



# Некоторые особенности статистического анализа данных спонтанных сообщений о нежелательных лекарственных реакциях

Бондарева И. Б.<sup>1</sup>, Зырянов С. К.<sup>1,2</sup>, Асецкая И. Л.<sup>1</sup>, Терёхина Е. Н.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора, Москва, Российская Федерация

## Аннотация

**Актуальность.** Риск развития нежелательных лекарственных реакций представляет серьёзную проблему фармако-терапии, здравоохранения и общества в целом. Выявление «сигналов» безопасности в пострегистрационном периоде является важной задачей фармаконадзора. Системы спонтанного репортирования по-прежнему широко используются для идентификации таких сигналов на основе данных реальной клинической практики. Различные статистические методы и алгоритмы были разработаны для этих целей в рамках как частотного, так и Байесовского подхода в статистике. Статистические методы могут использоваться и для анализа факторов риска, обусловленных индивидуальными особенностями пациентов (демографические характеристики, сопутствующие заболевания и сопутствующая терапия). Выявление подгрупп пациентов с высоким риском нежелательных реакций очень важно для персонализации фармако-терапии.

**Цель.** Рассмотреть проблемы и особенности разработанных другими авторами и опубликованных статистических методов анализа баз данных спонтанных сообщений, что может быть полезно для корректного проведения статистического анализа и интерпретации данных пассивного фармаконадзора.

**Методы.** В работе мы представили известные и наиболее часто используемые частотные, или классические, методы для проведения корректного статистического анализа спонтанных сообщений. Эти методы выявления «сигнала» и их модификации для анализа влияния факторов пациента относительно просты в понимании, интерпретации и вычислении на основе таблиц сопряжённости 2x2: отношение шансов репортирования (ROR); коэффициент пропорциональности репортирования (PRR), тест на основе нормальной аппроксимации. Были обсуждены также различные подходы к проблеме множественных сравнений в рамках пассивного фармаконадзора.

**Результаты.** В качестве примера упоминавшиеся выше статистические методы были применены для анализа различий в отношении фактора «пол» для репортирования нежелательной реакции «печеночная токсичность» по данным Российской базы данных фармаконадзора. Эти тесты позволили идентифицировать лекарственные препараты, для которых при анализе печёночной токсичности наблюдалась значительная диспропорциональность в отношении фактора «пол» по сравнению с другими нежелательными реакциями. Результаты всех представленных статистических методов были сопоставимы.

**Выводы.** Несмотря на многочисленные потенциальные источники систематической ошибки и известные ограничения, большие базы данных спонтанных сообщений остаются широко используемым, эффективным и относительно недорогим подходом пострегистрационного фармаконадзора. С применением корректных статистических методов базы данных спонтанных сообщений представляют собой ценный источник информации для формулирования гипотез, а также для выявления факторов риска и популяций риска.

**Ключевые слова:** база данных спонтанных сообщений, фармаконадзор; сигнал безопасности; нежелательная реакция; анализ диспропорциональности; отношение шансов репортирования; коэффициент пропорциональности репортирования; данные реальной клинической практики

**Для цитирования:** Бондарева И. Б., Зырянов С. К., Асецкая И. Л., Терёхина Е. Н. Некоторые особенности статистического анализа данных спонтанных сообщений о нежелательных лекарственных реакциях. *Качественная клиническая практика*. 2024;(3):40–54. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-3-40-54>. EDN: QSWFWW.

Поступила: 30.07.2024. В доработанном виде: 30.08.2024. Принята к печати: 15.09.2024. Опубликовано: 30.09.2024

## Some features of statistical analysis of spontaneous adverse drug reporting data

Irina B. Bondareva<sup>1</sup>, Sergey K. Zyryanov<sup>1,2</sup>, Irina L. Asetskaya<sup>1</sup>, Elizaveta N. Terekhina<sup>1,3</sup><sup>1</sup> Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup> Pharmacovigilance Center of Information and Methodological Center for Expert Evaluation, Recording and Analysis of Circulation of Medical Products, Moscow, Russian Federation

## Abstract

**Introduction.** Risk of adverse drug reactions (ADRs) is a serious issue in pharmacotherapy and a major public health concern. Safety signal detection during the post-marketing phase is one of the most important goals of drug safety surveillance. Spontaneous reporting systems (SRS) are still widely used to identify safety signals based on real-world data. Various data mining statistical methods have been developed for this purpose, and they are classified into frequentist and Bayesian approaches. Statistical methods can also be used for the analysis of patient-related risk factors (demographic characteristics, concomitant diseases or medications). Identification of patients at high ADR risk is important for personalized pharmacotherapy.

**Objective.** To present and review issues and features of the statistical methods for SRS data, developed by other authors and published in the literature, this tool may be useful for appropriate statistical analysis and accurate interpretation of passive surveillance data.

**Methods.** In this paper, we present the known and commonly used frequentist or classical methods for correct statistical analysis of spontaneous reports. These methods for signal detection and their modification for drug-host factor interaction analysis are relatively easy to understand, interpret, and compute based on the contingency 2x2 tables: reporting odds ratio (ROR), proportional reporting ratio (PRR), and normal approximation test. Different approaches to the multiple comparison problem in passive safety surveillance settings were also discussed.

**Results.** As an example, the aforementioned methods were applied to analyze sex disparities in liver toxicity based on the spontaneous reports extracted from the Russian National Pharmacovigilance database. The tests identified drugs for which liver toxicity demonstrates significant disproportionality regarding sex compared with other AEs. The results of all statistical methods were similar.

**Conclusions.** Although spontaneous report databases are subject to numerous potential sources of bias and well-known limitations, these large-scale databases remain a widely used, effective, and relatively inexpensive approach for post-marketed drug surveillance. With the use of correct statistical methods, spontaneous reporting databases can provide valuable information for hypothesis generation, which should be investigated further, as well as essential data on the evaluation of risk factors and risk populations.

**Keywords:** spontaneous reporting adverse event database; pharmacovigilance; safety signal; adverse drug reaction; disproportionality analysis; Reporting Odds Ratio; Proportional Reporting Ratio; real-world data

**For citation:** Bondareva IB, Zyryanov SK, Asetskaya IL, Terekhina EN. Some features of statistical analysis of spontaneous adverse drug reporting data. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(3):40–54. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-3-40-54>. EDN: QSWFWW.

