах, принятых регуляторными органами или компанией-производителем, в связи с безопасностью

В отчетном периоде не было случаев отзыва регистрационного удостоверения, его аннулирования или приостановки действия, отказов в продлении регистрационных удостоверений, ограничений, касающихся распространения препарата Дексаметазон®, капли глазные 0,1 %, 10 мл, производства ООО «Незабудка», приостановки клинических испытаний, изменения дозировок, изменения целевой группы пациентов или показаний к применению, изменений лекарственной формы или экстренных ограничений, установленных по причинам безопасности.

Запросов на проведение изменений или намерений выполнить изменения утвержденных на национальном уровне инструкций, содержащих краткие характеристики лекарственного препарата от служб здравоохранения Российской Федерации не поступало.

4. Изменения в основной информации по безопасности

Спецификация по безопасности медицинского продукта (СБМП) является документом, составленным согласно рекомендациям Международной конференции по гармонизации E2C (R1).

В связи с отсутствием серьезных сообщений о НР на препарат Дексаметазон®, дополнительные изменения не вносились в информацию, касающуюся безопасности ЛС (новых про-

тивопоказаний, побочных действий, взаимодействий и других разделов инструкции по медицинскому применению).

Версия Спецификации по безопасности медицинского продукта от 12.03.2012 (№ 1), действующая в начале отчетного периода не изменялась до его закрытия.

5. Количество использованного препарата

Анализ медицинского применения препарата Дексаметазон® соответствует отчетному периоду, за который представлен ПООБ.

За отчетный период:

- клинических испытаний, вновь подвергшихся анализу, не проводилось;
- никто из пациентов препарат Дексаметазон® в рамках программ по использованию ЛП в благотворительных целях не применял;
- реализовано 837000 упаковок препарата Дексаметазон®, см. табл. 4:

Таблица 4. Количество проданного препарата за отчетный период

Препарат	Кол-во упаковок
Дексаметазон®, капли глазные 0,1%, 10 мл	100000
Итого:	100000
Количество препарата, проданного за все время его обращения в России:	
Дексаметазон®, капли глазные 0,1%, 10 мл	2222222
Итого:	2222222

Данные о потреблении препарата на фармацевтическом рынке подсчитываются на основании рекомендованной установленной суточной дозы (DDD) — 0,5 мл 0,1 % р-ра = 0,5 мг. Стандартный курс лечения препаратом по основному показанию составляет 20 дней и не должен превышать 3 недели.

Общее количество действующего вещества во всех реализованных упаковках лекарственного препарата — 10 мг · 100000 флаконов = 1000000 мг.

Количество стандартных курсов лечения препаратом за отчетный период определяется по формуле

$$N = \frac{m}{DDD \cdot T},$$

N — число стандартных курсов лечения; m — общее количество действующего вещества, содержавшегося в реализованных упаковках препарата (мг); T — длительность стандартного курса лечения; DDD — установленная суточная доза (мг).

$1000000 / (0,5 \cdot 20) = 100000$ стандартных курсов лечения препаратом Дексаметазон® за отчетный период.

6. Представление отдельных случаев нежелательных реакций

6.1. Индивидуальные случаи нежелательных реакций.

За текущий период обращения препарата Дексаметазон® в Федеральную базу данных АИС-Росздравнадзор-Фармаконадзор и компанию-производитель ООО «Незабудка» не поступали сообщения о случаях возникновения нежелательных реакций (НР) на препарат.

Обобщенная информация о нежелательных реакциях со стороны органов и систем органов, полученная в рамках мониторинга безопасности препарата, за отчетный период представлена в таблицах 5, 6 и 7.

Таблица 5. Распределение спонтанных сообщений, содержащих информацию о серьезных и несерьезных, в том числе и не включенных в ИМП, случаях нежелательных явлений за отчетный период

Источник получения данных	Количество нежелательных явлений с учетом критерия серьезности и включения в ИМП				Итого
	Серьезные		Несерьезные		
	Предвиденные	Непредвиденные	Предвиденные	Непредвиденные	
Потребители	0	0	0	0	0
Специалисты сферы ЗО	0	0	0	0	0
Регуляторные органы	0	0	0	0	0
Литература	0	0	0	0	0
КИ	0	0	0	0	0
Всего	0	0	0	0	0

Таблица 6. Распределение полученных производителем сообщений о нежелательных реакциях по органам и системам органов

Расстройства и нарушения органов и систем органов/ Описание НЯ	Количество нежелательных явлений			
	Серьезные		Несерьезные	
	Абс.	% от общего числа НЯ	Абс.	% от общего числа НЯ
1	2	3	4	5
<i>Системные аллергические реакции</i>	0	0	0	0
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>	0	0	0	0
<i>Новообразования доброкачественной, злокачественной или неуточненной природы</i>	0	0	0	0
<i>Нарушения психики</i>	0	0	0	0
<i>Со стороны нервной системы</i>	0	0	0	0
<i>Со стороны водно-электролитного обмена</i>	0	0	0	0
<i>Со стороны кожных покровов и слизистых</i>	0	0	0	0
<i>Со стороны опорно-двигательного аппарата</i>	0	0	0	0
<i>Со стороны иммунной системы</i>	0	0	0	0
<i>Со стороны обмена веществ</i>	0	0	0	0
<i>Расстройства сердечно-сосудистой системы</i>	0	0	0	0
<i>Врожденные, наследственные и генетические нарушения</i>	0	0	0	0
<i>Нарушение со стороны органов зрения</i>	0	0	0	0
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	0	0	0	0
<i>Хирургические вмешательства и терапевтические процедуры</i>	0	0	0	0
<i>Отсутствие эффекта</i>	0	0	0	0

Таблица 7. Общие сведения о нежелательных реакциях, полученные в отчетный период

Номер в базе АИС Росздравнадзор / Внутренний номер	Страна	Источник Информации	Возраст, пол	Суточная доза, способ применения	Описание реакции	Исход	Критерий серьезности	ПСС
<i>Нет ни одного сообщения о случаях НР на препарат Дексаметазон® в федеральной базе данных АИС-Росздравнадзор-Фармаконадзор</i>								

6.2. Анализ отдельных клинических случаев, выполненных держателем регистрационного удостоверения

Анализ отдельных клинических случаев выполненных держателем регистрационного удостоверения не проводился в связи с тем, что ни одного сообщения о случаях НР на препарат Дексаметазон® не поступало за отчетный период ни в федеральную базу данных АИС-Росздравнадзор-Фармаконадзор, ни производителю.

В связи с тем, что спонтанные сообщения о случаях развития НР после применения препарата Дексаметазон® отсутствуют, нет необходимости в проведении дополнительного анализа новых данных о безопасности.

6.3. Смертельные исходы.

За отчетный период сообщений о нежелательных реакций со смертельным исходом не зарегистрировано.

7. Исследования

Лекарственные средства дексаметазона в форме глазных капель известны на фармацевтическом рынке более 40 лет и являются хорошо изученными. Его основные фармакологические и фармакотерапевтические свойства отражены в ранее проводимых исследованиях.

7.1. Клинические исследования, связанные с безопасностью, спонсируемые компанией, подлежащие анализу впервые

За данный отчетный период никаких клинических испытаний препарата Дексаметазон®, спонсируемых производителем, результаты которых анализировались бы впервые, проведено не было.

7.2. Новые целевые исследования по безопасности

За данный отчетный период никаких целевых клинических испытаний, спонсируемых производителем по безопасности лекарственного средства Дексаметазон®, или исследований, связанных с изучением иных аспектов его применения, в которых может быть получена дополнительная информация по безопасности, проведено не было.

7.3. Опубликованные исследования по безопасности/Обзор литературы

Поиск сведений по безопасности лекарственного средства дексаметазон в форме глазных капель за весь отчетный период произведен с использованием источников с открытым доступом к информации (PubMed др.) и периодической литературы. Новая информация, содержащая важные данные относительно безопасности препарата Дексаметазон® на этапе пострегистрационных клинических исследований, в ходе этого поиска не выявлена.

7.4. Результаты доклинических и клинических исследований

7.4.1. Доклинические исследования

В отчетном периоде доклинические исследования лекарственного препарата Дексаметазон® не проводились.

7.4.2. Клинические исследования

В отчетном периоде при анализе литературных источников не были получены данные о развитии нежелательных реакций при применении лекарственного препарата Дексаметазон® в форме глазных капель.

7.5. Иные исследования

Другой, значимой информации по препарату Дексаметазон®, получено не было.

Комментарий уполномоченного по фармаконадзору: ввиду того, что новой информации по безопасности не получено, а информация о риске развития нежелательных реакций уже указана в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Дексаметазон®, какие-либо действия, связанные с безопасностью, не требуются, и административные решения не нужны.

8. Иная информация

8.1. Информация по эффективности

За данный отчетный период не было сообщений о терапевтической неэффективности препарата Дексаметазон®.

8.2. Значимая информация, полученная в последний момент

С момента закрытия базы данных 23.11.2017 года какой-либо значимой информации по безопасности препарата Дексаметазон® получено не было.

8.3. Оценка соотношения польза/риск

Вопросы, касающиеся безопасности препарата Дексаметазон®, капли глазные 0,1%, 10 мл, производства ООО «Незабудка», находятся под непрерывным контролем со стороны действующей службы по фармакологическому надзору компании ООО «Незабудка».

Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что препарат хорошо переносится, и при его приеме согласно показаниям к применению сохраняется благоприятное соотношение между выгодой и риском.

Более полный анализ соотношения польза/риск отдельно не проводился.

9. Общая оценка безопасности

Данные, представленные в настоящем документе, позволяют сделать вывод о том, что изменений в характеристиках перечисленных побочных действий не произошло. В течение прошедшего отчетного периода новых сведений о НР, новых состояниях, имеющих отношение к безопасности, получено не было.

9.1. Данные по увеличению частоты сообщений о НР

Результаты/определения/применения терминологии по MedDRA, отражающие рост частоты сообщений за указанный период времени, отсутствуют.

9.2. Выявленные симптомы, касающиеся безопасности

В течение прошедшего отчетного периода новых сведений о НР, новых состояниях, имеющих отношение к безопасности, классифицируемых по ниже приведенной схеме, получено не было.

9.2.1. нарушения со стороны органов зрения — отсутствуют.

9.2.2. врожденные, наследственные и генетические нарушения — отсутствуют.

9.2.3. нарушения со стороны ЖКТ — отсутствуют.

9.2.4. нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани — отсутствуют.

9.2.5. новообразования: доброкачественные, злокачественные и неизвестной этиологии — отсутствуют.

9.3. Лекарственные взаимодействия.

Сообщений о лекарственных взаимодействиях с препаратом Дексаметазон®, капли глазные 0,1 %, 10 мл, производства ООО «Незабудка» за период обновления данного отчета не поступало.

9.4. Случаи передозировки

Сообщений о случаях передозировки препарата Дексаметазон®, капли глазные 0,1%, 10 мл, производства ООО «Незабудка» за период обновления данного отчета не поступало.

9.5. Лекарственная зависимость или применение не по назначению

Сообщений о лекарственной зависимости или неправильном применении препарата Дексаметазон®, капли глазные 0,1 %, 10 мл, производства ООО «Незабудка» за период обновления данного отчета не поступало.

9.6. Применение ЛП в период беременности и период грудного вскармливания

Сообщений о применении ЛП Дексаметазон®, капли глазные 0,1 %, 10 мл, производства ООО «Незабудка» в период беременности и период грудного вскармливания за период обновления данного отчета не поступало.

9.7. Применение ЛП у отдельных категорий пациентов (дети, лица пожилого возраста, лица с нарушением функции органов)

Сообщений о применении ЛП Дексаметазон®, капли глазные 0,1 %, 10 мл, производства ООО «Незабудка» у отдельных категорий пациентов за период обновления данного отчета не поступало.

9.8. Результаты долгосрочной терапии

Сообщений, указывающих на симптомы связанные с безопасностью, выявлено не было.

9.9. Сообщения, полученные от потребителей и иных лиц, не задействованных в сфере здравоохранения

Сообщений о НР за период обновления данного отчета не поступало.

9.10. Ошибки при назначении ЛП/Нарушения схемы назначения

Сообщений о НР, указывающих на ошибки при назначении ЛП/нарушения схемы назначения за период обновления данного отчета не поступало.

9.11. Иные аспекты, касающиеся безопасности

Какие либо значимые дополнительные аспекты, касающиеся безопасности ЛП Дексаметазон®, капли глазные 0,1 %, 10 мл, производства ООО «Незабудка», за рассматриваемый период выявлены не были.

10. Заключение

Все данные, полученные в течение отчетного периода и изложенные в настоящем ПООБ подтверждают, что лекарственный препарат для медицинского применения Дексаметазон®, капли глазные 0,1 %, производства ООО «Незабудка» хорошо переносится и при правильном его приеме сохраняется благоприятное отношение между пользой и риском.

Препарат Дексаметазон®, капли глазные 0,1 %, производства ООО «Незабудка» следует применять в точном соответствии с предписаниями инструкции по медицинскому применению.

Инструкция по медицинскому применению препарата Дексаметазон®, капли глазные 0,1 %, производства ООО «Незабудка» точно отражает текущие знания о препарате, и не требует корректировки.

Уполномоченный по фармаконадзору
23.11.2017

Петров Петр Петрович

Приложение 1

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».
2. Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора».

Приложение 2.

Инструкция по медицинскому применению (скан)

Приложение 3.

Изменение № 1 в Инструкцию по медицинскому применению

Приложение 4.

Изменение № 2 в Инструкцию по медицинскому применению

Приложение 5.

Изменение № 3 в Инструкцию по медицинскому применению

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора» [Интернет]. 2017 (дата обращения 04.10.2017). Доступно на: <http://www.roszdravnadzor.ru/documents/39003>.
2. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» [Интернет]. 2017 (дата обращения 04.10.2017). Доступно на: http://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411948/cncd_2_1112016_87.
3. Снегирева ИИ, Затолочина КЭ, Озерцовский НА, Романов БК, Миронов АН. Фармаконадзор вакцин в России: нормативно-правовое регулирование, особенности развития на современном этапе. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; (4): 27–31.

ОБ АВТОРАХ

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

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

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

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

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

Глаголев Сергей Владимирович. Заместитель начальника Управления — начальник Отдела организации фармаконадзора, канд. мед. наук.

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

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

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Романов Борис Константинович; Romanov@expmed.ru

STANDARD FORM OF A PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT

**B. R. Romanov¹, R. N. Alyautdin¹, M. A. Darmostukova¹,
S. V. Glagolev², V. A. Polivanov³**

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 Federal Service for Surveillance in Healthcare (Roszdravnadzor),
Slavjanskaja square 4, bld. 1, Moscow 109074, Russian Federation

³ Federal State Budgetary Institution
«Information and Methodological Centre for Expert Evaluation, Recording
and Analysis of Circulation of Medicinal Products» of Roszdravnadzor,
Slavjanskaja square 4, bld. 1, Moscow 109074, Russian Federation

Abstract: The results of evaluating information in the Periodic safety update reports (PSUR) submitted by marketing-authorisation holder indicate a lack of understanding of regulatory requirements for the preparation of this document. As a result PSURs submitted by some marketing authorisation holders are returned to them for correction. The purpose of this article is to present the standard forms of PSUR, which will allow you to adequately prepare this reporting document.

Key words: Periodic safety update reports (PSUR), standard forms.

For citation: Romanov BK, Alyautdin RN, Darmostukova MA, Glagolev SV, Polivanov VA. Standard form of the Periodic Safety Update Report. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2017; 5(4): 148–160.

REFERENCES

1. Order of Roszdravnadzor of 15.02.2017 № 1071 «On approval of the Procedure of pharmacovigilance». [Internet]. 2017 [cited 2017 Oct 4]. Available from: <http://www.rozdravnadzor.ru/documents/39003> (in Russian).
2. The decision of the Board Eurasian economic Commission of 3.11.2016–87 «About approval of Rules of Good Pharmacovigilance Practice of the Eurasian Economic Union». [Internet]. 2017. [cited 2017 Oct 4]. Available from: http://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411948/cncd_21112016_87 (in Russian).
3. Snegireva II, Zatolochina KE, Ozeretskovsky NA, Romanov BK, Mironov AN. Vaccine pharmacovigilance in Russia, legal and regulatory framework, current stage of development. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2014; (4): 27–31 (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.

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

Alyautdin RN. Director of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety. MD, PhS, DSc, prof.

Darmostukova MA. Senior research scientist of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety.

Federal Service for Surveillance in Healthcare (Roszdravnadzor), Slavjanskaja square 4, bld. 1, Moscow 109074, Russian Federation.

Glagolev SV. Deputy Head of Department — Chief of Department of Pharmacovigilance, PhD.

Federal State Budgetary Institution «Information and Methodological Centre for Expert Evaluation, Recording and Analysis of Circulation of Medicinal Products» of Roszdravnadzor, Slavjanskaja square 4, bld. 1, Moscow 109074, Russian Federation.

Polivanov VA. Director of the Centre for Monitoring Effective, Safe and Rational use of Medicinal Products.