**Received:** 30.07.2024. **Revision received:** 30.08.2024. **Accepted:** 15.09.2024. **Published:** 30.09.2024.

## Введение / Introduction

Даже лекарственные препараты (ЛП), успешно прошедшие процесс регистрации и разрешённые к использованию в клинической практике, не могут считаться абсолютно безопасными. В регистрационных клинических исследованиях принимает участие ограниченное число пациентов, соответствующих относительно строгим критериям отбора. Эти пациенты редко относятся к особым популяциям, таким как пожилые и новорождённые, пациенты с нарушением почечной или печёночной функции, беременные женщины и др. По сравнению с участниками клинических исследований пациенты в реальной клинической практике могут иметь больше

сопутствующих заболеваний, включая серьёзные медицинские состояния, могут получать больше препаратов сопутствующей терапии, могут иметь более широкий спектр степени тяжести заболевания, могут использовать лекарственный препарат “off-label”.

Кроме того, включаемое в клинические исследования на поздних фазах разработки число пациентов оценивается обычно из необходимости тестирования статистической гипотезы в отношении показателя (ей) эффективности, а не безопасности, что достаточно часто не позволяет выявить относительно редкие нежелательные реакции (НР). В предрегистрационных клинических исследованиях невозможно также выявить отсроченные побочные эффекты и токсичность при длительном применении ЛП.

Поэтому идентификация «сигналов» нежелательных реакций (НР) при получении ЛП является важной задачей фармаконадзора в пострегистрационном периоде. Что означает «сигнал» в контексте анализа безопасности? Под термином «сигнал» принято понимать признаки, указывающие на возможность новых непредвиденных побочных эффектов ЛП, а также новых аспектов, включающих в себя изменения частоты, распространения НР (например, по полу, возрасту, территории), продолжительности, степени тяжести или исходу НР<sup>1</sup>.

Выделяют методы пассивного надзора (*англ. passive surveillance methods*), основанные, например, на анализе баз данных (БД) спонтанных сообщений (СС), и активного надзора (*англ. active surveillance methods*) — активного мониторинга, предполагающего планирование и организацию сбора информации с целью выявления неблагоприятных эффектов. Соответствующие статистические методы тоже имеют ряд особенностей, связанных, в том числе, со структурой информации.

Источники данных для выявления нежелательных лекарственных реакций в пострегистрационном периоде могут классифицироваться как «только числитель» (*англ. numerator-only*), например, БД СС, и «числитель и знаменатель» (*англ. numerator-plus-denominator*), например, данные клинических исследований или записи электронных медицинских карт. Под числителем при этом принято понимать точное общее число субъектов, у которых произошло событие — НР, а под знаменателем — общее число пациентов, получавших препарат.

Это различие выражается в возможности использовать эти данные для идентификации и/или количественной оценки уровня риска, ассоциирующегося с применением лекарственных средств, для определённой популяции, а также для установления с различной степенью определённости причинно-следственной связи между получением ЛП и появлением НР (события) («ЛП-НР»).

Известны различные статистические методы и алгоритмы интеллектуального анализа данных (*англ. data mining*) в рамках как частотного, так и Байесовского подхода в статистике, для решения задачи поиска сигнала безопасности лекарственных средств и количественной его оценки на основе БД СС или с использованием собираемых данных реальной клинической практики. Обзоры этих методов даны в работах [1–3]. Мотринчук А. III. и соавт.

представили систематический обзор методов выявления сигналов безопасности лекарственных препаратов с использованием регулярно собираемых медицинских данных [4].

## Цель / Objective

Рассмотреть статистические вопросы и особенности анализа баз данных спонтанных сообщений, что может быть полезно для корректного проведения статистического анализа и интерпретации данных такого типа.

## Методы / Methods

Статистический анализ данных пассивного надзора имеет ряд особенностей, в частности, связанных с так называемой проблемой «отсутствия знаменателя». Эта проблема возникает, например, поскольку в базах данных спонтанных сообщений есть только информация о числе сообщений о НР типа  $i$ , связанных с получением ЛП  $j$ , но нет информации об общем числе пациентов, получавших этот препарат  $j$ . Таким образом, невозможно оценить долю пациентов, у которых развилась  $i$ -НР при получении  $j$ -препарата, от числа пациентов популяции безопасности (получавших  $j$ -препарат), как это обычно делается в клинических исследованиях или от числа назначений препарата  $j$ . В связи с особенностями данных, кроме того, нет возможности использовать информацию о длительности экспозиции (*exposure*) при получении пациентами изучаемого ЛП. Без модификаций традиционные статистические методы не могут использоваться для корректного проведения анализа данных так называемого «пассивного надзора» (*англ. passive surveillance*).

Пассивный надзор обычно предполагает решение двух основных типов задач выявления «сигнала» частотными и Байесовскими методами:

1. для данного препарата выявить НР с высоким уровнем диспропорциональной частоты репортирования (*англ. reporting rate*), что может рассматриваться как «сигнал» НР для определённого препарата;
2. для данной НР выявить препараты с высоким уровнем диспропорциональной частоты репортирования, что может рассматриваться как «сигнал» препарата для определённой НР.

<sup>1</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 87 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза» (в ред. Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 19.05.2022 г. № 81).

В рамках частотного подхода к статистике для пассивного надзора обычно используются:

1. расчёт показателей (точечные оценки с соответствующим доверительным интервалом): отношение шансов репортирования (*англ.* Reporting Odds Ratio; ROR), коэффициент пропорциональности репортирования (*англ.* Proportional Reporting Ratio; PRR) [5];
2. применение критерия Хи-квадрат [6];
3. метод, основанный на отношении правдоподобия (*англ.* likelihood ratio test; LRT) [7].
4. информационный компонент (*англ.* information component; IC) [1, 8].

Описания Байесовских методов и методов искусственного интеллекта представлены, например, в работах [9–12]. Сравнительный анализ различных методов поиска сигнала безопасности можно найти в статье [3]. По мнению большинства авторов, ни один из методов не имеет абсолютного преимущества перед другими, и основная рекомендация — интерпретировать результаты на основе одновременного применения нескольких методов.

В последние десятилетия были разработаны и внедрены в практику различные методы анализа диспропорциональности для поиска «сигнала» безопасности на основе БД СС. В данной работе мы рассмотрим наиболее простые в практическом применении методы частотного подхода, которые можно использовать без специального программного обеспечения. Детали алгоритмов этих методов различаются, но в общем виде можно сказать, что они рассчитывают суррогатные «наблюдаемые к ожидаемым» отношения, в которых наблюдаемая частота сообщений для каждой изучаемой комбинации «ЛП-НР» сравнивается с частотой репортирования НР среди всех препаратов или среди определённого подмножества препаратов на основе модели независимости.