CONTACT E-MAIL

Romanov BK; Romanov@expmed.ru

ПРОБЛЕМА ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТИ ИНТЕРФЕРОНОВ СИСТЕМНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

И. И. Снегирева¹, Е. Ю. Пастернак¹, К. Э. Затолочина²,
М. А. Дармостукова¹, Р. Н. Аляутдин¹, В. А. Поливанов³

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

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу
обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора,
109074, Российская Федерация, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Статья поступила 21.08.2017. Принята к печати 30.10.2017

Резюме: Статья посвящена проблемам взаимозаменяемости интерферонов системного действия для лечения рассеянного склероза. Проведен анализ 1643 спонтанных сообщений российской базы данных за период с 2009 по 2015 годы, с целью выявления информации о нежелательных реакциях, возникших при замене указанных препаратов. Основная информация о нежелательных реакциях, неэффективности при заменах препаратов интерферонов системного действия для лечения рассеянного склероза в рамках одного международного непатентованного наименования начала поступать с 2010–2011 годов. Наибольший удельный вес составили сообщения с «возможной» степенью достоверности причинно-следственной связи. Большая часть спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при замене интерферонов бета-1а и бета-1б содержали информацию о взрослых пациентах. Более половины спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при замене биопрепаратов содержали информацию, которая была отнесена к клинически значимому событию. При замене препаратов интерферонов бета-1а и бета-1б преобладали общие расстройства и нарушения в месте введения, нарушения со стороны скелетно-мышечной ткани, неврологические нарушения. Показано, что референтный лекарственный препарат переносился хорошо, а замена на воспроизведенный препарат приводила к неэффективности или развитию нежелательных реакций. Результаты исследования позволяют сделать вывод о том, что данные спонтанных сообщений целесообразно учитывать при оценке взаимозаменяемости лекарственных препаратов интерферонов системного действия для лечения рассеянного склероза.

Ключевые слова: взаимозаменяемость; интерфероны; спонтанные сообщения; фармаконадзор.

Библиографическое описание: Снегирева ИИ, Пастернак ЕЮ, Затолочина КЭ, Дармостукова МА, Аляутдин РН, Поливанов ВА. Проблема взаимозаменяемости интерферонов системного действия для лечения рассеянного склероза. Безопасность и риск фармакотерапии 2017; 5(4): 161–169.

В настоящее время область применения интерферонов крайне широка — от педиатрии, терапии до онкологии. С момента внедрения препаратов интерферонов в клиническую практику накоплен значительный опыт их применения. Основным показанием для назначения интерферона (ИФ) бета остается рассеянный склероз [1]. Клиническая эффективность ИФ в отношении уменьшения рецидивов и замедления прогрессирования заболевания доказана в крупномасштабных исследованиях [2].

Одним из факторов, ограничивающих применение препаратов интерферона в кли-

нической практике, является риск развития широкого спектра нежелательных реакций (НР). Выраженность НР может варьировать и зависит от целого ряда факторов: состава препарата (класс интерферона и вспомогательные вещества, входящие в состав), его происхождения, пути введения, дозы, течения основного заболевания [1]. Кроме того может возникать ряд проблем при замене препаратов интерферонов в течение длительного курса лечения. Концепция взаимозаменяемости лекарственных препаратов (ЛП) подразумевает возможность замены референтного лекарственного препарата на вос-

произведенный или биоаналогичный и направлена на сокращение затрат на лекарственное обеспечение, а также равный доступ каждого человека к качественным, безопасным и эффективным лекарственным препаратам. Согласно российскому законодательству взаимозаменяемым лекарственным препаратом является ЛП с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного препарата, имеющий эквивалентный ему качественный и количественный состав действующих веществ, вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения [3]. Взаимозаменяемость воспроизведенных ЛП (полученных методом химического синтеза) в целом базируется на биоэквивалентности сравниваемых ЛП, при оценке сопоставимости биологических препаратов невозможно опираться исключительно на критерий биоэквивалентности. Ограниченные возможности прогнозирования клинических свойств биологических молекул, отличающихся сложностью строения, только на основании знаний их физико-химических характеристик обуславливают невозможность применения концепции биоэквивалентности при оценке взаимозаменяемости биологических ЛП [4(7)].

Целью нашего исследования стала оценка проблемы возникновения нежелательных реакций, вызванных при замене препаратов интерферонов системного действия для лечения рассеянного склероза в рамках одного международного непатентованного наименования на основании результатов анализа спонтанных сообщений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В анализ включены спонтанные сообщения (СС) о НР, поступившие в федеральную базу данных спонтанных сообщений о НР за 7 лет — с 1 января 2009 по 31 декабря 2015 года. Критерием включения в анализ было наличие среди подозреваемых в развитии НР следующих ЛП — Интерферон бета-1а, Интерферон бета-1b.

Для анализа были отобраны СС о НР, в которых имелась информация о замене препарата в рамках одного международного непатентованного наименования (МНН). После этого был проведен детальный анализ отобранных сообщений.

Анализу подвергались только СС с высокой степенью достоверности причинно-след-

ственной связи (СД ПСС «ЛП–НР») — определенная, вероятная и возможная. Степень достоверности причинно-следственной связи определялась по шкале Наранжо.

Оценивалась динамика поступления СС за указанные годы.

Все замены препаратов с одним международным непатентованным наименованием, но различными торговыми наименованиями, были структурированы следующим образом:

- Референтный ЛП переносится хорошо, замена на воспроизведенный ЛП (ВЛП) приводит к неэффективности или НР;
- Воспроизведенный ЛП 1 переносится хорошо, замена на другой воспроизведенный ЛП 2 приводит к неэффективности или НР;
- Воспроизведенный ЛП переносится хорошо, замена на референтный ЛП приводит к неэффективности или НР;

Проводился анализ серьезности НР. Нежелательные реакции распределялись по системно-органным классам в соответствии с классификацией Медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA®.

Для всех анализируемых показателей была выполнена описанная статистика, в зависимости от типа переменной. Сравнительный анализ качественных переменных проводился с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Для предотвращения конфликта интересов торговые наименования препаратов были зашифрованы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ динамики поступления СС о НР связанных с заменами биопрепаратов показал, что абсолютное число СС о НР или неэффективности, связанных с заменами ИФ бета-1а и их удельный вес были наибольшим в 2011 году — 24 СС (13,9 %). Абсолютное число СС о НР, либо о неэффективности, связанных с заменами ИФ бета-1b, было наибольшим также в 2011 году — 68 СС (18,3 %), а удельный вес был наибольшим в 2010 году (30,0 %) (табл. 1).

Анализ СД ПСС между НР и применением ЛП в группе биопрепаратов показал, что для всех анализируемых СС вне зависимости от подозреваемого препарата наибольший удельный вес составили сообщения с «возможной» степенью достоверности связи. Удельный вес сообщений с низкой степенью достоверности связи («сомнительная») соста-

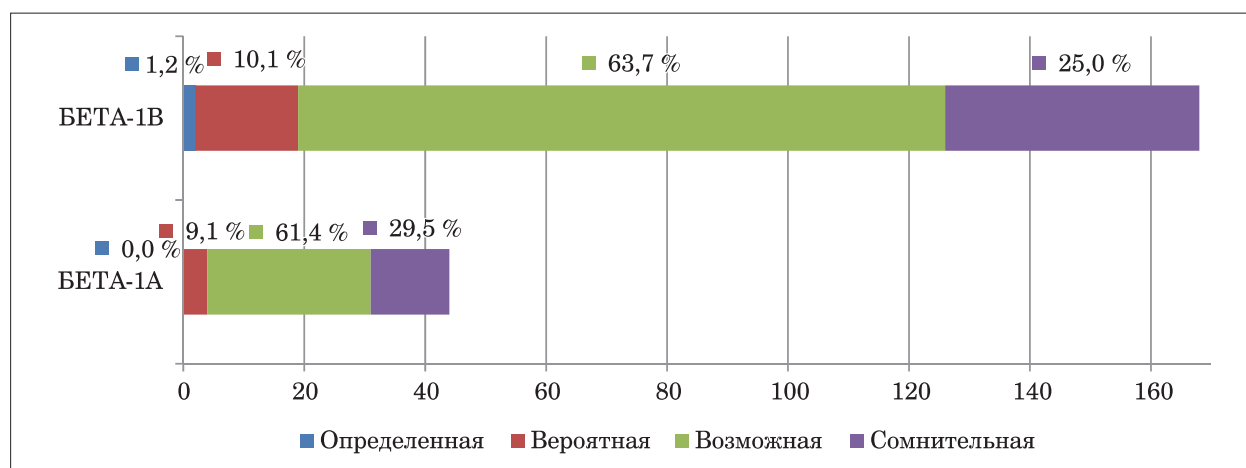


Рис. 1. Степень достоверности причинно-следственной связи между применением ЛП и развитием нежелательной реакции

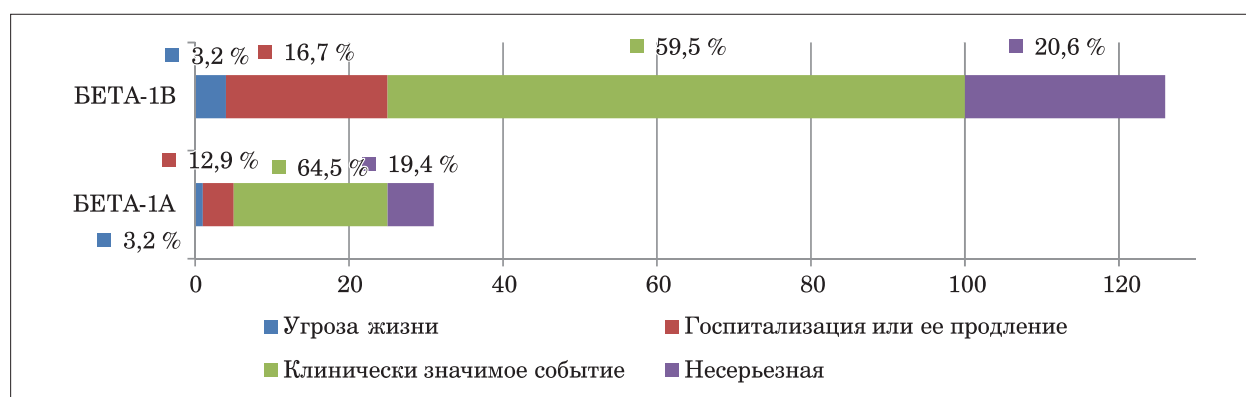


Рис. 2. Распределение по степени серьезности нежелательных реакций биопрепаратов

Таблица 1. Динамика поступления сообщений за исследуемый период времени

ЛП	Число СС с заменами (% от СС на препарат) в год						
	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.
ИФ бета-1а	1 (2,9)	0 (0,0)	24 (13,9)	11 (11,1)	3 (7,5)	2 (7,7)	3 (5,2)
ИФ бета-1b	0 (0,0)	21 (30,0)	68 (18,3)	16 (7,9)	13 (12,6)	24 (13,6)	26 (17,1)

вил 25,0 % при замене ИФ бета-b и 29,5 % при замене ИФ бета-1а (рис. 1).

Как видно из таблицы 2, большая часть СС о НР при замене ИФ бета-1а и бета-1b содержали информацию о взрослых пациентах.

Минимальный возраст составил 9 лет, максимальный возраст — 70 лет, медиана — 38 лет, средний возраст — 38,56 (95 % ДИ 36,73 — 40,39) года.

Анализ серьезности НР (рис. 2) показал, что в СС о НР связанных с заменой препарата преобладали случаи серьезных НР, так 80,6 % (25 СС) составили СС о серьезных НР после замены ИФ бета-1а и 79,4 % (100 СС)

Таблица 2. Распределение пациентов по возрастным группам

Возрастная группа	Количество СС (%) о НР при замене препарата	
	ИФ бета-1а	ИФ бета-1в
Младший школьный возраст	1(3,2)	0(0,0)
Старший школьный возраст	2(6,5)	1(0,8)
Взрослые	26(83,9)	109(86,5)
Неизвестно	2(6,5)	16(12,7)
Всего	31(100,0)	126(100,0)

составили СС о серьезных НР после замены ИФ бета-1b (рис. 2).

Более половины СС о НР при замене биопрепаратов содержали информацию, которая была отнесена к клинически значимому событию, 3,2 % СС о НР при замене ИФ бета-1a и бета-1b содержали в себе информацию, которая позволила отнести данное сообщение к категории НР, которая представляет «угрозу жизни», за счет проявления неэффективности или недостаточность действия ЛП, и как следствие прогрессирование рассеянного склероза, судорог. Летальных случаев не зарегистрировано (рис. 2).

Нами установлено, что для ИФ бета-1a чаще референтный ЛП переносился хорошо, а замена на воспроизведенный ЛП приводила к неэффективности терапии или к развитию НР: 80,6 % (25 СС).

Среди сообщений о НР при замене ИФ бета-1b преобладал вид замен, когда воспроизведенный ЛП 1 переносился хорошо, а воспроизведенный ЛП 2 был неэффективен или приводил к НР — 62,7 % (79 СС) (табл. 3).

При анализе замен между ИФ бета-1a на ИФ бета-1b не было выявлено достоверных отличий в удельном весе ($p = 0,24$).

Интерферон бета-1a. Анализ 464 сообщений о развитии НР после применения препаратов ИФ бета-1a позволил получить следующие данные. Из указанных 464 сообще-

ний 9,5 % (44 СС) содержали информацию о замене одного ЛП на другой (табл. 1).

Результаты оценки СД ПСС между НР и приемом ИФ бета-1a по случаям связанным с заменой ЛП представлены на рисунке 1: количество СС с высокой СД ПСС «ЛП–НР» составило 70,5 % (31 СС), с низкой — 29,5 % (13 СС) сообщений. Удельный вес СС с высокой СД ПСС от всех СС на ИФ бета-1a за весь период составил 6,7 %.

Большая часть сообщений содержали информацию о НР при замене между препаратами интерферона бета-1a у взрослых — 83,9 % (26 СС), 6,5 % (2 СС) — у пациентов старшего школьного возраста, 3,2 % (1 СС) — у пациента младшего школьного возраста и в 6,5 % (2 СС) — возраст был не указан (табл. 2).

Анализ показал, что в 9,7 % (3 СС) сообщений о НР при замене препарата был указан референтный ЛП в разделе подозреваемый, а в 90,3 % (28 СС) воспроизведенный препарат (табл. 4). Важно отметить, что в сообщениях могла указываться как информация о развитии НР на ВЛП после перехода с терапии референтным препаратом, так и о развитии НР на воспроизведенный препарат с необходимостью последующей замены на референтный ЛП (данные указывались в разделе «Значимая дополнительная информация»).

Таблица 3. Виды замен в группе биопрепаратов

Вариант замены	Количество СС абс.(%, удельный вес СС с данным вариантом замены от общего количества СС на ЛП)	
	ИФ бета-1a	ИФ бета-1b
Референтный ЛП переносился хорошо; Воспроизведенный ЛП был неэффективен или приводит к НР	25(80,6)	44(34,9)
Воспроизведенный ЛП 1 переносился хорошо; Воспроизведенный ЛП 2 был неэффективен или приводил к НР	4(12,9)	79(62,7)
С ИФ бета-1b на ИФ бета-1a, с ИФ бета-1a на ИФ бета-1b	2(6,5)*	3(2,4)*
Всего	31(100)	126(100)

Примечание:* — $p \leq 0,05$ при сравнении числа вида замен ИФ бета-1a с ИФ бета-1b.

Таблица 4. Распределение препаратов по торговым наименованиям

Тип препарата	Торговое наименование ЛП	Количество СС (абс.)	%
Референтный препарат	ИФ бета-1a — 1	3	9,7
Воспроизведенный препарат	ИФ бета-1a — 2	26	83,9
	ИФ бета-1a — 3	1	3,2
	ИФ бета-1a — 4	1	3,2

В таблице 5 представлено распределение НР, вызванных заменой интерферона бета-1а, по системно-органным классам.

Наибольший удельный вес составили сообщения о НР при замене ИФ бета-1а, в разделе «Описание НР» которых были отмечены общие расстройства и реакциями в месте введения, что клинически проявлялось гриппоподобным синдромом 8,6 % от общего количества НР (6 СС), повышением температуры тела 20 % (14 СС) и реакциями в месте введения: боль — 18,6 % (13 СС), уплотнение — 7,1 % (5 СС), покраснение — 2,9 % НР (2 СС) и зуд — 2,9 % (2 СС).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани проявились миастениями — 7,1 % от общего количества НР (5 СС), миалгией — 7,1 % (5 СС), болью в конечностях — 2,9 % (2 СС) и мышечной скованностью — 2,9 % (2 СС).

Неврологические нарушения включали: головную боль и головокружение — 11,4 % от общего количества НР (8 СС), судороги — 4,3 % (3 СС).

Неэффективность была описана в 8,6 % от общего количества сообщений о НР (6 СС).

К нарушениям психики были отнесены 2 случая депрессии (2,9 % от общего количества спонтанных сообщений).

Интерферон бета-1b. Анализ 1179 сообщений о развитии НР после применения препаратов ИФ бета-1b позволил получить следующие данные: 14,2 % (168 СС) содержали информацию о замене одного ЛП на другой (табл. 1).

Результаты оценки СД ПСС между НР и приемом ИФ бета-1b по случаям связанным с заменой ЛП представлены на рисунке 1: количество СС с высокой СД ПСС «ЛП-НР» составило 75,0 % (126 СС), с низкой — 25,0 % (42 СС). Удельный вес СС с высокой СД ПСС от всех СС на ИФ бета-1b за весь период составил 10,7 %.

Большая часть сообщений содержала информацию о НР при замене между препаратами интерферона бета-1b у взрослых — 86,5 % (109 СС), 0,8 % (1 СС) — у пациента 17 лет и в 12,7 % (16 СС) — возраст был не указан (табл. 2).

Анализ показал, что в 2,4 % (3 СС) сообщениях о НР при замене препарата был указан референтный ЛП в разделе подозреваем

Таблица 5. Распределение нежелательных реакций по системно-органным классам в группе биопрепаратов

Вид нарушения	Количество НР (%), Удельный вес НР от общего количества НР, вызванных заменой ЛП, %, Удельный вес НР от общего количества СС, вызванных заменой ЛП) на препарат	
	ИФ бета-1а	ИФ бета-1а
Общие расстройства и нарушения в месте введения	37 (52,9/119,4)	178 (62,2/141,3)
Неврологические нарушения	11 (15,7/35,5)	51 (17,8/40,5)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной ткани	14 (20,0/45,2)	39 (13,6/31,0)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	0 (0,0/0,0)	7 (2,4/5,6)
Неэффективность	6 (8,6/19,4)	0 (0,0/0,0)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	0 (0,0/0,0)	6 (2,1/4,8)
Нарушения со стороны органа зрения	0 (0,0/0,0)	5 (1,7/4,0)
Нарушения психики	2 (2,9/6,5)	0 (0,0/0,0)
Всего	70 (100/—)	286 (100/—)

Таблица 6. Распределение препаратов по торговым наименованиям

Тип препарата	Торговое наименование ЛП	Количество СС (абс.)	%
Референтный препарат	ИФ бета-1b — 1	3	2,4
Воспроизведенный препарат	ИФ бета-1b — 2	85	67,5
	ИФ бета-1b — 3	28	22,2
	ИФ бета-1b — 4	9	7,1
	ИФ бета-1b — 5	1	0,8

мый, а в 97,6 % (123 СС) воспроизведенный препарат (табл. 6).

В таблице 5 представлено распределение НР, вызванных заменой интерферона бета-1b, по системно-органным классам.

Наибольший удельный вес составили сообщения о НР при замене интерферона бета-1b, в разделе «Описание НР» которых были отмечены общие расстройства и нарушениями в месте введения, что клинически проявлялось гриппоподобным синдромом 8,4 % от общего количества НР (24 СС), повышением температуры тела 17,1 % (49 СС) и реакциями в месте введения: уплотнение — 14,7 % (42 СС), боль — 11,9 % от общего количества НР (34 СС) и покраснение — 10,1 % (29 СС).

Неврологические нарушения включали: головную боль и головокружение — 5,9 % от общего количества НР (17 СС), тремор — 3,8 % (11 СС), судороги — 3,5 % (10 СС), нарушение походки — 2,8 % (8 СС) и нарушение чувствительности — 1,7 % (5 СС).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани проявились миастениями — 7,7 % от общего количества НР (22 СС), миалгией — 3,5 % (10 СС) и болью в конечностях — 2,4 % (7 СС).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей были представлены кожной сыпью — 2,4 % от общего количества НР (7 СС).

К нарушениям со стороны почек и мочевыводящих путей были отнесены 6 случаев возникновения императивных позывов к мочеиспусканию (2,1 % от общего количества НР).

Также наблюдалось 1,7 % от общего количества НР (5 СС) неуточненных нарушений зрения.

Результаты исследования показали, что спонтанные сообщения с информацией о заменах лекарственных препаратов интерферонов системного действия для лечения рассеянного склероза в пределах одного МНН поступали, начиная с 2009 года. Основная информация о НР/неэффективности при заменах начала поступать с 2010–2011 годов, когда значительно увеличился общий уровень репортирования в базу данных СС АИС Росздравнадзор. Среди указанных в сообщениях подозреваемых ЛП фигурировали преимущественно воспроизведенные ЛП, что может отражать их более широкое применение и соответственно более частое репортирование о НР.

При анализе информации о заменах ИФ бета-1a на ИФ бета-1b в спонтанных сообщениях (9,5 % и 14,2 % соответственно) нами учитывались только формально документированные сведения в отношении замен в картах извещениях. Вместе с тем, важно отметить, что препараты ИФ бета-1a и ИФ бета-1b, применяемые для терапии рассеянного склероза, входят в перечень лекарственных средств государственной программы «7 нозологий», который формируется в соответствии с МНН лекарственных средств. Возможно, что ряд спонтанных сообщений о развитии НР и неэффективности, поступавших в разные годы (с 2009 по 2015 год), без указания о проведенной замене, был связан с заменой ЛП в рамках одного МНН.

Наибольший удельный вес составили сообщения с «возможной» степенью достоверности причинно-следственной связи. Большая часть СС о НР при замене ИФ бета-1a и бета-1b содержали информацию о взрослых пациентах. Более половины СС о НР при замене биопрепаратов содержали информацию, которая была отнесена к клинически значимому событию, а 3,2 % СС о НР при замене ИФ бета-1a и бета-1b содержали в себе информацию, которая позволила отнести данное сообщение к категории с НР, которая представляет «угрозу жизни», за счет проявления неэффективности и как следствие прогрессирование рассеянного склероза и судорог. Летальных случаев не зарегистрировано.

Установлено, что для ИФ бета-1a референтный ЛП переносился хорошо, а замена на воспроизведенный ЛП приводила к развитию НР или неэффективности терапии — 80,6 % (25 СС). Среди сообщений о НР при замене ИФ бета-1b преобладал вид замен, когда воспроизведенный ЛП 1 переносился хорошо, а воспроизведенный ЛП 2 был неэффективен или приводил к НР — 62,7 % (79 СС).

При анализе замен между ИФ бета-1a на ИФ бета-1b не было выявлено достоверных отличий в удельном весе ($p = 0,24$).

Для разных подозреваемых ЛП преобладали разные виды нарушений. Вместе с тем, при замене препаратов интерферонов распределение НР, вызванных заменой, по системно-органным классам: наибольший удельный вес составили сообщения об общих расстройствах, что клинически проявлялось гриппоподобным синдромом (ИФ бета-1a —

8,6 % от общего количества НР, ИФ бета-1b — 8,4 %), повышение температуры тела (ИФ бета-1a — 20,0 %, ИФ бета-1b — 17,1 %) и нарушениями в месте введения: боль (ИФ бета-1a — 18,6 %, ИФ бета-1b — 11,9 %), уплотнение (ИФ бета-1a — 7,1 %, ИФ бета-1b — 14,7 %), покраснение (ИФ бета-1a — 2,9 %, ИФ бета-1b — 10,1 %) .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования подтверждают наличие возможных рисков развития НР и неэффективности при замене препаратов интерферона, что требуют осуществление тщательного лекарственного мониторинга терапии в клинической практике. Данные спонтанных сообщений о развитии НР либо неэффективности при замене в рамках одного МНН целесообразно учитывать при оценке взаимозаменяемости лекарственных препаратов интерферонов системного действия для лечения рассеянного склероза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Топоров АА, Колбин АС. Нежелательные явления интерферонов системного действия. Безопасность и риск фармакотерапии 2015; 2: 5–11.

2. Лиждвой ВЮ, Оспельникова ТП, Котов СВ. Влияние нейтрализующих антител к интерферону-бета на прогрессирование рассеянного склероза. Альманах клинической медицины 2016; 44 (3): 318–23.

3. Федеральный Закон № 429-ФЗ от 22.12.2014 «О внесении изменений в федеральный закон «Об обращении лекарственных средств». [Интернет]. 2017 [дата обращения 21.09.2017]. Доступно на: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350.

4. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. IV. М.: Гриф и К; 2013.

5. 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.

6. Романов БК, Торопова ИИ, Колесникова ЕЮ. Неправильное применение лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии 2014; 2(3): 28–30.

7. Кузьминова ЕА, Остроухова ТЮ, Грачев АВ, Морозова ЕЛ. Тест-система для определения наличия связывающих антител к интерферону бета-1a для клинического применения. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2016; 16 (3): 182–188.

ОБ АВТОРАХ

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

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

Пастернак Евгения Юрьевна. Старший научный сотрудник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

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

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

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

Затолочина Карина Эдуардовна. Ассистент кафедры Общей и клинической фармакологии, канд. мед. наук.

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

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

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Снегирева Ирина Илларионовна; SnegirevaII@expmed.ru

PROBLEMS OF INTERCHANGEABILITY OF SYSTEMIC INTERFERONS FOR TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS

I. I. Snegireva¹, E. Yu. Pasternak¹, K. E. Zatolochina²,
M. A. Darmostukova¹, R. N. Alyautdin¹, V. A. Polivanov³

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 Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education
«Peoples' Friendship University of Russia»,
Miklukho-Maklaya str. 6, Moscow 117198, Russian Federation

³ Federal State Budgetary Institution
«Information and Methodological Centre for Expert Evaluation, Recording
and Analysis of Circulation of Medicinal Products» of Roszdravnadzor,
Slavjanskaja square 4, bld. 1, Moscow 109074, Russian Federation

Abstract. Problems of interchangeability of systemic interferons for treatment of multiple sclerosis are described. An analysis of 1,643 spontaneous reports existing in the Russian database for the period 2009 to 2015 was made in order to identify information on adverse reactions that occurred after replacement of systemically used interferons. Since 2010–2011 there have been reports on adverse reactions and lack of efficacy caused by the replacement of one systemic interferon for treatment of multiple sclerosis with another one with the same INN. Most of the reports indicated a «possible» degree of reliability of the cause-effect relationship. Most of the spontaneous reports of adverse reactions when replacing interferons beta-1a and beta-1b contained information about adult patients. More than half of the spontaneous reports of adverse reactions contained information on clinically significant events. When interferons beta-1a and beta-1b were replaced, there were mainly general disorders, reactions at the injection site, musculoskeletal disorders and neurologic disorders observed. The reference medication was well tolerated but replacing for a bioanalogous drug resulted in ineffectiveness or development of adverse reactions. The results of the study demonstrated that the data of spontaneous reports are important for making decision on the interchangeability of systemic interferons for the treatment of multiple sclerosis.

Key words: interchangeability, interferons, spontaneous reports, pharmacovigilance.

For citation: Snegireva II, Pasternak EYu, Zatolochina KE, Darmostukova MA, Alyautdin RN, Polivanov VA. Problems of interchangeability of systemic interferon for treatment of multiple sclerosis. Safety and risk of pharmacotherapy 2017; 5 (4): 161–169.

REFERENCES

1. Toporov AA, Kolbin AS. Adverse events of interferons with systemic effect. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2015; 2: 5–11 (in Russian).
2. Lizhdvoy VYu, Ospelnikova TP, Kotov SV. The effect of neutralizing antibodies to interferon-beta on the progression of multiple sclerosis. Almanac of Clinical Medicine 2016; 44(3): 318–23 (in Russian).
3. Federal Law No. 429-FZ of December 22, 2014 «O vnesenii izmeneniy v federal'nyy zakon «Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv». [Internet]. 2017 [cited 2017 September 21]. Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350 (in Russian).
4. Rukovodstvo po ekspertize lekarstvennykh sredstv. T. IV. M.: Grif i K; 2013 (in Russian).
5. Snegireva II, Zatolochina KE, Ozeretskovsky NA, Romanov BK, Mironov AN. Vaccine pharmacovigilance in Russia, legal and regulatory framework, current stage of development. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2014; (4): 27–31 (in Russian).
6. Romanov BK, Toropova II, Kolesnikova EYu. Medication errors. Risk and drug safety 2014; 2(3): 28–30.
7. Kuzminova EA, Ostroukhova TY, Grachev AV, Morozova EL. Test system for detection binding antibodies to interferon beta-1a for clinical use. BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment 2016; 16 (3): 182–188.

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.

Snegireva II. Head of the Department for Evaluation of Adverse Reactions to MIBPs of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety. PhD.

Pasternak EYu. Senior research scientist of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety. PhD.

Darmostukova MA. Senior research scientist of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety.

Alyautdin RN. Director of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety. DSc, prof.

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Peoples' Friendship University of Russia». Miklukho-Maklaya str. 6, Moscow, 117198, Russian Federation.

Zatolochina KE. Assistant of the Department of General and Clinical Pharmacology. PhD.

Federal State Budgetary Institution «Information and Methodological Centre for Expert Evaluation, Recording and Analysis of Circulation of Medicinal Products» of Roszdravnadzor, Slavjanskaja square 4, bld. 1, Moscow 109074, Russian Federation.

Polivanov VA. Director of the Centre for Monitoring Effective, Safe and Rational use of Medicinal Products.

CONTACT E-MAIL

Snegireva Irina; SnegirevaII@expmed.ru

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НОСИТЕЛЬСТВА ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА SLCO1B1 НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ СТАТИНОВ

Н. А. Румянцев, Ю. В. Олефир, В. Г. Кукуес

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

Резюме: Число пациентов, получающих препараты группы статинов, возрастает с каждым годом. В связи с необходимостью пожизненного приема препаратов данной группы проблема повышения безопасности и эффективности при их применении становится особенно актуальной. Имеется большое количество данных о влиянии различных генетических факторов на безопасность применения статинов и частоту развития таких побочных эффектов, характерных для препаратов данной группы, как миопатия и рабдомиолиз. В статье приведены отдаленные результаты исследования, посвященного оценке влияния носительства различных полиморфных вариантов гена SLCO1B1 на безопасность и эффективность терапии статинами с точки зрения отдаленных результатов лечения.

Ключевые слова: ген SLCO1B1; эффективность и безопасность; фармакогенетика; миопатия; рабдомиолиз; статины; персонализированная медицина.

Библиографическое описание: Румянцев НА, Олефир ЮВ, Кукуес ВГ. Оценка влияния носительства полиморфных вариантов гена SLCO1B1 на эффективность и безопасность статинов. Безопасность и риск фармакотерапии 2017; 5(4): 170–173.

Частота назначения препаратов группы статинов неуклонно растет с каждым годом. На сегодняшний день статины являются золотым стандартом в снижении уровня ЛПНП и общего холестерина. В связи с необходимостью их пожизненного приема проблема безопасности применения статинов выходит на первый план [1–3]. У 1/3 части пациентов не удается достичь снижения значений ЛПНП и общего холестерина до целевых значений, таким образом терапия статинами у данной группы пациентов оказывается неэффективной [4]. Среди основных причин неэффективности проводимой терапии можно выделить несоблюдения пациентами рекомендованного режима дозирования статинов, нерегуляр-

ный прием статинов, несоблюдение гиполипидемической диеты, назначение низких доз статинов, а также развитие «мышечных» нежелательных явлений таких как поражение скелетной мускулатуры на фоне терапии статинами. По данным исследования Leuschen J., терапия статинами связана с увеличением риска любого типа поражения мышечной ткани на 19 % ($p < 0,001$), риска дислокаций, растяжений, вывихов на 13 % ($p = 0,001$), риска развития мышечной боли на 9 % ($p = 0,02$) [5]. В большом количестве исследований показано, что носительство «медленных» аллельных вариантов генотипов SLCO1B1 TC и SLCO1B1 CC существенно повышает риск поражения мышечной ткани и печени на фоне терапии статинами [6]. Также в исследовании Солодун М. В. показано, что у пациентов, у которых выявлено носительство генотипов TT и TC гена SLCO1B1 отмечалось более значительное снижение ЛПНП, в то время как у пациентов с генотипом CC не удавалось достичь статистически значимого снижения ЛПНП ($p > 0.05$) [7–8]. Разработан алгоритм подбора максимальных безопасных доз у пациентов в зависимости от выявленного генотипа SLCO1B1 (табл. 1).