В основном эти методы используют таблицу сопряжённости 2x2, структура которой несколько отличается от традиционной для эпидемиологических исследований случай — контроль, когортных и клинических исследований. В случае данных пассивного наблюдения структура таблицы сопряжённости для изучения ассоциации получения определённого *j*-ЛП с появлением сообщения об определённой *i*-НР состоит из пересечения строк и столбцов, содержащих число сообщений, относящихся к препарату *j* против остальных препаратов (не *j*-ЛП) и *i*-НР против остальных НР (не *i*-НР). Это — попытка заменить отсутствующую в базе данных информацию о по-

лучении *j*-ЛП без развития *i*-НР. В результате такая концепция «случай — не случай» (*case — non-case*) (впервые подход использован в работе [13]) становится похожим на традиционный дизайн исследования «случай — контроль». Случаи состоят из всех записей, соответствующих определённой НР интереса, а «не случаи» — записи о других НР. То есть, принцип состоит в сравнении препаратов (*англ.* drug exposure), например, всех препаратов, указанных как причина НР в спонтанных сообщениях (оценённый уровень отношения к препарату не ниже «возможная связь»), для случаев и контроля, собранных в заданный период времени.

Таблица 1

Таблица сопряжённости 2x2 для числа событий: комбинация *j*-препарата и *i*-НР интереса (обозначения на основе [14])

Table 1

The 2x2 contingency table for the event reporting counts of drug *j* and *i* ADR (AE) of interest combination (notation based on [14])

	Препарат <i>j</i>	Другие препараты (не <i>j</i> )	Всего
НР <i>i</i>	$n_{ij}$ (A)	$n_{i.} - n_{ij}$ (B)	$n_{i.}$ (A+B)
Другие НР (не <i>i</i> )	$n_{.j} - n_{ij}$ (C)	$n_{..} - n_{i.} - n_{.j} + n_{ij}$ (D)	$n_{..} - n_{i.}$ (C+D)
Всего	$n_{.j}$ (A+C)	$n_{..} - n_{.j}$ (B+D)	$n_{..}$ (A+B+C+D)

Примечания. Для «клетки» *ij* частота  $E_{ij} = \frac{n_{i.}n_{.j}}{n_{..}}$  — ожидаемое число сообщений  $n_{ij}$  для пары *j*-препарата и *i*-НР при условии нулевой гипотезы об отсутствии ассоциации между препаратом и изучаемой НР. Большинство методов анализа основаны на вероятностной модели, включающей параметризацию расхождения между  $n_{ij}$  и  $E_{ij}$ .

Notes. For *ij*-cell, frequency  $E_{ij} = \frac{n_{i.}n_{.j}}{n_{..}}$  — the expected number of the reports  $n_{ij}$  with ADR (AE) *i* and drug *j* under the null hypothesis of no association between the drug and ADR (AE). The majority of analysis methods are based on probabilistic model that includes parametrization of discrepancy between  $n_{ij}$  and  $E_{ij}$ .

Таким образом, пропорциональный подход предполагает оценку долей изучаемой НР (или групп реакций) для определённых препаратов интереса, а компаратором (контролем) при этом будут остальные препараты (или группа препаратов) из базы данных.

На основе таблицы сопряжённости 2x2 для числа сообщений о *i*-НР для *j*-ЛП (см. табл. 1) могут быть рассчитаны показатели диспропорциональности для выявления «сигнала» безопасности по данным СС, например, коэффициент пропорциональности



репортирования (PRR) и отношение шансов репортирования (ROR). Для сопоставимости с другими исследованиями таблицы и последующие расчёты даны в двух вариантах обозначений, наиболее часто используемых в подобных работах.

### Отношение шансов репортирования (Reporting Odds Ratio; ROR)

Оценка отношения шансов  $ROR_{ij}$ , что определённая  $i$ -НР будет репортирована у пациентов, получающих определённый  $j$ -ЛП по сравнению с пациентами, получающими другие ЛП, может быть получена на основе Таблицы сопряжённости 1 по следующей формуле [5]:

$$ROR_{ij} = \frac{n_{ij}(n_{..} - n_{i.} - n_{.j} + n_{ij})}{(n_{i.} - n_{ij})(n_{.j} - n_{ij})} = \frac{A \cdot D}{B \cdot C}, \quad (1)$$

Обычно  $ROR_{ij}$  анализируют после логарифмического преобразования. Значение  $ROR_{ij}$  не определено, когда знаменатель равен 0, то есть, когда или разность  $(n_{i.} - n_{ij})$ , или  $(n_{.j} - n_{ij})$  равна нулю. На основе нормальной аппроксимации и дельта-метода [15] можно показать, что логарифм от  $ROR_{ij}$  имеет приближенно нормальное распределение ( $N$ ) со средним значением  $\log(ROR_{ij})$  и дисперсией  $\sigma_{ROR_{ij}}^2$ :

$$\log(ROR_{ij}) \sim N \left( \log(ROR_{ij}), \sigma_{ROR_{ij}}^2 \right), \quad (2)$$

где дисперсия задаётся формулой:

$$\sigma_{ROR_{ij}}^2 \approx \frac{1}{n_{ij}} + \frac{1}{(n_{i.} - n_{ij})} + \frac{1}{n_{.j} - n_{ij}} + \frac{1}{(n_{i.} - n_{i.} - n_{.j} + n_{ij})} = \frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}.$$

Тогда двусторонний  $100 \cdot (1 - \alpha)\%$  доверительный интервал для  $ROR_{ij}$  может быть оценён по формуле:

$$\exp \left\{ \log(ROR_{ij}) \pm z_{1-\alpha/2} \sigma_{ROR_{ij}} \right\}, \quad (3)$$

где  $z_{1-\alpha/2} = \Phi(1 - \alpha/2)$  и  $\Phi$  — интегральная функция стандартного нормального распределения.

Для фиксированной пары  $i$ -НР и  $j$ -ЛП тестируется нулевая гипотеза  $H_0: ROR_{ij} = 1$  против односторонней альтернативы  $H_A: ROR_{ij} > 1$  на одностороннем уровне значимости  $\alpha/2$  ( $\alpha = 0,05$ ). То есть, если нижняя граница рассчитанного двустороннего 95%-ного доверительного интервала для  $ROR_{ij}$  больше 1, такой результат можно интерпретировать как наличие «сигнала» безопасности — диспропорциональная частота  $i$ -НР для  $j$ -ЛП.