Таблица 1. Максимальные безопасные дозы статинов с учетом выявленного генотипа SLCO1B1 [8]

	c.521TT	c.521TC	c.521CC
Симвастатин	80 мг/сут	40 мг/сут	20 мг/сут
Аторвастатин	80 мг/сут	40 мг/сут	20 мг/сут
Правастатин	80 мг/сут	40 мг/сут	40 мг/сут
Розувастатин	40 мг/сут	20 мг/сут	20 мг/сут
Флувастатин	80 мг/сут	80 мг/сут	80 мг/сут

Кроме того, одной из важнейших проблем, лежащих в основе повышения эффективности проводимой терапии статинами, является повышение приверженности пациентов к проводимой терапии статинами: необходим регулярный и длительный прием статинов, т.к. существует прямая зависимость между длительностью приема статинов и их влиянием на снижение частоты осложнений сердечно-сосудистых заболеваний: в течение первого года терапии статинами риск инфаркта миокарда снижался на 11 %, второго — на 24 %, третьего — на 33 %, у пациентов, получавших статины в течение 3 лет и более — на 36 % ($p < 0,001$).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 259 пациентов с гиперхолестеринемией и/или ишемической болезнью сердца, проходивших лечение в отделении персонализированной медицины ГКБ № 23 им. И. В. Давыдовского за период 2014–2015 гг. Средний возраст пациентов составил 66.6 ± 9.16 лет. Пациентам, помимо стандартного комплекса исследований проводился забор венозной крови для выполнения фармакогенетического тестирования — определения полиморфных вариантов гена SLCO1B1. В дальнейшем для оценки эффективности отдаленных результатов влияния носительства полиморфных вариантов гена SLCO1B1 на эффективность и безопасность терапии статинами, с точки зрения отдаленных результатов лечения, а также оценки эффективности персонифицированного подхода к назначению статинов проведено анкетирование пациентов по телефону с помощью специально разработанных анкет-опросников. В случае необходимости пациентам предлагалось проведение очной консультации и выполнение всех необходимых исследований. На момент проведения анкетирования пациентов средний срок приема статинов пациентами составил 13.1 ± 0.9 месяцев.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По полученным данным частота выявления С аллели у пациентов оказалась схожа с остальной популяцией пациентов жителей Российской Федерации — частота носительства генотипа аллельного гена SLCO1B1*5 — ТС составила 25,48 %, СС — 5,4 %, ТТ — 69,11 %, следовательно, до 30,8 % пациентов

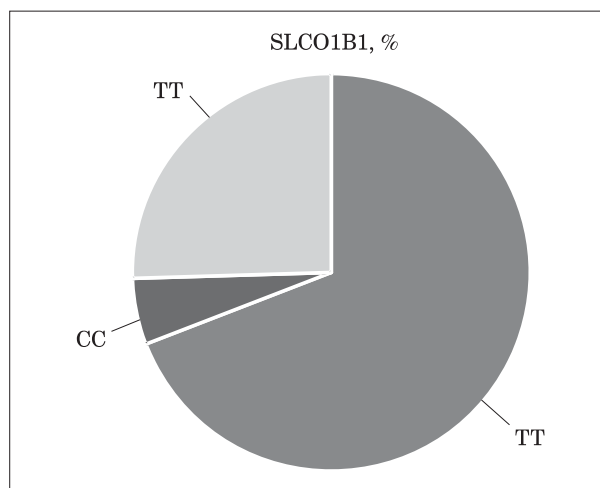


Рис. 1. Частота выявления полиморфных вариантов SLCO1B1

московской популяции потенциально имеют повышенный риск развития нежелательных явлений на фоне применения статинов (рис. 1). При этом по полученным нами данным носительство аллели С генотипа SLCO1B1*5 не влияло на безопасность и переносимость применения аторвастатина и розувастатина при их применении в рекомендованных дозах.

На основании проведенного анализа сделан вывод об отсутствии влияния носительства различных генотипов SLCO1B1 на исходный уровень ЛПНП, общего холестерина, а также маркеры «безопасности» терапии статинами, такие же данные получены и при анализе отдаленных результатов проводимой терапии статинами.

По данным, полученным на основании анализа отдаленных результатов эффективности проводимой терапии, не выявлено влияния носительства различных генотипов SLCO1B1 на эффективность проводимой терапии.

На сегодняшний день не разработана единая тактика предупреждения утраты приверженности к проводимой терапии, в том числе на фоне терапии статинами, где наиболее важным с точки зрения отдаленных результатов лечения является длительный прием препаратов и соблюдение гиполипидемической диеты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По полученным нами данным проведение фармакогенетического тестирования позволило существенно повысить приверженность

пациентов к проводимой терапии статинами, а также снизить количество пациентов, прекративших прием статинов по различным причинам в течении первых 12 месяцев.

Кроме того у пациентов, включенных в исследование по данным шкалы диагностики статин-индуцированной миопатии не зарегистрировано ни одного случая развития статин-индуцированного поражения мышечной ткани. Наиболее вероятной причиной неэффективности проводимой терапии статинами, т.е. отсутствия снижения ЛПНП до целевых значений является назначение низких, недостаточных доз статинов, а также несоблюдение пациентами гиполипидемической диеты.

Выявление у пациентов носительства генотипов TC и CC гена SLCO1B1*5 по результатам фармакогенетического мониторинга может позволить выявить пациентов, у которых необходимо регулярно проводить контроль «маркеров безопасности» проводимой терапии статинами — регулярное систематическое определение уровня КФК, АЛТ, АСТ. Также следует разработать онлайн-систему для возможности постоянного контакта врача и пациента и получения сообщений о появлении мышечной слабости, мышечного болевого синдрома, изменении/потемнении цвета мочи.

Разработка и внедрение такой системы позволит существенно снизить или избежать серьезных нежелательных явлений на фоне терапии статинами, таких как статин-индуцированная миопатия и рабдомиолиз, а также повысить эффективность проводимой терапии статинами.

ОБ АВТОРАХ

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

Румянцев Николай Александрович. Эксперт центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств.

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

Кукес Владимир Григорьевич. Руководитель научного направления «Фармакология», академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, проф.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Румянцев Николай Александрович, Rumyancev@expmed.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Brugts JJ, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 338: 2376.
2. Романов БК. Кальциевая регуляция активности лизосомальных ферментов миокарда. *Биомедицинская химия* 2005; 51(6): 634–42.
3. Романов БК, Торопова ИИ, Колесникова ЕЮ. Неправильное применение лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии 2014; 2 (3): 28–30.
4. Ruiz Maldonado JM, Lumbreras B, Muñoz Jimenez H, Navarrete Carranza JM, Anza Aguirrezabala I, Pastor-Valero M. A pilot study in a community pharmacy to determine the efficiency and the effectiveness of statin prescriptions. *Aten Primaria* 2015; 47(5): 294–300.
5. Leuschen J, Mortensen EM, Frei CR. Association of statin use with cataracts: a propensity score-matched analysis. *JAMA Ophthalmology* 2013; 131(11): 1427–34.
6. Carr DF, O'Meara H, Jorgensen AL. SLCO1B1 genetic variant associated with statin-induced myopathy: a proof-of-concept study using the clinical practice research datalink. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 94(6): 695–771.
7. Солодун МВ, Якушин СС. Особенности гиполипидемической терапии аторвастатином при инфаркте миокарда с позиций персонализированной медицины. *РФК* 2015; (1): 31–5.
8. Ромодановский ДП, Горячев ДВ. Планирование и оценка исследований биоэквивалентности препаратов розувастатина. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2017; 7(3): 142–9.
9. Сычев ДА. Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике. *Качественная клиническая практика* 2011; (1): 3–10.

EVALUATION OF THE EFFECT OF THE CARRIER OF POLYMORPHIC VARIANTS OF THE SLCO1B1 GENE ON EFFICACY AND SAFETY IN PATIENTS DURING TREATMENT WITH STATINS

N. A. Rumyantsev, Yu. V. Olefir, V. G. Kukes

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 number of patients receiving statins is increasing every year. Considering the need for life-long intake of drugs of this group, the problem of improving safety and efficacy of their use becomes especially important. There is a large amount of data on the influence of various genetic factors on the safety of statins and the frequency of side effects peculiar to this group of drugs, such as statin-induced myopathy and rhabdomyolysis. The article presents the long-term results of a study devoted to the evaluation of the effect of the carriage of various polymorphic variants of SLCO1B1 on the safety and efficacy of statin therapy in terms of long-term treatment outcomes.

Key words: gene SLCO1B1; efficacy and safety; pharmacogenetics; myopathy; rhabdomyolysis; statins; personalized medicine.

For citation: Rumyantsev NA, Olefir YV, Kukes VG. Evaluation of the effect of the carrier of polymorphic variants of SLCO1B1 in efficacy and safety in patients during treatment statins. Safety and risk of pharmacotherapy 2017; 5(4): 170–173.

REFERENCES

1. Brugts JJ, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 338: 2376.
2. Romanov BK. Kal'tsievaya regulyatsiya aktivnosti lizosomal'nykh fermentov miokarda. *Biomedical chemistry* 2005; 51(6): 634–42 (in Russian).
3. Romanov BK, Toropova II, Kolesnikova EYu. Medication errors. Risk and drug safety 2014; 2 (3): 28–30 (in Russian).
4. Ruiz Maldonado JM, Lumbreras B, Muñoz Jimenez H, Navarrete Carranza JM, Anza Aguirrezabala I, Pastor-Valero M. A pilot study in a community pharmacy to determine the efficiency and the effectiveness of statin prescriptions. *Aten Primaria* 2015; 47(5): 294–300.
5. Leuschen J, Mortensen EM, Frei CR. Association of statin use with cataracts: a propensity score-matched analysis. *JAMA Ophthalmology* 2013; 131 (11): 1427–34.
6. Carr DF, O'Meara H, Jorgensen AL. SLCO1B1 genetic variant associated with statin-induced myopathy: a proof-of-concept study using the clinical practice research datalink. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 94(6): 695–771.
7. Solodun MV, Yakushin SS. Osobennosti gipolipidemicheskoy terapii atorvastatinom pri infarkte miokarda s pozitsiy personalizirovannoy meditsiny 2015; (1): 31–5 (in Russian).
8. Romodanovsky DP, Goryachev DV. Planning and evaluation of bioequivalence studies of rosuvastatin drug products. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products* 2017; 7 (3): 142–9.
9. Sychev DA. Rekomendatsii po primeneniyu farmakogeneticheskogo testirovaniya v klinicheskoy praktike. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* 2011; (1): 3–10 (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.

Rumyantsev NA. Expert of Division No. 1 for Medicinal Products' Evaluation of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products.

Olefir YuV. Director General. DSc.

Kukes VG. Leader of the Pharmacology Research Group, Academician of RAS, Honoured Scientist of the Russian Federation. DSc, prof.

CONTACT E-MAIL

Rumyantsev Nikolay; Rumyancev@expmed.ru

СОЦИАЛЬНЫЕ МЕДИА КАК ИСТОЧНИК ИНФОРМАЦИИ О БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И СПОСОБЫ ЕЕ ИЗВЛЕЧЕНИЯ

И. И. Снегирева¹, А. С. Казаков¹, Е. Ю. Пастернак¹,
К. Э. Затолочина², Т. В. Романова¹

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

Статья поступила 20.09.2017. Принята к печати 30.10.2017

Резюме: В обзоре представлены результаты анализа отечественной и зарубежной научной литературы по вопросам использования социальных медиа в целях фармаконадзора. Рассмотрены проблемы, возникающие при этом виде мониторинга и способы извлечения из интернета информации о нежелательных реакциях при фармакотерапии. Показана важность системного подхода в оценке безопасности лекарственных препаратов и преимущества использования социальных сетей. Предоставлено описание приложений для смартфонов, позволяющие легко и быстро сообщать о нежелательных реакциях на лекарственные препараты.

Ключевые слова: фармаконадзор; нежелательная реакция; спонтанные сообщения; социальные медиа; безопасность лекарственных препаратов.

Библиографическое описание: Снегирева ИИ, Казаков АС, Пастернак ЕЮ, Затолочина КЭ, Романова ТВ. Социальные медиа как источник информации о безопасности лекарственных средств и способы ее извлечения. Безопасность и риск фармакотерапии 2017; 5(4): 174–181.

Развитие систем мониторинга безопасности лекарственных препаратов (ЛП) идет по пути технического усовершенствования способов отправки сведений, расширения числа лиц участвующих в репортировании и поиска новых источников данных о безопасности ЛП.

В ряде исследований продемонстрирована значимость пациентов как репортеров и важность сообщений потребителей как дополнительного источника информации [1, 2].

Более 72 % интернет-пользователей занимаются поиском различной информации о здоровье в сети [3, 4]. Социальные медиа уже использовались с целью информирования и прогнозирования в разных областях медицины. Так, например, Twitter показал тенденции развития вспышки холеры на Гаити в 2010 г. за недели до официальной отчетности, иллюстрируя тем самым их потенциальное применение, в том числе для фармаконадзора [4, 5].

В последние годы информация из социальных медиа, как общего назначения —

Facebook, Twitter, Linkedin, Youtube, Pinterest, так и сети здравоохранения, включая Patients Like Me, Daily Strength, MedHelp, стала использоваться в качестве дополнительного ресурса для мониторинга нежелательных реакций (НР) на ЛП в рамках пострегистрационного контроля. Важное значение имеет и рост популярности микроблогов, где люди обмениваются своим опытом, связанным со здоровьем [6–11].

В Японии существует блог *tōbyōki*, который переводится дословно как «отчет о борьбе с болезнью». Matsuda S. и др. проанализировали распределение данных по заболеванию, полу и возрасту пациентов из данной базы данных и сравнили ее с другими внешними базами данных, создаваемыми специалистами здравоохранения [12]. По состоянию на 4 июня 2016 г. база включала 54010 блогов с информацией о 1405 нежелательных реакциях. Блогеры женского пола составили 68,8 %, а блогеры-мужчины — 30,8 %. Наиболее часто информация встречалась о раке мо-

лочной железы (4983 блога), депрессии (3556), бесплодии (2430), ревматоидном артрите (1118) и панических расстройствах (1090). Для пациентов с депрессией и ревматоидным артритом были подготовлены наборы часто встречающихся медицинских терминов, которые появлялись в описании НР. Сравнение терминологии блогов пациентов с базами для специалистов здравоохранения показало преобладание субъективных описаний симптомов и НР. Однако в исследовании была подтверждена возможность использования такой информации для профессиональной оценки безопасности ЛП, выявления скрытых сигналов. Кроме того, в блогах обнаружены уникальные характеристики НР, которые отличались от данных в источниках, созданных специалистами здравоохранения. Важно отметить клиническую значимость субъективных симптомов, например для психических расстройств [12–14].

Преимущество социальных сетей в том, что они описывают НР в реальном времени, опережая официальную отчетность [8]. Однако, экспертный обзор данных социальных сетей затруднителен как из-за количества информации, так из-за использования неформальной лексики, наличия грамматических ошибок, что затрудняет их анализ обычными методами обработки информации [15]. Например, термин «ожог лица» может быть описан в сообщении, как «лицо горит». То есть существует необходимость извлекать медицинские термины из создаваемого пользователями сети контента [8, 16]. Поэтому главной задачей для сообщества медицинской информатики становится разработка инструментов для эффективного извлечения полезных данных из социальных медиа, интерес к которым возрастает, а их учет все чаще становится обязательным [6, 7]. На территории стран Евразийского союза решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» определена необходимость для держателей регистрационных удостоверений регулярно просматривать в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» или цифровых средствах информации веб-сайты, веб-страницы, блоги, видеоблоги, социальные сети, интернет-форумы, видеочаты, порталы по теме здравоохранения, находящиеся под их

управлением или ответственностью, на наличие потенциальных сообщений о подозреваемых НР [7, 17, 18, 35]. Однако на сегодняшний день нет практических рекомендаций – как это осуществлять.

К основным проблемам в выявлении НР в социальных медиа относятся:

1) ЛП могут быть описаны как торговым наименованием, так и активными ингредиентами или названием группы фармпрепаратов;

2) НР могут быть описаны произвольными выражениями, не обозначенными в существующих медицинских словарях;

3) неофициальный характер социальных сетей способствует грамматическим ошибкам, сокращениям и сленгу;

4) наличие НР может быть явным, в то время как конкретная НР может оставаться неуточненной;

5) обучение для технической оценки данных социальных сетей требует значительных трудозатрат [4, 19].

Успешным направлением последних лет в распознавании информации о безопасности ЛП является создание и обучение нейронных сетей (НС). Например, в научной работе Сосос А. и др. создана рекуррентная НС, использующая контекстно-зависимую модель, обучение которой привело к эффективному обнаружению и извлечению НР из массива текстов в Twitter [4, 20–22]. Данная НС применялась для анализа контекста и была основана на обратной связи между логически более удаленным словом в тексте с менее удаленным [23]. На этапе обучения в исследовании слова помечались в случае их принадлежности к НР, что в дальнейшем повышало чувствительность, в сочетании с контекстуальной осведомленностью, к распознаванию информации о безопасности ЛП рекуррентной нейронной сетью [15].

Исследование пяти французских форумов, посвященных здоровью, выявило тенденцию: чем короче расстояние между упоминанием диагноза и ЛП в онлайн разговоре, тем вероятнее упоминание истинной НР. Стратегия учета расстояния между терминами позволила отфильтровать более 50 % расстройств в социальных медиа, которые не являлись НР [24].

В рамках проекта Web-RADR (Recognising Adverse Drug Reactions) предложена альтернатива бумажным и электронным формам

отчетности о НР и уже запущены три приложения для смартфонов, позволяющих пациентам, родителям и специалистам здравоохранения оперативно репортировать о НР и получать актуальную информацию о ЛП: Yellow Card (Великобритания) — 14 июля 2015 г., LAREB Side Effects (Нидерланды) — 29 января 2016 г., HALMED (Хорватия) — 18 мая 2016 г. Если стимул для сотрудников здравоохранения понятен, то заинтересовать пациентов использовать такие приложения можно доступной информацией о НР и ЛП в целом и постоянно обновляющимися новостями [7, 25–27].

В приложении Yellow Card представлены интерактивные профили, которые отражают данные для всех спонтанных сообщений на конкретный ЛП и отчеты фармацевтических компаний. Можно посмотреть тип реакции, кто испытал НР, включая пол и возраст, ЛП представлены в алфавитном порядке по действующему веществу, система постоянно развивается [28].

Кроме того, в феврале 2017 г. Uppsala Monitoring Center (UMC) запустил веб-сервис без графического интерфейса, но интегрированный с мобильными приложениями WEB-RADR. Он основан на словаре WHO Drug, который был впервые составлен в 1968 г., оптимизирован и интегрирован в такие инструменты как WHO Drug Insight, VigiFlow и VigiLyze. Новый сервис необходим для надежной идентификации лекарств в конкретном регионе, так как в фармаконадзоре кроме действующего вещества важно указывать и торговое наименование ЛП. То есть программа отображает только ту часть WHO Drug, которая актуальна для данной страны. После выбора ЛП можно получать информацию о безопасности и сообщать о НР. Новое приложение Take and Tell все еще тестируется в рамках проекта WEB-RADR и после заключения, будет принято решение о его широком использовании [29, 30].

Добровольная подготовка и отправка отчета о НР в FAERS (FDA's Adverse Event Reporting System) занимает примерно 40 минут. Удобные приложения повышают скорость и эффективность. В США это AE reporting up, MedWatcher, которые также доступны пациентам и специалистам здравоохранения [31].

Можно предположить, что не все нежелательные реакции будут опубликованы в сети,

например, случаи эректильной дисфункции на фоне применения ЛП. Это означает, что базы пользователей социальных медиа искажены с точки зрения возраста, пола, этнической принадлежности и физического местоположения — это их недостаток [32]. С другой стороны, группы пациентов, такие как дети и беременные женщины, часто исключаются из клинических исследований из-за этических соображений и потенциальных проблем с тератогенностью, но беременные женщины и родители являются активными пользователями социальных сетей — это возможность обнаружения НР для таких групп пациентов [4, 12]. Этическая проблема социальных медиа заключается в том, должны ли регуляторы связываться для получения дополнительной информации с пациентами из сети [4].

На потенциале социальных сетей стоит фокусироваться еще по одной причине: подростки и молодые люди, которые активно пользуются Интернетом, редко обращаются в учреждения здравоохранения за медицинской помощью в целом и в случае возникновения НР на ЛП. Поощрение и активная реклама заботы о своем здоровье может улучшить качество и количество поступающей информации. Это явление было продемонстрировано пиком трафика Twitter после выпуска плаката национальной футбольной лиги о сотрясении мозга [33].

Для детей — активных пользователей социальных медиа, которые не могут отправлять спонтанные сообщения или описать НР, Uppsala monitoring Center придумал комиксы, рассчитанные на возраст 9–13 лет, где персонажи Annie и Mac рассказывают о важности безопасности ЛП и различных НР. Alvarado P. (глава отдела по глобальным коммуникациям UMC) отмечает, что дети — прекрасные учителя и способны влиять на своих сверстников, поэтому перспективно предоставлять доступ к подобной информации, задействовав их способность к значимым изменениям в их среде [34].

При анализе информации и формировании сигналов стоит учитывать и минусы рекламы или недавнее появление препарата на рынке, увеличивающие частоту сообщений о НР в социальных медиа. Как это было с сертиндолом, использование которого было приостановлено в связи с 10-кратным увеличением отчетности о возникновении фатальных

аритмий, характерных и для других ЛП из группы атипичных антипсихотических средств [4].

Социальные медиа можно использовать для привлечения пациентов к репортированию о НР на ЛП, как дополнительный инструмент наблюдения в фармаконадзоре. Однако, необходима дальнейшая работа по эффективному обнаружению и анализу специальной информации, касающейся безопасности фармакологической терапии. Кроме того, для успешной реализации преимуществ социальных сетей предстоит принять решения относительно этических и нормативных аспектов.

Учитывая приведенные выше примеры, социальные медиа не всегда можно считать объективной средой. С другой стороны, очевидно, что прогресс в фармаконадзоре зависит от комплексного подхода к объединению различных источников сигналов.

Для стимуляции пациентов к активной отправке сообщений о НР следует объяснять важность и ответственность мониторинга безопасности ЛП, например, с помощью информационных стендов в учреждениях здравоохранения, а врачам можно рекомендовать рассказывать пациентам о доступных приложениях по учету НР для смартфонов в случаях назначения ими медикаментозной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Härmark L, Raine J, Leufkens H, Edwards IR, et al. Patient-Reported Safety Information: A Renaissance of Pharmacovigilance? *Drug Saf.* 2016; 39(10):883–90. doi: 10.1007/s40264-016-0441.
- Pitts PJ, Louet HL, Moride Y, Conti RM. 21st century pharmacovigilance: efforts, roles, and responsibilities. *Lancet Oncol.* 2016 Nov; 17(11): e486–e492. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30312-6.
- Pew Research Center: Internet ST. 2015. Health Online 2013 [Electronic source]. Available at <http://www.pewinternet.org/2013/01/15/health-online-2013/> (last accessed 19 September 2017).
- Sloane R, Osanlou O, Lewis D, Bollegala D, Maskell S. et al. Social media and pharmacovigilance: A review of the opportunities and challenges. *Br J Clin Pharmacol.* 2015 Oct; 80(4) Sep 2. doi:10.1111/bcp.12717.
- Chunara R, Andrews JR, Brownstein JS. Social and news media enable estimation of epidemiological patterns early in the 2010 Haitian cholera outbreak. *Am J Trop Med Hyg.* 2012; 86: 39–45.
- Sarker A, Ginn R, Nikfarjam A, O'Connor K, Smith K, Jayaraman S, Upadhyaya T, Gonzalez G. Utilizing social media data for pharmacovigilance: A review. *J Biomed Inform.* 2015; 54: 202–12. doi:10.1016/j.jbi.2015.02.004.
- Затолочина КЭ, Снегирева ИИ, Казаков АС, Колесникова ЕЮ, Журавлева ЕО, Букатина ТМ, Дармостукова МА. Современные подходы к сбору и репортированию информации о побочном действии лекарственных средств. *Безопасность и риск фармакотерапии* 2017; 5 (1): 32–38.
- Lee K, Qadir A, Hasan SA, Datla V, Prakash A. et al. Adverse Drug Event Detection in Tweets with Semi-Supervised Convolutional Neural Networks. 2017 International World Wide Web Conference Committee (IW3C2), published under Creative Commons CC BY 4.0 License. WWW 2017, April 3–7, 2017, Perth, Australia. ACM 978-1-4503-4913-0/17/04. <http://dx.doi.org/10.1145/3038912.3052671>.
- Patients like me 2015. Patients like me [Electronic source]. Available at <https://www.patientslikeme.com>. (last accessed 19 September 2017).
- Daily Strength 2015. Online Support Groups and Forums at Daily Strength [Electronic source]. Available at <http://www.dailystrength.org> (last accessed 19 September 2017).
- MedHelp 2015. All Ask a Doctor Forums and Medical Communities — MedHelp [Electronic source]. Available at <http://www.medhelp.org/forums/list> (last accessed 19 September 2017).
- Matsuda S, Aoki K, Tomizawa S, Sone M, Tanaka R. et al. Analysis of Patient Narratives in Disease Blogs on the Internet: An Exploratory Study of Social Pharmacovigilance. *JMIR Public Health Surveill.* 2017 Jan–Mar; 3 (1): e10. Published online 2017 Feb 24. doi: 10.2196/publichealth.6872
- Kadobayashi M. As a source of power to live: sociology of tobyoki for cancer [in Japanese] Tokyo: Seikaisha Press; 2011.
- Sato A, Aramaki E, Shimamoto Y, Tanaka S, Kawakami K. Blog posting after lung cancer notification: content analysis of blogs written by patients or their families. *JMIR Cancer* 2015; 1(1): e5. doi: 10.2196/cancer.3883.
- Cocos A, Filks AG, Masino AJ. Deep learning for pharmacovigilance: recurrent neural network architectures for labeling adverse drug reactions in Twitter posts. *J Am Med Inform Assoc.* 2017 Feb 22 doi: 10.1093/jamia/ocw180.
- Harpaz R, Callahan A, Tamang S, Low Y, Odgers D, Finlayson S, Jung K, LePendur P, Shah NH. Text Mining for Adverse Drug Events: the Promise, Challenges, and State of the Art. *DrugSafety.* doi: 10.1007/s40264-014-0218-z.
- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза». [Электронный ресурс]. 2017 (дата обращения 30.08.2017). Доступно на: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411948/cncd_21112016_87.
- Меркулов ВА, Бунятян НД, Сакаева ИВ, Лепахин 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
- Abbasi A, Adjeroh D. Social Media Analytics for Smart Health. *Intelligent Systems* 2014: 60–80.

20. Leaman R, Wojtulewicz L, Sullivan R, Skariah A, Yang J, Gonzalez G. Towards Internet-Age Pharmacovigilance: Extracting Adverse Drug Reactions from User Posts to Health-Related Social Networks; Proceedings of the 2010 Workshop on Biomedical Natural Language Processing; 2010.
21. O'Connor K, Nikfarjam A, Ginn R, Pimpalkhute P, Sarker A, Smith K, Gonzalez G. Pharmacovigilance on Twitter? Mining Tweets for Adverse Drug Reactions; Proceedings for the American Medical Informatics Association (AMIA) Annual Symposium; 2014.
22. Nikfarjam A, Sarker A, O'Connor K, Ginn R, Gonzalez G. Pharmacovigilance from social media: mining adverse drug reaction mentions using sequence labeling with word embedding cluster features. J Am Med Inform Assoc. 2015 May; 22 (3): 671–81. doi: 10.1093/jamia/ocu041.
23. Deep learning for Java. Open-source. [Электронный ресурс]. 2017 (дата обращения 01.09.2017). Доступно на: <https://deeplearning4j.org/lstm.html>.
24. Abdellaoui R, Schuck S, Texier N, Burqun A. Filtering entities to optimize identification of adverse drug reaction from social media: how can the number of words between entities in the messages help? JMIR Public Health Surveill. 2017 Jun 22; 3 (2): e36. doi: 10.2196/publichealth.6577.
25. WEB-RADR. Проект для проведения научных исследований в области использования социальных сетей и разработки специализированных приложений для отчетности о НР. [Электронный ресурс]. 2017 (дата обращения 01.09.2017). Доступно на: <https://web-radr.eu/author/webradreu/>.
26. Netherlands Pharmacovigilance Center Lareb. [Электронный ресурс]. 2017 (дата обращения 1.09.2017). Доступно на: <https://www.lareb.nl/en/news/new-side-effect-app>.
27. Agency for Medicinal Devices. [Электронный ресурс]. 2017 (дата обращения 1.09.2017). Доступно на: <http://www.halmed.hr/en/O-ALMED-u/>.
28. Yellow Card Application. [Электронный ресурс]. 2017 (дата обращения 1.09.2017). Доступно на: <https://yellowcard.mhra.gov.uk/iDAP/>.
29. Wallberg M. Drug-name look-up in mobile apps made easier. Uppsala reports 2017; (76): 28.
30. Take and tell application. [Электронный ресурс]. (дата обращения 1.09.2017) Доступно на: <http://www.takeandtell.org/#app>.
31. Takahashi Y, Ohura T, Ishizaki T, Okamoto S, Miki K, Naito M, Akamatsu R, Sugimori H, Yoshiike N, Miyaki K, Shimbo T, Nakayama T. Internet use for health-related information via personal computers and cell phones in Japan: a cross-sectional population-based survey. J Med Internet Res. 2011; 13(4): e110. doi:10.2196/jmir.1796. <http://www.jmir.org/2011/4/e110>.
32. Bahk C. Y., Goshgarian M., Donahue K., Freifeld C. C., Menone C. M. at al. Increasing Patient Engagement in Pharmacovigilance Through Online Community Outreach and Mobile Reporting Applications: An Analysis of Adverse Event Reporting for the Essure Device in the US. Pharmaceut Med. 2015; 29 (6): 331–340. Published online 2015 Aug 5. doi:10.1007/s40290-015-0106-6.
33. Wong C. A., Merchant R. M., Moreno M. A. Using social media to engage adolescents and young adults with their health Healthc (Amst). Author manuscript; available in PMC 2015 May 15. Published in final edited form as: Healthc (Amst). 2014 Dec; 2 (4): 220–224. doi:10.1016/j.hjdsi.2014.10.005.
34. Uppsala Monitoring Center [Электронный ресурс] (дата обращения 1.09.2017) Доступно на: <https://www.who-umc.org/safer-use-of-medicines/annie-macs-adventures>.
35. Романов БК, Торопова ИИ, Колесникова ЕЮ. Неправильное применение лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии 2014; 2(3): 28–30.

ОБ АВТОРАХ

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

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

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

Пастернак Евгения Юрьевна. Старший научный сотрудник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

Романова Татьяна Владимировна. Научный сотрудник научно-аналитического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств

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

Затолочина Карина Эдуардовна. Ассистент кафедры Общей и клинической фармакологии, канд. мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Снегирева Ирина Илларионовна; SnegirevaII@expmed.ru

SOCIAL MEDIA AS A SOURCE OF INFORMATION ON DRUG SAFETY AND HOW TO EXTRACT IT

I. I. Snegireva¹, A. S. Kazakov¹, E. Yu. Pasternak¹,
K. E. Zatolochina², T. V. Romanova¹

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 Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education
Russian University of Friendship of Peoples Ministry of Education and Science
of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract: We have prepared this review of the domestic and foreign scientific literature on how to use the social media for pharmacovigilance purposes. We examined the complexities that are connected with this kind of monitoring and how to extract information on adverse drug reactions from the Internet. The importance of a systematic approach in assessing the safety of drugs and the benefits of social networks is underlined. A description of applications for smartphones, which allow you to easily and quickly report drug adverse reactions is provided.

Key words: pharmacovigilance, adverse drug reaction, spontaneous reports, social media, drug safety.

For citation: Snegireva II, Kazakov AS, Pasternak EYu, Zatolochina KE, Romanova TV. Social media as a source of information on drug safety and how to extract it. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2017; 5(4): 174–181.