### Коэффициент пропорциональности репортирования (Proportional Reporting Ratio; PRR)

Коэффициент PRR представляет собой отношение доли пациентов с сообщениями об определённой НР при получении определённого ЛП к доле пациентов с сообщениями о такой же НР при получении других препаратов, то есть, идентифицируется препарат с повышенным риском события интереса. Оценка  $PRR_{ij}$  для пары  $j$ -ЛП и  $i$ -НР может быть получена на основе Таблицы сопряжённости 1 по следующей формуле [16]:

$$PRR_{ij} = \frac{n_{ij}(n_{..} - n_{.j})}{n_{.j}(n_{i.} - n_{ij})} = \frac{A \cdot (B+D)}{(A+C) \cdot B}, \quad (4)$$

Логарифм от  $PRR$  имеет приближенно нормальное распределение ( $N$ ) со средним значением  $\log(PRR_{ij})$  и дисперсией  $\sigma_{PRR_{ij}}^2$ :

$$\log(PRR_{ij}) \sim N \left( \log(PRR_{ij}), \sigma_{PRR_{ij}}^2 \right), \quad (5)$$

где дисперсия задаётся формулой:

$$\sigma_{PRR_{ij}}^2 \approx \frac{1}{n_{ij}} - \frac{1}{n_{.j}} + \frac{1}{(n_{i.} - n_{ij})} - \frac{1}{(n_{..} - n_{.j})} = \frac{1}{A} - \frac{1}{A+C} + \frac{1}{B} - \frac{1}{B+D}.$$

Тогда двусторонний  $100 \cdot (1 - \alpha)\%$  доверительный интервал для  $PRR_{ij}$  может быть оценён по формуле:

$$\exp \left\{ \log(PRR_{ij}) \pm z_{1-\alpha/2} \sigma_{PRR_{ij}} \right\}, \quad (6)$$

где  $z_{1-\alpha/2} = \Phi(1 - \alpha/2)$  и  $\Phi$  — интегральная функция стандартного нормального распределения, а критерий для принятия решения в отношении  $i$ -НР о наличии диспропорциональности аналогичен критерию, описанному выше для показателя  $ROR$ .

В некоторых случаях в качестве точки отсечения для наличия сигнала диспропорциональности может использоваться более высокий уровень, например значение 1,2 (20% увеличение) или 2 (2-кратное увеличение).  $P$ -значение из критерия  $\chi^2$  (с поправкой на непрерывность или без неё) на основе таблицы сопряжённости 2x2 также может использоваться для выявления сигнала безопасности отдельно или в комбинации с критериями для параметров  $ROR$  и  $PRR$ . Для теста  $\chi^2$  также может в качестве критерия «сигнала» использоваться комбинация условий: значение критерия  $\chi^2 \geq 4, n_{ij} \geq 3$ . Таким образом, на основе каждого метода оценивается значение показателя, которое

сравнивается с заранее установленным критическим, или пороговым, значением (*англ.* threshold). Значение показателя, превышающее установленное критическое значение, рассматривается как диспропорционально высокая частота сообщений для изучаемой пары «ЛП-НР», что, в свою очередь, означает ассоциацию между получением ЛП и появлением НР, или «сигнал», который нуждается в дальнейшем изучении и подтверждении другими методами. Слишком низкие пороговые значения приводят огромному числу выявленных «сигналов» для дальнейшего изучения. А слишком высокие пороговые значения, наоборот, приводят к отсроченному выявлению или к невозможности выявить важные «сигналы» безопасности. Рекомендуется принимать решение о наличии «сигнала» безопасности для изучаемой пары «ЛП-НР» на основе результатов не одного, а нескольких методов [3].

Авторы [16] предложили проводить вычисления для выявления «сигнала» безопасности при  $n_{ij} \geq 3$ , чтобы снизить вероятность ложноположительного результата. Есть рекомендации повысить этот порог до 5 случаев.

Если  $(n_{i.} - n_{ij}) \approx n_{i.}$  и  $(n_{.j} - n_{ij} + n_{ij}) \approx n_{.j} - n_{i.}$ , показатель  $ROR_{ij} \approx PRR_{ij}$ .

База данных пассивного надзора включает множество сообщений, связанных с различными ЛП, получаемыми при различных медицинских состояниях и заболеваниях пациентами разных популяций. Наиболее простые статистические алгоритмы обнаружения «сигнала» безопасности не учитывают какие-то различия при таком разнообразии и используют одинаковые веса для информации обо всех препаратах, заболеваниях и пациентах. Такое упрощённое игнорирование различий и потенциальных вмешивающихся факторов (*англ.* confounding factors) может привести как к ложноположительным, так и к ложноотрицательным результатам при выявлении «сигнала».

Принимая во внимание особенности статистического анализа данных СС, некоторые авторы предлагают повысить сопоставимость групп в исследованиях «случай — не случай», используя коррекцию на ковариаты с помощью логистической регрессии (бинарная случайная переменная ответа определяется наличием/отсутствием  $i$ -НР в  $k$ -сообщении), метод «сопоставления оценок склонностей» (*англ.* propensity score), а также применять стратификацию или для более точного выявления «сигнала» анализ диспропорциональности проводить в подгруппах на

основе ковариат [7, 17–19]. Практический пример сопоставления описан, например, в работе [20].

Как это принято в эпидемиологии, для снижения систематической ошибки, связанной с вмешивающимися факторами (какая-то переменная ассоциируется и с препаратом (*англ.* drug exposure), и с событием интереса), методы стратификации и анализ в подгруппах могут помочь в выявлении «сигнала»<sup>2</sup> [21–24]. Эти стратегии несколько различаются в плане статистического анализа:

1. Использование подгрупп, определяемых ковариатами: различные показатели диспропорциональности для выявления сигнала оцениваются внутри каждой из подгрупп. Считается, что сигнал безопасности выявлен, если установленные критерии выполняются внутри любой подгруппы.

2. Стратификация: общая мера диспропорциональности оценивается как взвешенное среднее значение среди всех подгрупп с помощью стандартных методов. Сигнал считается выявленным, если установленные критерии выполняются для обобщённого значения показателя.

Более подробно преимущества и недостатки этих методов при идентификации «сигнала» безопасности на основе БД СС обсуждаются в работе [25].

### Изучение факторов, влияющих на частоту репортирования НР

Ещё одна важная задача анализа данных СС — изучение факторов, или ковариат, например, пола, возраста, сопутствующих заболеваний, влияющих на частоту сообщений о каких-то определённых НР при получении определённого ЛП — взаимовлияние препарата и ковариаты (*англ.* drug-host factor interaction). Однако статистические методы для корректного решения этой задачи намного реже обсуждаются в литературе по сравнению методами выявления «сигнала» безопасности.

Нулевая гипотеза при анализе влияния фактора состоит в том, что появление НР (сообщения) не зависит от значения ковариаты интереса. Методы стратификации и корректуры на ковариаты, которые могут применяться для решения этой задачи, были разработаны не с целью оценить эффект ковариаты, а в основном для модификации оценки эффекта в связи с наличием влияющих факторов. Авторы [14] предложили специальные методы для тестирования гипотезы о наличии зависимости частоты НР от ко-

<sup>2</sup> Screening for adverse reactions in EudraVigilance (EMA/849944/2016). EMA; 2016. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/screening-adverse-reactions-eudravigilance\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/screening-adverse-reactions-eudravigilance_en.pdf)

вариаты. При этом авторы предлагают использовать модифицированные ими Таблицы 2 и 3, аналогично задаче поиска «сигнала» безопасности. Отличие от решения задачи поиска «сигнала» состоит в том, что Таблицы сопряжённости 2 и 3 конструируются двумя способами: по ЛП или по НР соответственно.

Задача состоит в поиске диспропорциональности в частоте сообщений об изучаемой НР для разных уровней изучаемого фактора. Для простоты будем считать, что у фактора есть два уровня (например, пол: 1) женщины и 2) мужчины или возраст: 1) моложе 65 лет и 2) 65 лет и старше), хотя в общем случае уровней фактора может быть больше двух. Частотные таблицы для анализа могут быть представлены в двух вариантах. При одном подходе таблица сопряжённости 2x2 строится для определённой НР и поиска препаратов с диспропорциональностью в отношении изучаемого фактора (см. табл. 2). При другом подходе с помощью Таблицы 3 можно рассматривать определённый препарат и искать НР, которые демонстрируют необычные паттерны для изучаемого фактора по сравнению с другими НР. Представленные ниже формулы основаны на структуре Таблицы 2, для решения задач на основе Таблицы 3 потребуются очевидные модификации.

Данные представляются в матричном виде для данной  $i$ -НР, и данного  $j$ -ЛП. Обозначим  $n_{ij}^{(k)}$  — число сообщений для  $i$ -НР и  $j$ -ЛП по градациям изучаемого фактора  $k$  ( $k=1,2$ ), например, пол — женщины и мужчины. Частота для каждой группы  $E_{ij}^{(k)} = \frac{n_{ij}^{(k)} n_{ij}}{n_i}$  — ожидаемое значение числа сообщений  $n_{ij}^{(k)}$  для пары  $j$ -ЛП и  $i$ -НР и соответствующей градации фактора  $k$  при условии нулевой гипотезы об отсутствии ассоциации между препаратом и фактором интереса.

Таблица 2

Таблица сопряжённости 2x2 для числа сообщений (событий) для  $j$ -ЛП по уровням изучаемого фактора (Группа 1 и 2), для  $i$ -НР интереса (обозначения на основе [14])

Table 2

The 2x2 contingency table for the event counts of drug  $j$  and host factor categories given a specific  $i$  ADR (AE) (notation based on [14])

	Группа 1	Группа 2	Всего
Препарат $j$	$n_{ij}^{(1)}(A)$	$n_{ij}^{(2)}(B)$	$n_{ij}(A+B)$
Другие препараты (не $j$ )	$n_i^{(1)} - n_{ij}^{(1)}(C)$	$n_i^{(2)} - n_{ij}^{(2)}(D)$	$n_i - n_{ij}(C+D)$
Всего	$n_i^{(1)}(A+C)$	$n_i^{(2)}(B+D)$	$n_i(A+B+C+D)$

Примечания: (1) — обозначение Группы 1 и (2) — обозначение Группы 2 на основе градаций изучаемого фактора.

Notes: (1) — Group 1 and (2) — Group 2 based on host factor categories.

Приведём несколько наиболее простых для реализации методов решения задачи оценки влияния фактора. Более подробно эти и другие более сложные методы представлены в [14].

#### Тест на основе нормальной аппроксимации для различий между долями

На основе таблицы сопряжённости (см. табл. 2) рассмотрим в предположении нулевой гипотезы (об отсутствии различий) для  $i$ -НР и определённой градации изучаемого фактора разность долей для двух подгрупп, получавших и не получавших  $j$ -ЛП:  $\frac{n_{ij}^{(1)}}{n_{ij}}$  и  $(n_i^{(1)} - n_{ij}^{(1)}) / (n_i - n_{ij})$ . Конструирование тестовой статистики для сравнения долей на основе аппроксимации нормальным распределением, использование нормирования и шкалирования (опускаем математические выкладки, их можно найти, например, в [14]) приводит к финальному выражению для  $Z$ -статистики, распределение которой может быть приближенно описано стандартным нормальным распределением  $N(0,1)$ :

$$Z_{ij} = \frac{\sqrt{n_{ij}} \left( \frac{n_{ij}^{(1)}}{n_{ij}} - \frac{n_i^{(1)}}{n_i} \right)}{\sqrt{\frac{n_i^{(1)}}{n_i} \left( 1 - \frac{n_i^{(1)}}{n_i} \right)}} = \frac{\sqrt{(A+B)} \left( \frac{A}{(A+B)} - \frac{(A+C)}{(A+B+C+D)} \right)}{\sqrt{\frac{(A+C)}{(A+B+C+D)} \left( 1 - \frac{(A+C)}{(A+B+C+D)} \right)}} \sim N(0,1), \quad (7)$$

По рассчитанному значению  $Z$ -статистики можно оценить соответствующее  $p$ -значение каждого индивидуального двустороннего теста о влиянии изучаемого фактора для пары  $i$ -НР и  $j$ -ЛП. Это  $p$ -значение может использоваться для тестирования гипотезы о статистически значимом влиянии изучаемого фактора на частоту сообщений о  $i$ -НР для  $j$ -ЛП.

Таблица 3

Таблица сопряжённости 2x2 для числа сообщений (событий) для  $i$ -НР интереса по уровням изучаемого фактора (Группа 1 и 2), для  $j$ -ЛП (обозначения на основе [14])

Table 3

The 2x2 contingency table for the event counts of  $i$  ADR (AE) and host factor categories given a specific drug  $j$  (notation based on [14])

	Группа 1	Группа 2	Всего
НР $i$	$n_{ij}^{(1)}(A)$	$n_{ij}^{(2)}(B)$	$n_{ij}(A+B)$
Другие НР (не $i$ )	$n_j^{(1)} - n_{ij}^{(1)}(C)$	$n_j^{(2)} - n_{ij}^{(2)}(D)$	$n_j - n_{ij}(C+D)$
Всего	$n_j^{(1)}(A+C)$	$n_j^{(2)}(B+D)$	$n_j(A+B+C+D)$

Примечания: (1) — обозначение Группы 1 и (2) — обозначение Группы 2 на основе градаций изучаемого фактора.

Notes: (1) — Group 1 and (2) — Group 2 based on host factor categories.

### Расчёт подгрупповых отношений ROR и PRR для изучения влияния фактора

Было показано, как отношение шансов репортирования (ROR) и коэффициент пропорциональности репортирования (PRR) могут использоваться для задачи выявления «сигнала» безопасности по данным СС на основе таблицы сопряжённости 1. При этом показатели PRR и ROR используются для количественного выражения силы ассоциации между «подозреваемым» ЛП и НР интереса.