REFERENCES

1. Härmark L, Raine J, Leufkens H, Edwards IR, et al. Patient-Reported Safety Information: A Renaissance of Pharmacovigilance? *Drug Saf.* 2016; 39(10):883–90. doi: 10.1007/s40264-016-0441.
2. Pitts PJ, Louet HL, Moride Y, Conti RM. 21st century pharmacovigilance: efforts, roles, and responsibilities. *Lancet Oncol.* 2016 Nov; 17(11): e486–e492. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30312-6.
3. Pew Research Center: Internet ST. 2015. Health Online 2013 [Electronic source]. Available at <http://www.pewinternet.org/2013/01/15/health-online-2013/> (last accessed 19 September 2017).
4. Sloane R, Osanlou O, Lewis D, Bollegala D, Maskell S, et al. Social media and pharmacovigilance: A review of the opportunities and challenges. *Br J Clin Pharmacol.* 2015 Oct; 80(4) Sep 2. doi:10.1111/bcp.12717.
5. Chunara R, Andrews JR, Brownstein JS. Social and news media enable estimation of epidemiological patterns early in the 2010 Haitian cholera outbreak. *Am J Trop Med Hyg.* 2012; 86: 39–45.
6. Sarker A, Ginn R, Nikfarjam A, O'Connor K, Smith K, Jayaraman S, Upadhaya T, Gonzalez G. Utilizing social media data for pharmacovigilance: A review. *J Biomed Inform.* 2015; 54: 202–12. doi:10.1016/j.jbi.2015.02.004.
7. Zatolochina KE, Snegireva AI, Kazakov AS, Kolesnikova EYu, Zhuravleva EO, Bukatina TM, Dar-mostukova MA. Modern approaches to collecting and reporting information on side effects. *Safety and risk of pharmacotherapy* 2017; 5(1): 32–8.
8. Lee K, Qadir A, Hasan SA, Datla V, Prakash A. et al. Adverse Drug Event Detection in Tweets with Semi-Supervised Convolutional Neural Networks. 2017 International World Wide Web Conference Committee (IW3C2), published under Creative Commons CC BY 4.0 License. WWW 2017, April 3–7, 2017, Perth, Australia. ACM 978-1-4503-4913-0/17/04. <http://dx.doi.org/10.1145/3038912.3052671>.
9. Patients like me 2015. Patients like me [Electronic source]. Available at <https://www.patientslikeme.com>. (last accessed 19 September 2017).
10. Daily Strength 2015. Online Support Groups and Forums at Daily Strength [Electronic source]. Available at <http://www.dailystrength.org> (last accessed 19 September 2017).
11. MedHelp 2015. All Ask a Doctor Forums and Medical Communities — MedHelp [Electronic source]. Available at <http://www.medhelp.org/forums/list> (last accessed 19 September 2017).
12. Matsuda S, Aoki K, Tomizawa S, Sone M, Tanaka R. et al. Analysis of Patient Narratives in Disease Blogs on the Internet: An Exploratory Study of Social Pharmacovigilance. *JMIR Public Health Surveill.* 2017 Jan–Mar; 3 (1): e10. Published online 2017 Feb 24. doi: 10.2196/publichealth.6872
13. Kadobayashi M. As a source of power to live: sociology of tobyoki for cancer [in Japanese] Tokyo: Seika-isha Press; 2011.
14. Sato A, Aramaki E, Shimamoto Y, Tanaka S, Kawakami K. Blog posting after lung cancer notification: content analysis of blogs written by patients or their

- families. *JMIR Cancer* 2015; 1 (1): e5. doi: 10.2196/cancer.3883.
15. Cocos A, Filks AG, Masino AJ. Deep learning for pharmacovigilance: recurrent neural network architectures for labeling adverse drug reactions in Twitter posts. *J Am Med Inform Assoc.* 2017 Feb 22 doi: 10.1093/jamia/ocw180.
 16. Harpaz R, Callahan A, Tamang S, Low Y, Odgers D, Finlayson S, Jung K, LePendur P, Shah NH. Text Mining for Adverse Drug Events: the Promise, Challenges, and State of the Art. *DrugSafety.* doi:10.1007/s40264-014-0218-z.
 17. Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission of 03.11.2016 No. 87 «On the Approval of the Rules of Good Pharmacovigilance Practice of the Eurasian Economic Union». [Electronic resource] (last accessed 30.08.2017). https://docs.eaeunion.org/docs/en-ru/01411948/cncd_21112016_87.
 18. Merkulov VA, Bunatyan ND, Sakaeva IV, Lepakhin VC, Romanov BK. New legislative initiatives for improving the safety of medicines in the European Union. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products* 2013; (3): 45–48.
 19. Abbasi A, Adjeroh D. Social Media Analytics for Smart Health. *Intelligent Systems* 2014: 60–80.
 20. Leaman R, Wojtulewicz L, Sullivan R, Skariah A, Yang J, Gonzalez G. Towards Internet-Age Pharmacovigilance: Extracting Adverse Drug Reactions from User Posts to Health-Related Social Networks; Proceedings of the 2010 Workshop on Biomedical Natural Language Processing; 2010.
 21. O'Connor K, Nikfarjam A, Ginn R, Pimpalkhute P, Sarker A, Smith K, Gonzalez G. Pharmacovigilance on Twitter? Mining Tweets for Adverse Drug Reactions; Proceedings for the American Medical Informatics Association (AMIA) Annual Symposium; 2014.
 22. Nikfarjam A, Sarker A, O'Connor K, Ginn R, Gonzalez G. Pharmacovigilance from social media: mining adverse drug reaction mentions using sequence labeling with word embedding cluster features. *J Am Med Inform Assoc.* 2015 May; 22 (3): 671–81. doi: 10.1093/jamia/ocu041.
 23. Deep learning for Java. Open-source. [Электронный ресурс]. 2017 (дата обращения 01.09.2017). Доступно на: <https://deeplearning4j.org/lstm.html>.
 24. Abdellaoui R, Schuck S, Texier N, Burqun A. Filtering entities to optimize identification of adverse drug reaction from social media: how can the number of words between entities in the messages help? *JMIR Public Health Surveill.* 2017 Jun 22; 3 (2): e36. doi: 10.2196/publichealth.6577.
 25. WEB-RADR. Recognising Adverse Drug [Electronic Source] (last accessed 19 September 2017) Available from: <https://web-radr.eu/author/webradreu>.
 26. Netherlands Pharmacovigilance Center Lareb. [Electronic Source] (last accessed 19 September 2017) Available from: <https://www.lareb.nl/en/news/new-side-effect-app>.
 27. Agency for Medicinal Devices of Croatia [Electronic Source] (last accessed 19 September 2017) Available from: <http://www.halmed.hr/en/O-HALMED-u>.
 28. Yellow Card Application [Electronic Source] (last accessed 19 September 2017) Available from: <https://yellowcard.mhra.gov.uk/iDAP>.
 29. Wallberg M. Drug-name look-up in mobile apps made easier. *Uppsala reports* 2017; (76): 28.
 30. Take and tell application [Electronic Source] (last accessed 19 September 2017). Available from: <http://www.takeandtell.org/#app>.
 31. Takahashi Y, Ohura T, Ishizaki T, Okamoto S, Miki K, Naito M, Akamatsu R, Sugimori H, Yoshiike N, Miyaki K, Shimbo T, Nakayama T. Internet use for health-related information via personal computers and cell phones in Japan: a cross-sectional population-based survey. *J Med Internet Res.* 2011; 13 (4): e110. doi: 10.2196/jmir.1796. <http://www.jmir.org/2011/4/e110>.
 32. Bahk C. Y., Goshgarian M., Donahue K., Freifeld C. C., Menone C. M. et al. Increasing Patient Engagement in Pharmacovigilance Through Online Community Outreach and Mobile Reporting Applications: An Analysis of Adverse Event Reporting for the Essure Device in the US. *Pharmaceut Med.* 2015; 29 (6): 331–340. Published online 2015 Aug 5. doi:10.1007/s40290-015-0106-6.
 33. Wong C. A., Merchant R. M., Moreno M. A. Using social media to engage adolescents and young adults with their health Healthc (Amst). Author manuscript; available in PMC 2015 May 15. Published in final edited form as: *Healthc (Amst).* 2014 Dec; 2 (4): 220–224. doi:10.1016/j.hjdsi.2014.10.005.
 34. Uppsala Monitoring Center [Electronic Source] (last accessed 19 September 2017) Available from: <https://www.who-umc.org/safer-use-of-medicines/annie-macs-adventures>.
 35. Romanov BK, Toropova II, Kolesnikova EYu. Medication errors. Safety and risk of pharmacotherapy 2014; 2(3): 28–30.

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.

Pasternak EYu. Senior research scientist of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety. PhD.

Kazakov AS. Head of the Department of Science and Methodology of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety. PhD

Romanova TV. Research scientist of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety.

Snegireva II. Head of the Department of Safety of Biological Medicinal Products of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety. PhD

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Peoples' Friendship University of Russia». Miklukho–Maklaya str. 6, Moscow, 117198, Russian Federation.

Zatolochina KE. Assistant of the Department of General and Clinical Pharmacology. PhD.

CONTACT E-MAIL

Snegireva Irina; SnegirevaII@expmed.ru

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АПРЕМИЛАСТА: РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПСИХИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

Т. М. Букатина, Н. Ю. Вельц, М. А. Дармостукова,
Е. Ю. Пастернак, Т. В. Романова

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

Статья поступила 21.08.2017 г. Принята к печати 30.10.2017 г.

Резюме: Апремиласт — новый низкомолекулярный селективный ингибитор фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ4), используемый для терапии псориатического артрита и псориаза. Эффективность и безопасность применения апремиласта при лечении бляшковидного псориаза средней и тяжелой степени тяжести были доказаны в многоцентровых рандомизированных двойных-слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях ESTEEM 1 и ESTEEM 2 (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis). В данных исследованиях описываются нежелательные реакции со стороны психики: депрессия, суицидальные мысли, суицидальное поведение. Однако доказательств повышения частоты развития данных нежелательных реакций при более длительном лечении апремиластом не было получено. В статье представлены сообщения регуляторного органа Великобритании (MHRA) и международной базы данных VigiBase о возросшем риске развития суицидальных мыслей, попыток суицида, завершённых суицидов и суицидального поведения на фоне приема апремиласта.

Ключевые слова: ингибиторы фосфодиэстеразы 4; препараты класса малых молекул; апремиласт; нарушения психики; суицидальные мысли; суицидальные наклонности; суицидальное поведение.

Библиографическое описание: Букатина ТМ, Вельц НЮ, Дармостукова МА, Пастернак ЕЮ, Романова ТВ. Безопасность применения апремиласта: риск возникновения психических нарушений. Безопасность и риск фармакотерапии 2017; 5(4): 182–187.

Повышение эффективности лекарственной терапии на современном этапе нередко сопровождается увеличением риска возникновения побочных действий лекарственных препаратов, что на сегодняшний день является одной из главных проблем здравоохранения во всем мире. Осложнения лекарственной терапии приводят подчас к большему страданию, чем основное заболевание, а иногда являются причиной инвалидизации или даже гибели пациентов [1, 2].

В связи с этим, вопросам нежелательных реакций на лекарственные препараты уделяется большое внимание во всем мире. Ошибочно считать, что разрешение соответствующего контрольно-регуляторного органа на использование в медицинской практике нового препарата после экспериментальных и клинических испытаний является гарантией его безопасности.

Доклинические и клинические испытания не позволяют выявить весь спектр возможных нежелательных побочных реакций и частоту их развития.

Выявление всего спектра нежелательных побочных реакций возможно только в процессе исследований при широком клиническом применении препаратов, поэтому продолжение исследований и оценка нежелательных реакций на лекарственные препараты после их регистрации является необходимой и обязательной мерой [1, 3].

21 марта 2014 года Управление по контролю продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) одобрило новый пероральный лекарственный препарат для лечения активного псориатического артрита у взрослых пациентов — апремиласт.

23 сентября 2014 года FDA утвердило новое показание для применения апремиласта — псориаз средней и тяжелой степени тяжести у взрослых. Апремиласт с тех пор был утвержден и в других странах, включая страны Европейского союза, Канаду и Австралию [4, 5, 6].

Апремиласт — первый и единственный селективный ингибитор фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ4) класса малых молекул, разрешенный для лечения указанных заболеваний и обещающий новый вариант терапии паци-

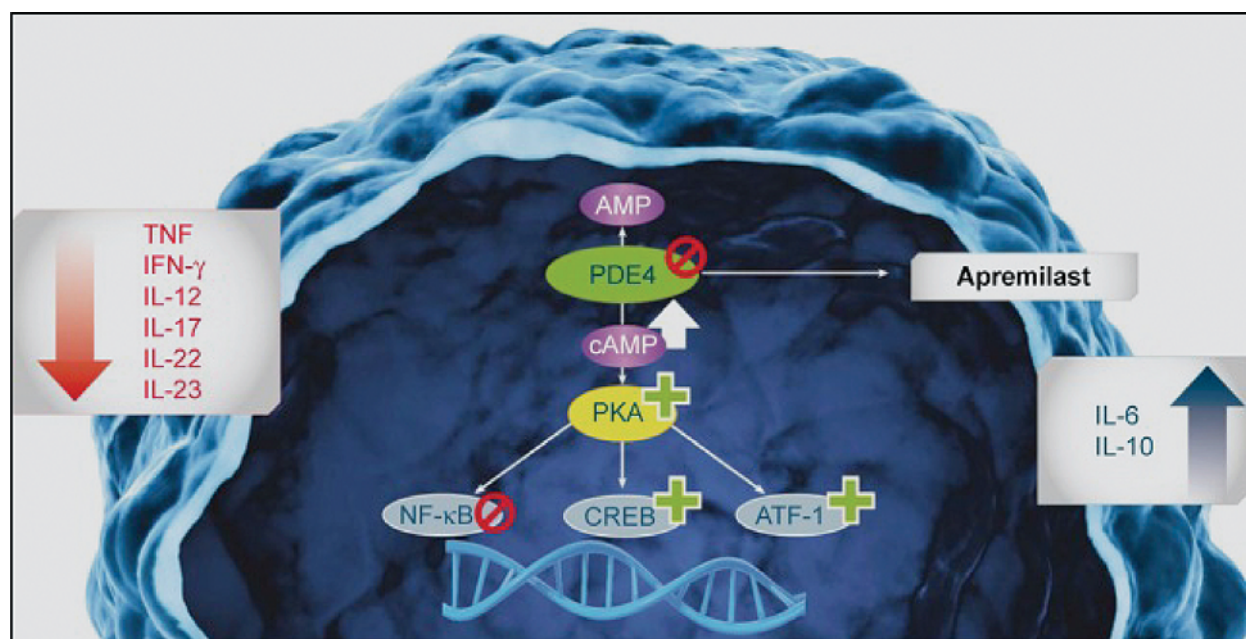


Рис. 1. Механизм действия апремиласта [7]

ентов, нуждающихся в альтернативных лекарственных средствах с целью лечения симптомов псориазической болезни [5].

ФДЭ4 — специфическая фосфодиэстераза (ФЭД) циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), доминирующая ФДЭ в «клетках воспаления», включая макрофаги, моноциты, тучные клетки, дендритные клетки, эозинофилы и Т-лимфоциты. Ингибиторы ФДЭ4 блокируют деградацию внутриклеточного цАМФ.

Основным механизмом действия апремиласта является ингибирование ФДЭ4, что приводит к увеличению внутриклеточного уровня цАМФ, модулированию сигнальных путей посредством активации протеинкиназы А и фосфорилирования цАМФ-ответного элемента активирующего белка (CREB), что, в свою очередь, приводит к подавлению секреции воспалительных цитокинов (например, TNF-α, IFN-γ, IL-2, IL-12 и IL-23) и стимуляции продуцирования противовоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и IL-10 (рис. 1) [7, 8].

Эффективность и безопасность применения апремиласта при лечении умеренной и тяжелой форм бляшечковидного псориаза были продемонстрированы в многоцентровых рандомизированных двойных-слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях ESTEEM 1 и ESTEEM 2 (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis) [9]. Наибо-

лее частыми побочными эффектами были диарея (17,8 %), тошнота (16,6 %) и инфекции верхних дыхательных путей (8,4 %), назофарингит (7,3 %), головная боль напряжения (7,3 %), головная боль (5,8 %). Частота тошноты и диареи была выше в течение первых 2 недель лечения по сравнению с другими периодами исследования, и обычно эти нежелательные явления разрешались в течение 4 недель. Долгосрочные данные по безопасности (52 недели применения апремиласта) не показали более высокую частоту нежелательных реакций (включая серьезные неблагоприятные события), основанные на показателях заболеваемости, скорректированных с учетом воздействия на 100 пациентов-лет. В исследованиях ESTEEM наблюдалось только три случая смерти: одна в группе плацебо по причине самоубийства и две в группе апремиласта от сердечно-сосудистых осложнений. Частота сердечно-сосудистых нежелательных реакций, серьезных инфекций, оппортунистических инфекций или злокачественных новообразований в исследованиях ESTEEM 1 и 2 была сопоставима с группой плацебо. Отклонения от нормы показателей лабораторных исследований у пациентов, получавших апремиласт, были редкими, преходящими и клинически незначимыми [7, 10].

В исследованиях ESTEEM 1 и ESTEEM 2 сообщалось о случаях психических расстройств, включая депрессию и суицидаль-

ные мысли, так как депрессия является распространенным состоянием при псориазе. В объединенном анализе (0–16 недель) количество сообщений о возникновении или ухудшении депрессии или депрессивного настроения составлял 1,2 % у пациентов, получавших апремиласт, по сравнению с плацебо (0,5 %). Чаще всего возникали депрессии легкой или средней степени тяжести. В ходе плацебо-контролируемого периода (0–16 недель) был зарегистрирован один случай завершеного суицида в группе плацебо и одна попытка самоубийства у пациента, получавшего апремиласт. В зависимости от показателей заболеваемости на 100 пациенто-лет, не было доказательств повышения частоты депрессии или суицидальных мыслей и поведения при более длительном лечении апремиластом [5].

К 20 марта 2016 года согласно пострегистрационным данным о безопасности применения апремиласта, опубликованным регуляторным органом Великобритании (MHRA), было зарегистрировано 65 случаев психических расстройств: 5 завершённые суициды, 4 попытки суицида, 50 случаев возникновения суицидальных мыслей, 5 случаев депрессии с суицидальными мыслями, один случай суицидального поведения (табл. 1) [11].

В международную базу данных VigiBase сообщения о развитии психических расстройств при приеме апремиласта начали поступать в 2014 году. Всего в международной базе данных VigiBase за период 2014–2017 гг. зарегистрировано 160 сообщений о развитии данных нежелательных реакций на фоне приема апремиласта: в 2014 году — одно сообщение, в 2015 году — 56 сообщений, в 2016 году — 53 сообщения и за текущий период 2017 года — 50 сообщений. Наиболее часто были зарегистрированы сообщения о суицидальных мыслях — 90 % (144 сообщения), также зарегистрированы попытки суицида — 5 % (8 сообщений), завершённые суициды — 3,1 % (5 сообщений) и суицидальное поведение — 1,9 % (3 случая) (табл. 2). Больше всего сообщений поступило из стран Америки 86,9 % (139) и Европы 12,5 % (20).

Информация по возрасту пациентов, у которых были зарегистрированы психические расстройства, представлена в таблице 3.