Подход на основе вычисления отношений PRR и ROR может быть распространён на решение задачи выявления фактора, влияющего на частоту репортирования НР, с использованием БД СС на основе Таблицы 2 [14]:

$$PRR_{ij} = \frac{n_{ij}^{(1)}/n_{ij}}{(n_{i.}^{(1)} - n_{ij}^{(1)})/(n_{i.} - n_{ij})} = \frac{A/(A+B)}{C/(C+D)}, \quad (8)$$

$$ROR_{ij} = \frac{n_{ij}^{(1)}/n_{ij}^{(2)}}{(n_{i.}^{(1)} - n_{ij}^{(1)})/(n_{i.}^{(2)} - n_{ij}^{(2)})} = \frac{A/B}{C/D}, \quad (9)$$

На основе аппроксимации, для больших значений  $n_{ij}$  в предположении нулевой гипотезы об отсутствии ассоциации и при использовании дельта-метода приходим к следующим приближенно нормальным распределениям для логарифма PRR и ROR соответственно формулы 10 и 11 (опускаем для простоты промежуточные выкладки, см. [14]):

$$\sqrt{n_{ij}} \left\{ \log PRR_{ij} - \log \left( \frac{p_i}{(n_{i.}^{(1)} - n_{ij}^{(1)})/(n_{i.} - n_{ij})} \right) \right\} \sim N(0, \sigma_{PRR_{ij}}^2), \quad (10)$$

где

$$\sigma_{PRR_{ij}}^2 = p_i(1 - p_i) \left\{ \frac{n_{ij}^{(1)}}{p_i(n_{i.}^{(1)} - n_{ij}^{(1)})} \right\}^2 = p_i(1 - p_i) \left\{ \frac{(A+C)}{p_i((A+C) - p_i(A+B))} \right\}^2,$$

$p_i = \frac{n_{i.}^{(1)}}{n_{i.}} = \frac{(A+C)}{(A+B+C+D)}$  — доля одной из градаций изучаемого фактора среди всех записей.

$$\sqrt{n_{ij}} \left\{ \log ROR_{ij} - \log \left( \frac{p_i(1-p_i)}{(n_{i.}^{(1)} - p_i)/(n_{i.}^{(2)} - (1-p_i))} \right) \right\} \sim N(0, \sigma_{ROR_{ij}}^2), \quad (11)$$

где

$$\sigma_{ROR_{ij}}^2 = p_i(1 - p_i) \left\{ \frac{n_{ij}^{(1)}/n_{ij}}{p_i(n_{i.}^{(1)} - p_i)} + \frac{n_{ij}^{(2)}/n_{ij}}{(1-p_i)(n_{i.}^{(2)} - (1-p_i))} \right\}^2 =$$

$$= p_i(1 - p_i) \left\{ \frac{(A+C)/(A+B)}{p_i((A+C) - p_i)} + \frac{(B+D)/(A+B)}{(1-p_i)((B+D) - (1-p_i))} \right\}^2.$$

Используя полученные аппроксимации нормального распределения, можно рассчитать Z-критерии, выполнить соответствующие тесты для пары ЛП и НР в отношении изучаемого фактора и рассчитать двусторонние 95%-ные доверительные интервалы для подгрупповых показателей PRR и ROR.

Для простоты все формулы для анализа влияния факторов были приведены для случая фактора с 2 градациями, хотя расширение этих тестов возможно и на случай фактора с числом градаций больше 2.

### Множественное тестирование

Методы выявления «сигнала» НР обычно используют эмпирические пороговые значения, которые не учитывают проблему множественного тестирования. Однако выявление «сигнала» НР или ассоциации с фактором может быть рассмотрено в контексте этой проблемы из-за возможного тестирования большого числа статистических гипотез при включении в анализ нескольких НР и/или нескольких ЛП.

Допустим, в рамках проблемы множественного тестирования необходимо тестировать  $J$  нулевых гипотез, часть из которых справедливы, и предположим, гипотезам соответствуют  $p$ -значения. В результате процедуры тестирования семейства гипотез мы можем или не можем отвергнуть каждую из индивидуальных гипотез. При этом можно выделить случаи, когда результат тестирования оказывается ложноположительным или когда результат оказывается ложноотрицательным. Один из вариантов ошибок при множественном тестировании — так называемая общая (групповая) ошибка первого рода (*англ.* the family-wise error rate; FWER), или вероятность хотя бы одного ложноположительного результата при тестировании семейства гипотез. Контролировать FWER на уровне  $\alpha$  означает, что вероятность иметь хотя бы один ложноположительный результат не превышает заданный уровень  $\alpha$ . Известно несколько процедур, позволяющие осуществлять подобный контроль. Среди них наиболее часто используется классическая процедура Бонферрони [26], которая основана на скорректированном уровне значимости для тестирования каждой нулевой гипотезы из семейства  $J$  гипотез:

$$p_i < \alpha/J, \quad (12)$$

Поправка Бонферрони представляет собой достаточно строгий и консервативный метод контроля, но его мощность оказывается очень низкой при большом числе гипотез  $J$ , что может привести к росту риска ложноотрицательных результатов, то есть, к пропуску истинных сигналов/ассоциаций.



Разные процедуры разработаны для проблемы множественного тестирования и контроля FWER [27]. В работе [14] авторы использовали нисходящую процедуру, относящуюся к классу так называемых процедур максимум  $T$  (max  $t$ -test) [28]. Кратко эта процедура может быть описана так:

Пусть  $T_1, T_2, \dots, T_J$  — неотрицательные значения тестовой статистики, уровень значимости  $\alpha$  принадлежит диапазону  $(0,1)$ , и пусть  $T_{\max} = \max_{j=1, \dots, J} T_j$ .  $T_{\max, \alpha}$  —  $1-\alpha$ -квантиль  $T_{\max}$  при условии справедливости групповой нулевой гипотезы. Групповую нулевую гипотезу можно отвергнуть, если  $T_{\max} > T_{\max, \alpha}$ , из чего следует, что каждая  $j$ -индивидуальная нулевая гипотеза отвергнута при  $T_j > T_{\max, \alpha}$ . Квантиль может быть рассчитан с использованием функции распределения стандартного нормального распределения.  $(1-\alpha)$  — квантиль максимума абсолютных значений  $J$  независимых случайных величин, распределённых по стандартному нормальному закону, может быть аппроксимирована выражением  $(1 - \alpha/2)^{1/J}$ .