Псориаз и псориатический артрит оказывают комплексное и существенное влияние

на качество жизни пациента по физическим, психологическим, социальным и экономическим вопросам. Многие из доступных в настоящее время системных методов лечения данных заболеваний имеют ограничения в отношении эффективности и/или безопасности. Апремиласт — новый, хорошо переносимый и эффективный ингибитор ФДЭ4, применяемый при лечении псориаза средней и тяжелой степени тяжести и псориатического артрита у взрослых пациентов. В программу клинического развития апремиласта входят и другие потенциальные показания к применению, включая анкилозирующий спондилоартрит, болезнь Бехчета, язвенный колит и атопический дерматит [7].

Таблица 1. Сообщения о развитии психических расстройств по пострегистрационным данным о безопасности, опубликованным MHRA

Вид сообщения	Количество сообщений	% от общего количества
Суицидальные мысли	50	76,9
Депрессия с суицидальными мыслями	5	7,7
Завершённые суициды	5	7,7
Попытки суицида	4	6,2
Суицидальное поведение	1	1,5

Таблица 2. Сообщения о развитии психических расстройств в международной базе данных VigiBase (по видам сообщений)

Вид сообщения	Количество сообщений	% от общего количества
Суицидальные мысли	144	90
Попытки суицида	8	5
Завершённые суициды	5	3,1
Суицидальное поведение	3	1,9

Таблица 3. Сообщения о развитии психических расстройств в международной базе данных VigiBase (по возрасту)

Возраст пациентов	Количество сообщений	% от общего количества
18–44 года	20	12,5
45–64 года	48	30
65–74 года	8	5
Более 75 лет	10	6,3
Возраст неизвестен	74	46,3

Несмотря на установленную в клинических исследованиях безопасность и эффективность апремиласта, представленные материалы свидетельствуют о возможном риске развития новых, не указанных в инструкции по применению ЛС, нежелательных реакций со стороны психики. Представленные данные подтверждают важность постмаркетинговых исследований, результаты которых могут оказать помощь клиницистам при использовании апремиласта в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астахова АВ, Лепяхин ВК. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств: руководство по фармаконадзору. М.: Когито-Центр; 2004.
2. Олефир ЮВ, Верлан НВ, Романов БК, Двойникова НА, Кочкина ЕО. Проблемы мониторинга безопасности фармакотерапии. М.: Фолиум; 2017.
3. Журавлева М. В., Кулес В. Г., Прокофьев А. Б., Архипов В. В., Олефир Ю. В., Сереброва С. Ю. и др. Эффективность и безопасность применения лекарственных средств: значение и возможности клинической фармакологии. Вестник Научно-го центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (2): 20–24.
4. Fala L. Otezla (Apremilast), an Oral PDE-4 Inhibitor, Receives FDA Approval for the Treatment of Patients with Active Psoriatic Arthritis and Plaque Psoriasis. American Health Drug Benefits. 2015 Mar; 8(Spec Feature): 105–110.
5. Young M, Heather L. Roebuck. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor: A novel treatment option for nurse practitioners treating patients with psoriatic disease. Journal of the American Association of Nurse Practitioners. 2016 Dec; 28(12): 683–695.
6. Dattola A, Del Duca E, Saraceno R, Gramiccia T, Bianchi L. Safety evaluation of apremilast for the treatment of psoriasis. Expert Opin Drug Saf. 2017 Mar;16(3):381–385.
7. Gisondi P, Girolomoni G. Apremilast in the therapy of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. Drug Design, Development and Therapy. 2016; 10: 1763–1770.
8. Torres T, Puig L. Apremilast: A Novel Oral Treatment for Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Am J Clin Dermatol. 2017 Jun 8.
9. Papp K, Reich K, Leonardi CL, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: results of a phase III, randomized, controlled trial (ESTEEM 1) J Am Acad Dermatol. 2015;73:37–49.
10. Reich K, Papp K, Gordon K, et al. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: pooled safety analysis of two phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2); Presented at: Annual Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology; October 8–12, 2014; Amsterdam, The Netherlands.
11. Letters sent to healthcare professionals in November 2016 (14.12.2016 г.). [Электронный ресурс]. URL: <https://www.gov.uk/drug-safety-update>.

ОБ АВТОРАХ

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

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

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

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

Пастернак Евгения Юрьевна. Старший научный сотрудник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

Романова Татьяна Владимировна. Научный сотрудник научно-аналитического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Букатина Татьяна Михайловна, Bukatina@expmed.ru

SAFETY OF APREMILAST: RISK OF PSYCHICAL DISORDERS

T. M. Bukatina, N. Yu. Velts, M. A. Darmostukova,
E. Yu. Pasternak, T. V. Romanova

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

Abstract: Apremilast is a new selective inhibitor of phosphodiesterase 4 (PDE4) of the class of small molecules, approved for treatment of psoriatic arthritis and psoriasis. The efficacy and safety of apremilast in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis have been demonstrated in multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials of ESTEEM 1 and ESTEEM 2 (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis). These studies describe adverse reactions such as mental disorders: depression, suicidal thoughts, suicidal behavior. However, data on the increase in the incidence of these adverse reactions during longer treatment with apremilast were not obtained. The article presents the reports from the UK regulator (MHRA) and international database VigiBase on the increased risk of developing suicidal thoughts, suicide attempts, completed suicides and suicidal behavior during treatment with apremilast.

Key words: inhibitors of phosphodiesterase 4; Apremilast; psychical disorders; suicidal ideation; suicide attempt; completed suicide; suicidal behavior.

For citation: Bukatina TM, Velts NYu, Darmostukova MA, Pasternak EYu. Safety of apremilast: risk of psychical disorders. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2017; 5(4): 182–187.

REFERENCES

1. Astakhova AV, Lepakhin VC. Adverse Reactions and Control of Drug Safety: A Guide to Pharmacovigilance. Moscow: Kogito-Center; 2004.
2. Olefir SE, Verlan NV, Romanov BC, Dvojnukova NA, Kochkina EO. Problems monitoring the safety of pharmacotherapy. Moscow: Folium, 2017.
3. Zhuravleva MV, Kukes VG, Prokofiev AB, Arkhipov VV, Olefir YuV, Serebrova SYu, et al. Efficacy and safety of medicines: the value and opportunities of clinical pharmacology. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal products 2015; (2): 20 — 24.
4. Fala L. Otezla (Apremilast), an Oral PDE-4 Inhibitor, Receives FDA Approval for the Treatment of Patients with Active Psoriatic Arthritis and Plaque Psoriasis. American Health Drug Benefits. 2015 Mar; 8(Spec Feature): 105–110.
5. Young M, Heather L. Roebuck. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor: A novel treatment option for nurse practitioners treating patients with psoriatic disease. Journal of the American Association of Nurse Practitioners. 2016 Dec; 28(12): 683–695.
6. Dattola A, Del Duca E, Saraceno R, Gramiccia T, Bianchi L. Safety evaluation of apremilast for the treatment of psoriasis. Expert Opin Drug Saf. 2017 Mar; 16(3): 381–385.
7. Gisondi P, Girolomoni G. Apremilast in the therapy of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. Drug Design, Development and Therapy. 2016; 10: 1763–1770.
8. Torres T, Puig L. Apremilast: A Novel Oral Treatment for Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Am J Clin Dermatol. 2017 Jun 8.
9. Papp K, Reich K, Leonardi CL, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: results of a phase III, randomized, controlled trial (ESTEEM 1) J Am Acad Dermatol. 2015; 73: 37–49.
10. Reich K, Papp K, Gordon K, et al. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: pooled safety analysis of two phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2); Presented at: Annual Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology; October 8–12, 2014; Amsterdam, The Netherlands.
11. Letters sent to healthcare professionals in November 2016 (14.12.2016 r.). [Electronic resource]: URL: <https://www.gov.uk/drug-safety-update>.

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.

Bukatina TM. Senior research scientist of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety. PhD.

Velts NYu. Senior research scientist of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety. PhD.

Darmostukova MA. Senior research scientist of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety.

Pasternak EYu. Senior research scientist of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety, PhD.

Romanova TV. Research scientist of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety.

CONTACT E-MAIL

Bukatina TM; Bukatina@expmed.ru

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 Центра экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России было выявлено 18 административных решений зарубежных регуляторных органов, содержащих информацию о следующих ЛС, зарегистрированных в России.

Данная информация носит справочный характер.

1. Амифостин

Сообщение о внесении изменений в следующие разделы инструкции по применению ЛС «Противопоказания», «Меры предосторожности», «Возможные нежелательные реакции» ЛС.

Амифостин — комплексобразующее средство, органический тиофосфат. Применяется с целью профилактики развития острой и отсроченной ксеростомии, вызванной стандартной фракционной лучевой терапией, у пациентов с опухолями головы и шеи; гематотоксичности ДНК-связывающих химиотерапевтических средств (циклофосамид, митомицин С и аналоги платины); нефро-, нейро- и ототоксичности препаратов платины.

FDA, США

«Противопоказания»

Безопасность и эффективность у детей не установлена. Не рекомендуется применять амифостин у детей.

«Меры предосторожности»

Известны случаи развития тяжелых кожных реакций (мультиформная эритема, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), токсикодермия, эксфолиативный дерматит, лекарственная сыпь с эозинофилией и с системными проявлениями (DRESS-синдром)), в том числе с летальными исходами. Данные нежелательные реакции (НР) сообщались чаще при приеме амифостина в качестве радиозащитного средства. Серьезные кожные реакции могут развиваться у пациентов в течение нескольких недель после введения препарата. Необходимо проводить мониторинг пациентов до, во время, после введения амифостина. При развитии данных НР необходимо прекратить прием амифостина и обратиться к врачу.

«Возможные нежелательные реакции при применении»

- Нарушения со стороны нервной системы: обмороки, потеря сознания
- Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея.

Источник: *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, май 2017 год*
(<http://www.fda.gov>)

2. Бендамустин

Бендамустин — относится к фармакологической группе противоопухолевых препаратов, алкилирующее средство. Применяется при хроническом лимфоцитарном лейкозе; индолентной неходжкинской лимфоме при монотерапии у пациентов с прогрессированием на фоне или в течение 6 месяцев после окончания терапии с включением ритуксимаба и в комбинированной терапии в качестве терапии первой линии.

2.1. Информационное письмо Управления по контролю лекарственных средств и изделий медицинского назначения Великобритании (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, UK).

MHRA, Великобритания

«Данные клинических исследований»

В недавно проведенных клинических исследованиях, в которых бендамустин применялся в неутвержденных комбинированных терапиях (обинутузумаб и ритуксимаб) или вне утвержденного показания для применения (фолликулярная лимфома), наблюдалось увеличение смертности. Фатальная токсичность была в основном из-за развития условно-патогенных инфекций, но также сообщалось о некоторых летальных сердечных, неврологических и респираторных токсических явлениях.

«Пострегистрационные данные применения бендамустина»

- Развитие серьезных и смертельных инфекций при приеме бендамустина, включая бактериальные (сепсис, пневмония) и оппортунистические инфекции (пневмоцистная пневмония Йировеца, инфекции, вызванные вирусом ветряной оспы, цитомегаловирусная инфекция).

- Реактивация вируса гепатита В у пациентов хронических носителей данного вируса, в некоторых случаях приводящая к развитию острой печеночной недостаточности, в том числе с летальным исходом.

- Прием бендамустина с ритуксимабом может приводить к длительной лимфопении и снижению уровня CD4-положительных Т-клеток (Т-хелперы), которые могут сохраняться в течение 7–9 месяцев после завершения лечения.

- Пациенты с лимфопенией и низким содержанием CD4-положительных Т-клеток после лечения бендамустином более восприимчивы к условно-патогенным инфекциям.

Источник: *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA, июнь 2017 год (<https://www.gov.uk/drug-safety-update>)*

2.2. Рост смертности при назначении бендамустина «off-label» (данные клинических исследований); мониторинг оппортунистических инфекций; реактивация гепатита В.

MHRA, Великобритания

«Данные клинических исследований»

Клинические исследования неутвержденной комбинированной терапии показали увеличение смертности и неблагоприятный профиль безопасности при использовании бендамустина совместно с ритуксимабом или обинутузумабом. Смерть в основном была вызвана инфекциями, включая бактериальные (сепсис, пневмония) и оппортунистические инфекции, такие как пневмоцистная пневмония, вирус ветряной оспы и цитомегаловирусная инфекция. Сообщалось также о некоторых летальных сердечных, неврологических и респираторных исходах.

«Пострегистрационные данные»

Оппортунистические инфекции

Недавний европейский обзор пострегистрационных данных предположил, что риск оппортунистических инфекций при лечении

бендамустином может быть выше, чем считалось ранее. Это касается бактериальных (сепсис, пневмония) и оппортунистических инфекций, таких как пневмоцистная пневмония, вирус ветряной оспы и цитомегаловирусная инфекция.

Как частота, так и исход инфекций, сильно варьируются и зависят от клинических ситуаций. Высокая частота оппортунистических инфекций может быть связана с лимфоцитопенией и низким количеством CD4-положительных Т-клеток. У значительной части пациентов, в течение 7–9 месяцев после терапии бендамустином, были зарегистрированы лимфоцитопения (<600 клеток/мкл) и низкое количество CD4-положительных Т-клеток (<200 клеток/мкл). Полагают, что лимфоцитопения и CD4-положительное истощение Т-клеток более выражены при приеме бендамустина совместно с ритуксимабом.

Реактивация вируса гепатита В

Известны случаи реактивации вируса гепатита В у хронических носителей вируса после приема бендамустина. Некоторые случаи приводили к острой печеночной недостаточности или летальному исходу. Рекомендуется более внимательно наблюдать носителей вируса гепатита В на наличие признаков и симптомов активной инфекции.

Источник: *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA, июль 2017 год (<https://www.gov.uk/drug-safety-update>)*

3. Вальпроевая кислота

Сообщение о внесении изменений в следующие разделы инструкции по применению ЛС «Возможные нежелательные реакции при применении», «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» ЛС.

Вальпроевая кислота — относится к фармакологической группе противосудорожных средств. Назначается взрослым и детям для лечения генерализованных и парциальных эпилептических приступов, а также взрослым пациентам для терапии и профилактики биполярных аффективных расстройств.

FDA, США

«Возможные нежелательные реакции»

Было получено несколько сообщений, связанных с нежелательным воздействием вальпроевой кислоты на нервную систему, а именно: острые и подострые когнитивные отклонения и поведенческие изменения (апатия, раздражительность) с церебральной псевдоатрофией. Как когнитивные и поведенческие изменения, так и церебральная псевдоатрофия частично или полностью проходили после прекращения приема вальпроевой кислоты.

«Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»

Гормональные контрацептивы, содержащие эстроген, могут увеличить клиренс вальпроевой кислоты, что может привести к снижению концентрации вальпроевой кислоты и потенциальному увеличению частоты приступов. При назначении вальпроевой кислоты необходимо контролировать концентрацию вальпроевой кислоты в сыворотке и клиническую эффективность при назначении или прекращении использования препаратов, содержащих эстроген, предпочтительно во время интервалов лечения/перерыва цикла гормональной контрацепции.

Источник: *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, март 2017 год*
(<http://www.fda.gov>)

4. Вилантерол+умеклидиния бромид

Сообщение о нежелательных реакциях со стороны органа зрения, мочевыделительной и дыхательной систем.

Вилантерол+умеклидиния бромид — является комбинацией адrenomиметического и антихолинергического средств». Применяется в качестве поддерживающей бронхорасширяющей терапии, направленной на облегчение симптомов хронической обструктивной болезни лёгких.

FDA, США

«Возможные нежелательные реакции»

- Нарушения со стороны органа зрения: нечеткое, «двойное» видение, повышенное внутриглазное давление

- Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: парадоксальный бронхоспазм

- Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: дизурия, задержка мочи.

Источник: *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, март 2017 год*
(<http://www.fda.gov>)

5. Гатифлоксацин (глазные капли)

Сообщение о внесении изменений в следующие разделы инструкции по применению ЛС «Меры предосторожности при применении», «Возможные нежелательные реакции при применении» ЛС.

Гатифлоксацин (глазные капли) — противомикробное средство, фторхинолон, применяемое у пациентов для лечения бактериальных конъюнктивитов, вызванных чувствительными к препарату возбудителями.

FDA, США

«Меры предосторожности»

Гиперчувствительность

У пациентов, принимающих гатифлоксацин, были зарегистрированы реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции, ангионевротический отек (включая отек гортани, полости рта, лица), одышку, крапивницу и зуд даже после однократной дозы. Сообщались редкие случаи развития синдрома Стивенса-Джонсона, в связи с приемом гатифлоксацина (глазные капли).

Повреждение эндотелиальных клеток роговицы

Гатифлоксацин предназначен для местного офтальмологического применения. Гатифлоксацин может вызвать повреждение эндотелиальных клеток роговицы, если вводится непосредственно в переднюю камеру глаза.

«Возможные нежелательные реакции при применении»

Нарушения со стороны органа зрения: повреждение эндотелиальных клеток роговицы.

Источник: *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, март 2017 год*
(<http://www.fda.gov>)

6. Деносумаб

Риск остеонекроза наружного слухового прохода.

Деносумаб — человеческое моноклональное антитело (IgG2). Назначается при осложнениях со стороны костной ткани, лечении гигантоклеточной опухоли кости, гиперкальциемии при злокачественных опухолях.

МНРА, Великобритания

Существует риск развития остеонекроза наружного слухового прохода при приеме деносумаба у пациентов с заболеванием уха, с хроническими инфекциями уха и у пациентов с подозрением на холестеатому. Возможны следующие факторы риска, которые могут привести к остеонекрозу наружного слухового прохода: прием стероидов и химиотерапия, с или без локальных факторов риска, таких как инфекция или травма. Пациентам рекомендуется немедленно обратиться к врачу при наличии ушной инфекции, любой боли в ухе, выделений из уха во время приема деносумаба.

Источник: *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, МНРА, июнь 2017 год* (<https://www.gov.uk/drug-safety-update>)

7. Йопамидол

Риск развития осложнений со стороны иммунной системы, кожи и подкожных тканей.

Йопамидол — рентгеноконтрастное средство для периферической артериографии, венографии, урографии, церебральной ангиографии, коронарной ангиографии, вен-трикулографии, контрастного усиления при компьютерной томографии.

FDA, США

FDA опубликовало сообщение о внесении на основании результатов пострегистрационных исследований дополнений в инструкции по медицинскому применению ЛС, содержащих йопамидол информацией о риске развития:

- нарушения со стороны иммунной системы: крапивница, токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез, лекарственная сыпь с эозинофилией и с системными проявлениями

- нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: некроз кожи, сыпь, эритема, зуд, нарушения окраски кожи.

Источник: *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, апрель 2017 год* (<http://www.fda.gov>)

8. Йодиксанол

Сообщение о внесении изменений в следующие разделы инструкции по применению ЛС «Меры предосторожности при применении», «Возможные нежелательные реакции при применении» ЛС.

Йодиксанол — рентгеноконтрастное йод-содержащее вещество.

FDA, США

«Меры предосторожности»

Серьезные нарушения со стороны кожи:

Серьезные нарушения со стороны кожи могут развиваться в течение от 1 часа до нескольких недель после введения контрастного вещества. Данные нарушения включают: синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), острый генерализованный экзантематозный пустулез, лекарственную сыпь с эозинофилией и с системными проявлениями (DRESS-синдром). Тяжесть нежелательной реакции может увеличиваться, а время развития реакции может уменьшаться при повторном введении контрастного вещества. Препараты, назначаемые с целью профилактики, не могут предотвратить или смягчить развитие серьезных нарушений со стороны кожи. Не рекомендуется применять йодиксанол у пациентов с ранее встречающимися серьезными нарушениями со стороны кожи.

«Возможные нежелательные реакции»

- Нарушения со стороны сердца: остановка сердца, сильное сердцебиение, гиперемия

- Нарушения со стороны эндокринной системы: исследования функции щитовидной железы показали развитие гипотиреоза и подавление функции щитовидной железы. Данные НР были зарегистрированы при введении йодиксанола взрослым и детям, в том числе новорожденным. Некоторых пациентов лечили от гипотиреоза, гипогликемии, гипертиреоза.

- Нарушения со стороны органа зрения: корковая слепота, диплопия, нечеткость зрения.

- Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: панкреатит
- Общие расстройства и нарушения в месте введения: экстравазация
- Нарушения со стороны нервной системы: тремор, кома, нарушения сознания, контраст-индуцированная энцефалопатия, вызванная экстравазацией контрастного средства (включая амнезию, галлюцинации, паралич, парез, нарушение речи, афазию, дизартрию)
- Нарушения со стороны психики: беспокойство, возбуждение
- Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель, чихание, раздражение или скопанность горла, отек гортани, отек глотки, бронхоспазм
- Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), острый генерализованный экзантематозный пустулез, лекарственная сыпь с эозинофилией и с системными проявлениями (DRESS-синдром).

Источник: *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, апрель 2017 год* (<http://www.fda.gov>)

9. Йоверсол

Дополнение раздела «Возможные нежелательные реакции при применении» инструкции по применению ЛС.

Йоверсол — рентгеноконтрастное средство, применяемое у пациентов для проведения различных видов рентгенологических исследований.

FDA, США

«Возможные нежелательные реакции»

НР, выявленные в ходе клинического исследования

- Нарушения со стороны обмена веществ и питания: ацидоз
- Нарушения психики: галлюцинации, беспокойство, дезориентация
- Нарушения со стороны нервной системы: церебральный инфаркт
- Нарушения со стороны органа зрения: конъюнктивит, периорбитальный отек

- Нарушения со стороны сердца: инфаркт миокарда, атриовентрикулярная блокада, атриовентрикулярный ритм сердца
- Нарушения со стороны сосудов: сосудистая псевдоаневризма
- Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: боль в спине, мышечная слабость
- Нарушение со стороны почек и мочевыводящих путей: задержка мочи, боль в области почек, полиурия.

Пострегистрационный опыт применения:

- Нарушения со стороны эндокринной системы. Исследования функции щитовидной железы показали развитие гипотиреоза или подавление функции щитовидной железы. Данные НР были зарегистрированы при введении йоверсола взрослым и детям, в том числе новорожденным. Некоторых пациентов лечили от гипотиреоза.
- Нарушения со стороны органа зрения: конъюнктивит (включая раздражение глаз, гиперемию глаза, слезотечение)
- Нарушения со стороны сосудов: флебит
- Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), острый генерализованный экзантематозный пустулез, лекарственная сыпь с эозинофилией и с системными проявлениями (DRESS-синдром).

Источник: *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, апрель 2017 год* (<http://www.fda.gov>)

10. Лапатиниб

Сообщение о внесении изменений в раздел «Возможные нежелательные реакции» инструкции по применению ЛС.

Лапатиниб — противоопухолевое средство, обратный ингибитор тирозинкиназы. Применяется для терапии распространенного и/или метастазирующего рака молочной железы с гиперэкспрессией ErbB2+ (HER2+).

FDA, США

«Возможные нежелательные реакции»

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

- Нарушения со стороны сердца: желудочковые аритмии/желудочковая тахикардия типа «пируэт», удлинение интервала QT.

Источник: *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, апрель 2017 год*
(<http://www.fda.gov>)

11. Леветирацетам

Сообщение о внесении изменений в следующие разделы инструкции по применению ЛС «Меры предосторожности при применении», «Возможные нежелательные реакции при применении» ЛС.

Леветирацетам — противоэпилептическое средство.

FDA, США

«Меры предосторожности»

Леветирацетам может привести к развитию анафилаксии или ангионевротического отека после приема одной дозы или в любое другое время. Признаки и симптомы данных НР: гипотензия, уртикария, кожная сыпь, затруднение дыхания, отек лица, губ, рта, глаз, языка, горла и ног. В некоторых случаях реакции были опасными для жизни и требовали экстренного лечения. При развитии у пациента признаков или симптомов анафилаксии или ангионевротического отека прием леветирацетама следует прекратить. Пациент должен немедленно обратиться за медицинской помощью.

«Возможные нежелательные реакции»

- Нарушения со стороны иммунной системы: анафилаксия и ангионевротический отек
- Нарушения со стороны нервной системы: хореоатетоз
- Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: острая почечная недостаточность.

Источник: *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, апрель 2017 год*
(<http://www.fda.gov>)

12. Нинтеданиб

Сообщение о внесении изменений в раздел «Нежелательные реакции» инструкции по применению ЛС.

Нинтеданиб — противоопухолевое средство — ингибитор протеинтирозинкиназы.

Применяется при местно-распространенном, метастатическом или рецидивирующем немелкоклеточном раке легкого (аденокарцинома) после химиотерапии первой линии в комбинации с доцетакселом, а также при идиопатическом легочном фиброзе (идиопатический фиброзирующий альвеолит); для лечения и замедления прогрессирования заболевания.

FDA, США

«Возможные нежелательные реакции»

- Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: панкреатит
- Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: тромбоцитопения, кровотечения.

Источник: *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, февраль 2017 год*
(<http://www.fda.gov>)

13. Натализумаб

Нарушения со стороны крови у новорожденных, матери которых принимали натализумаб во время беременности.

Натализумаб — относится к группе препаратов моноклональных антител. Применяется у пациентов в качестве монотерапии высокоактивных форм ремитирующего рассеянного склероза.

Health Canada, Канада

Сообщается о развитии нарушений со стороны крови (включая анемию, тромбоцитопению, лейкоцитоз) у младенцев, матери которых принимали натализумаб. Было получено 15 сообщений, связанных с отклонением показателей крови от нормы у новорожденных. В 14 сообщениях была установлена связь с приемом натализумаба. В 3 сообщениях из 15 у новорожденных был обнаружен натализумаб в пуповинной крови. На основании этого специалисты здравоохранения предполагают, что развитие нарушений со стороны крови у новорожденных возможно за счет попадания натализумаба в плод через кровь матери.

Источник: *Summary Safety Review, Health Canada, июнь 2017 года*,
<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei/index-eng.php>

14. Нилотиниб

Информация о дополнении раздела «Противопоказания» инструкции по применению ЛС.

Нилотиниб (акт. в-во нилотиниб гидрохлорида моногидрат) — противоопухолевое лекарственное средство, ингибитор протеинкиназы, применяемое у взрослых пациентов при впервые выявленном положительном по филадельфийской хромосоме (Ph+) хроническом миелоидном лейкозе (ХМЛ) в хронической фазе, при Ph+ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации при непереносимости или резистентности к предшествующей терапии, включая иматиниб.

FDA, США

«Противопоказания»

- Пациенты с синдромом удлиненного интервала QT
- Электролитные нарушения: гипокалиемия, гипомagneмиемия

Источник: *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, февраль 2017 год* (<http://www.fda.gov>)

15. Ниволумаб, пембролизумаб

Сообщение об отторжении органа после трансплантации

Ниволумаб — относится к группе противоопухолевых средств, антитела моноклональные. Назначается в качестве монотерапии неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых пациентов, местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого у взрослых после предшествующей химиотерапии, распространенного почечно-клеточного рака у взрослых после предшествующей системной терапии.

Пембролизумаб — противоопухолевое средство, человеческие моноклональные антитела, применяемые для лечения взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой.

MHRA, Великобритания

Риск отторжения у реципиентов после трансплантации органов

Были оценены все сообщения об отторжении органов у реципиентов, поступившие до ноября 2016 года. Выявлено 9 пациентов, у которых отторжение трансплантата возникло после приема ниволумаба и пембролизумаба.

Из пяти пациентов, получавших ниволумаб, три случая — отторжение трансплантата почки, один — отторжение трансплантата роговицы, и у одного пациента — отторжение кожного трансплантата. У 4 пациентов, получавших пембролизумаб, — отторжение трансплантата почки.

Источник: *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA, июль 2017 год* (<https://www.gov.uk/drug-safety-update>)

16. Сульфаметоксазол+триметоприм

Сообщение о внесении изменений в следующие разделы инструкции по применению ЛС «Меры предосторожности при применении», «Возможные нежелательные реакции при применении» ЛС.

Сульфаметоксазол+триметоприм — относится к фармакотерапевтической группе противомикробных комбинированных средств.

FDA, США

«Меры предосторожности»

Гиперчувствительность

Необходимо проводить общий анализ крови у пациентов, получающих сульфаниламиды. Кашель, одышка, инфильтрат в легких — реакции гиперчувствительности со стороны дыхательной системы, о которых сообщалось в связи с приемом сульфаниламидов.

Тромбоцитопения

Сообщалось о тяжелых случаях тромбоцитопении, в том числе с опасными для жизни и летальными исходами. Необходимо проводить мониторинг пациентов на гематологическую токсичность.

Токсичность бензилового спирта у пациентов детского возраста (гаспинг-синдром)

Серьезные и летальные побочные реакции, в том числе «гаспинг-синдром», могут возникнуть у новорожденных и детей с низким весом при рождении, получающих препараты, содержащие бензиловый спирт, в инфузионных растворах, включая сульфаметоксазол+триметоприм. «Гаспинг-синдром» характеризуется депрессией центральной нервной системы, метаболическим ацидозом и затрудненным дыханием. Сульфаметоксазол+триметоприм противопоказан детям до двух месяцев.

При назначении сульфаметоксазола + триметоприма у детей (два месяца и старше) следует учитывать комбинированную ежедневную метаболическую нагрузку бензильного спирта из всех источников, включая сульфаметоксазол + триметоприм (содержит 10 мг бензильного спирта на 1 мл) и другие препараты, содержащие бензильный спирт. Минимальное количество бензильного спирта, при котором могут возникать серьезные побочные реакции, неизвестно.

«Возможные нежелательные реакции при применении»

- Нарушения со стороны иммунной системы: гиперчувствительность
- Нарушения со стороны сосудов: тромбоз, флебит
- Беременность, послеродовые и перинатальные состояния: эмбриофетальная токсичность.

Источник: *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, март 2017 год* (<http://www.fda.gov>)

17. Тенофовир + эмтрицитабин + эфавиренз

Сообщение о внесении изменений в раздел «Возможные нежелательные реакции» инструкции по применению ЛС.

Тенофовир + эмтрицитабин + эфавиренз — противовирусное (ВИЧ) средство, применяемое при лечении ВИЧ-1 инфекции у взрослых пациентов.

FDA, США

«Возможные нежелательные реакции при применении»

- Нарушения психики: кататонический синдром, эмоциональная лабильность
- Нарушения со стороны сердца: удлинение интервала QT.

Источник: *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, апрель 2017 год* (<http://www.fda.gov>)

18. Топирамат

Дополнение раздела «Возможные нежелательные реакции при применении» инструкции по применению ЛС.

Топирамат — противоэpileптическое средство, относится к классу сульфат-замещенных моносахаридов.

FDA, США

FDA опубликовало сообщение о внесении на основании результатов пострегистрационных исследований дополнений в инструкции по медицинскому применению ЛС, содержащих топирамат информацией о риске развития:

- нарушения со стороны органа зрения: острая миопия, вторичная закрытоугольная глаукома
- общие расстройства и нарушения в месте введения: олигогидроз.

Источник: *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, май 2017 год* (<http://www.fda.gov>)

Букатина Т. М., Пастернак Е. Ю., Романов Б. К., Аляутдин Р. Н.,
Лепяхин В. К., Казаков А. С., Затолочина К. Э., Снегирева И. И.,
Дармостукова М. А., 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 <input type="checkbox"/> М <input type="checkbox"/> Ж Вес _____ кг							
Возраст _____ Беременность <input type="checkbox"/> , срок _____ недель							
Аллергия <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Есть, на _____							
Лечение <input type="checkbox"/> амбулаторное <input type="checkbox"/> стационарное <input type="checkbox"/> самолечение							
Лекарственные средства, предположительно вызвавшие НР							
	Наименование ЛС (торговое)*	Производи- тель	Номер серии	Доза, путь введения	Дата начала терапии	Дата оконча- ния терапии	Показание
1							
2							
3							
Нежелательная реакция						Дата начала НР	
Описание реакции* (укажите все детали, включая данные лабораторных исследований)						Критерии серьезности НР:	
						<input type="checkbox"/> Смерть	
						<input type="checkbox"/> Угроза жизни	
						<input type="checkbox"/> Госпитализация или ее продление	
						<input type="checkbox"/> Инвалидность	
						<input type="checkbox"/> Врожденные аномалии	
Дата разрешения НР _____						<input type="checkbox"/> Клинически значимое событие	
						<input type="checkbox"/> Не применимо	
Предпринятые меры							
<input type="checkbox"/> Без лечения <input type="checkbox"/> Отмена подозреваемого ЛС <input type="checkbox"/> Снижение дозы ЛС							
<input type="checkbox"/> Немедикаментозная терапия (в т.ч. хирургическое вмешательство)							
<input type="checkbox"/> Лекарственная терапия							
Исход							
<input type="checkbox"/> Выздоровление без последствий <input type="checkbox"/> Улучшение состояния <input type="checkbox"/> Состояние без изменений							
<input type="checkbox"/> Выздоровление с последствиями (указать) _____							
<input type="checkbox"/> Смерть <input type="checkbox"/> Неизвестно <input type="checkbox"/> Не применимо							

Сопровождалась ли отмена ЛС исчезновением НР? <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> ЛС не отменялось <input type="checkbox"/> Не применимо							
Назначалось ли лекарство повторно? <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да Результат _____ <input type="checkbox"/> 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 сообщającego лица							
<input type="checkbox"/> Врач <input type="checkbox"/> Другой специалист системы здравоохранения <input type="checkbox"/> Пациент <input type="checkbox"/> 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, 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 уровне публикуемых исследований российских ученых. Поэтому резюме должно быть ин-

формативным (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 подрисуночной 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 непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов, имеющих собственные названия; также не используется непереводаемый 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.



БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Том 5, №**4**
2017



Подписной индекс
ОАО Агентство «РОСПЕЧАТЬ»:
70988