Альтернативный и более мощный подход к контролю ошибок при множественном тестировании — показатель ошибки ложных обнаружений, FDR (англ. false discovery rate) — ожидаемая доля ложных отклонений (ложноположительных результатов) от всех отклонений нулевых гипотез в наборе. Контроль FDR возможен, например, с помощью восходящей процедуры Бенджамина-Хохберга [29], в которой рассчитанные  $p$ -значения  $J$  тестов упорядочивают в порядке возрастания:  $p_1 \leq p_2 \leq \dots \leq p_J$ . Групповая нулевая гипотеза может быть отвергнута, если есть любое значение  $1 \leq l \leq J$  такое, что  $p_l \leq \frac{l}{J} \alpha$ , тогда можно отвергнуть все индивидуальные нулевые гипотезы, относящиеся к  $p$ -значениям  $p_1 \leq p_2 \leq \dots \leq p_k$ , где  $k$  — максимальное целое число, удовлетворяющее соотношению  $p_k \leq \frac{k}{J} \alpha$ , а  $\alpha$  — выбранное значение FDR. Также может быть использована корректировка упорядоченных  $p$ -значений с помощью умножения  $i$ -того  $p$ -значения на множитель  $J/i$ . Полученные скорректированные  $p$ -значения сравниваются с выбранным уровнем  $\alpha$ .

Методы Байесовского подхода к проблеме множественного тестирования при поиске «сигнала» безопасности можно найти, например, в работе [30].

Для иллюстрации анализа данных при решении задачи изучения факторов, влияющих на частоту определённой НР, на основе БД СС мы рассчитали

представленные выше показатели диспропорциональности для фактора «Пол» при репортировании НР «печёночная токсичность» (НР определялась на основе наличия в сообщении хотя бы одного термина из заранее созданного списка предпочтительных терминов при кодировании с помощью словаря MedDRA, аналогично представленному в работе [14]) по данным подсистемы «Фармаконадзор 2.0» Автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора. Всего список состоял из 53 терминов, включая повышение уровня щелочной фосфатазы, повышение уровня билирубина крови, повышение уровня трансаминаз, повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, токсический гепатит, гепатит, острая печёночная недостаточность, печёночная недостаточность, нарушение функции печени, отклонение от нормы результата функциональной печёночной пробы, гепатотоксичность, повышение уровня печёночных ферментов, поражение печени, гепаторенальная недостаточность, повышение уровня желчных кислот, гепатоцеллюлярное поражение, гепатит холестатический, желтуха и другие.

В нашу работу мы включили СС о печёночной токсичности, поступившие в национальную базу фармаконадзора, с 01.04.2019 г. по 31.03.2024 г. (общий период составил 5 лет). Только ЛП, указанные в СС в качестве основного подозреваемого в развитии печёночной токсичности, учитывались в анализе. СС с пропущенными данными про пол пациента исключались из анализа, также как дубликаты и невалидные записи. Валидность СС определялась в соответствии с разделом VII, п. 407 «Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС»<sup>3</sup>. Кроме того, из анализа были исключены ЛП с малым числом сообщений об изучаемой НР.

Все расчёты в нашей работе проводились с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics версия 26.

## Результаты / Results

В литературе всё больше встречается работ, посвящённых изучению влияния пола на эпидемиологию, клинические проявления и результаты лечения различных заболеваний, а также различиям фармакокинетики и фармакодинамики, частоты и тяжести НР, в том числе печёночной токсичности при применении ЛП [31]. В литературе встречается вывод, что

<sup>3</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 87 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза» (в ред. Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 19.05.2022 г. № 81)

женщины, в среднем, имеют более высокий риск лекарственного поражения печени (англ. drug induced liver injury; DILI) [31–33]. Но встречаются работы, авторы которых не рассматривают женский пол как общий фактор риска для DILI, а только в случае получения определённых ЛП [34, 35].

Для выбранных в работе ЛП влияние пола на частоту НР и, в частности, связанных с развитием печёночной токсичности (DILI), либо было документировано в литературе, либо может быть объяснено на основе особенностей их фармакокинетики и/или фармакодинамики [35–37]. Большинство этих препаратов рассматривалось авторами [38] как препараты с относительно высоким риском тяжёлой острой печёночной недостаточности (англ. acute Liver Injury; ALL). Для выбранных нами ЛП статистически значимая диспропорциональность в отношении пола по сравнению с другими препаратами была выявлена и авторами [14] по базе данных FDA (Adverse Event Reporting Systems; FAERS).

Поскольку результаты исследований пола как риск-фактора для печёночной токсичности, в том

числе на основе БД СС, достаточно противоречивы, мы приводим наши результаты анализа только с целью демонстрации возможности использования приведённых методов статистического анализа.

Как пример, Таблица 4 представлена в соответствии со структурой Таблицы 3 (для печёночной токсичности и 11 выбранных ЛП оценивается диспропорциональность репортирования для изучаемой градации (женщины) фактора «Пол» по сравнению с другими НР при получении соответствующего препарата). Для каждого изучаемого ЛП «случаи» представлены сообщениями о печёночной токсичности, а «не случаи» — сообщениями о любых других НР, вызванных этим препаратом.

Разные показатели выявления диспропорциональности привели к похожим статистическим выводам. Полученные выводы о статистически значимой диспропорциональности на нескорректированном уровне значимости 5% для 8 из 11 анализируемых препаратов не меняются при корректировке из-за множественных сравнений, например, с помощью метода Бенджамина-Хохберга. Для метформина

Таблица 4

**Z-оценки стандартного нормального распределения (Z-score) и соответствующие нескорректированные p-значения для различных показателей анализа влияния фактора «Пол»**

Table 4

**Z-scores and corresponding unadjusted p-values for different methods of investigation of drug-host factor (Sex) interactions**

Препарат	Печёночная токсичность, Мужчины	Нет печёночной токсичности (другие НР), Мужчины	Печёночная токсичность, Женщины	Нет печёночной токсичности (другие НР), Женщины	Z — значение (score), нормальная аппроксимация	p-значение для нормальной аппроксимации	Z-значение для PRR	p-значение для PRR	Z-значение для ROR	p-значение для ROR
Адалimumаб	86	969	1374	2929	13,2599	< 0,00001	12,6368	< 0,00001	18,4049	< 0,00001
Циклоспорин	47	740	81	656	3,3782	0,00073	2,9848	0,00284	3,4429	0,00058
Доксициклин	19	206	150	327	5,7966	< 0,00001	5,3074	< 0,00001	7,3889	< 0,00001
Этанерцепт	106	3187	1487	9952	15,0397	< 0,00001	13,8629	< 0,00001	22,2801	< 0,00001
Метформин	57	1590	97	2166	1,2843	0,19905	1,2329	0,21762	1,3097	0,19030
Ранитидин	6	93	117	273	4,2414	0,00002	4,0060	0,00006	6,3160	< 0,00001
Венлафаксин	26	395	83	731	2,2545	0,02416	2,1112	0,03475	2,4600	0,01389
Парацетамол	213	1173	1043	2497	8,8097	< 0,00001	8,4087	< 0,00001	9,8906	< 0,00001
Аспирин	120	3908	91	3135	- 0,3928	0,69441	- 0,3988	0,69007	- 0,3941	0,69349
Ибупрофен	70	1014	148	1337	3,0151	0,00257	2,8013	0,00509	3,1510	0,00163
Мелоксикам	7	131	21	418	- 0,1344	0,89311	- 0,1353	0,89239	- 0,1325	0,89463

Примечание: Положительные Z-значения показателя соответствуют наблюдаемой диспропорциональности в сторону более частого репортирования НР у женщин.

Note: Positive Z-score values correspond to the observed disproportionality of reporting (women are more likely than men).

наблюдаемая диспропорциональность не достигла статистической значимости. Для парацетамола документированное в литературе влияние пола на частоту печёночной токсичности [37] выражено проявилось в нашей работе с помощью изучаемых показателей. Влияние пола наблюдалось и для ибупрофена, но для мелоксикама и аспирина подобная диспропорциональность выявлена не была. Упомянувшееся в литературе влияние пола также наблюдалось в нашей работе для этанерцепта и циклоспорина.

### Обсуждение / Discussion

Известны методологические ограничения и потенциальные причины систематической ошибки данных СС — недорепортирование, выборочное репортирование, более интенсивное репортирование для нового препарата, общественный интерес к заболеванию/ препарату, пропущенные значения/ неполная и/или неточная информация в самих сообщениях и другие. Кроме того, считается, что чаще репортируются сообщения о НР для ожидаемых соотношений между препаратом и НР, и это потенциально тоже может приводить к систематической ошибке отбора и конфаундингу (*англ.* confounding). На поступление сообщений о НР могут влиять разные факторы, в том числе, возможно, что характеристики репортированных сообщений могут отличаться от нерепортированных случаев НР в терминах тяжести, времени до возникновения и т. п., что тоже может привести к систематической ошибке. Однако все эти закономерности нужно интерпретировать с осторожностью в связи с отсутствием компаратора при проведении анализа влияния различных характеристик на частоту репортирования [39]. Особенности данных СС приводят к тому, что валидность рассчитанных на их основе частот вызывает вопросы, а риски, ассоциирующиеся с получением ЛП, часто недооцениваются [40]. С другой стороны, есть определённые предпосылки для ложноположительного выявления «сигнала» безопасности [41].

Даже при всех известных ограничениях БД СС широко используются для анализа безопасности и переносимости ЛП. Такие БД содержат большое число записей о НР (побочных эффектах ЛП) и часто используются для раннего выявления «сигнала» специфических НР.

Известны большие базы данных такого типа, среди них глобальная база данных Всемирной организации здравоохранения VigiBase (the World Health Organization's Global Individual Case Safety Report database system), база данных Европейского агент-

ства по лекарственным средствам EudraVigilance, база данных FDA (the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) и другие. Относительно недавно была создана ещё одна международная база данных о НР лекарственных средств — единая информационная база данных Евразийской экономической комиссии ЕАЭС. Сравнение международных БД спонтанных сообщений можно найти в работе [42].

Статистические методы пассивного надзора сравнивают частоту сообщений для определённой НР при получении определённого препарата с частотой этой НР для других препаратов, или, другими словами, сравнивают наблюдаемое число сообщений для комбинации «ЛП-НР» с ожидаемым числом сообщений в предположении отсутствия ассоциации между ЛП и НР. Общее число сообщений может использоваться как знаменатель и для вычисления доли всех НР, которые изучаются (НР интереса). При таком пропорциональном подходе эта доля может сравниваться с соответствующими значениями для других препаратов для выявления сигнала НР. Вычисление ожидаемых значений основано на сообщениях, не относящихся к изучаемому препарату, и предполагается, что эти сообщения относятся к самым разным препаратам, большинство которых не ассоциируется с изучаемой НР.

Нужно иметь в виду ещё одну особенность такого подхода — некоторые ЛП, которые относят к «другим» (не *j*-ЛП) или некоторые НР, которые относят к «другим» (не *i*-НР), могут коррелировать с изучаемым *j*-ЛП и/или с *i*-НР. Многие методы анализа данных и определения «сигнала», включая анализ диспропорциональности, не учитывают такую корреляцию, и это ещё одно ограничение пассивного наблюдения. Поэтому относительно недорогие и легко выполняемые методы идентификации сигнала используются обычно для формулирования гипотезы, которая затем должна формально тестироваться в клиническом исследовании с высоким уровнем чувствительности и специфичности. Так основная цель метода анализа диспропорциональности — проанализировать потенциальную связь применения *j*-ЛП и возникновения *i*-НР. В качестве примера можно рассмотреть изучение ассоциации между использованием нестероидных противовоспалительных препаратов (NSAIDs) и возникновением тяжёлых некротических инфекций мягких тканей. Анализ «случай — не случай», выполненный с использованием французской БД СС за период 2000–2004 гг. позволил сделать такой же вывод о наличии связи, как и более трудоёмкий, но более точный метод, — исследование случай — контроль [20]. Для минимизации система-

тической ошибки отбора и влияния вмешивающихся факторов в качестве контроля в анализе «случай — не случай» случайным образом подбирали по 6 записей (без заболеваний кожи) для каждой записи случай, сопоставляя их по возрасту, полу и году репортирования  $\pm 1$  год. Этот пример подтверждает возможность использования такого метода для выявления сигнала безопасности до организации более сложных фармакоэпидемиологических исследований.

Анализ диспропорциональности также применим в случае редких и/или неспецифических НР. Другое важное приложение этого метода — автоматическая генерация нового, ранее неизвестного, «сигнала» НР в кратчайшие сроки после выхода ЛП на рынок с использованием больших БД СС о НР.

Принимая во внимание указанные ограничения подхода «случай — не случай», не рекомендуется использовать этот метод для изучения рисков всех препаратов без лежащей в основе проверяемой ассоциации биологической фармакодинамической гипотезы, иначе полученные результаты могут оказаться ошибочными. Результаты метода диспропорциональности могут рассматриваться только как результаты поискового исследования в контексте идентификации «сигнала» НР. Такие исследования количественно оценить риск не могут. В частности, интерпретация показателя ROR может быть только в терминах увеличения риска репортирования НР, а не риска самой НР [43]. Кроме того, важным при использовании метода диспропорциональности является вопрос валидации случаев по спонтанным сообщениям в контексте фармакологических и медицинских аспектов проводимого анализа.

Следует дополнительно подчеркнуть, что результаты применения такого статистического подхода могут отражать диспропорциональность репортирования, которая, в свою очередь, может быть результатом действия вмешивающихся факторов, артефактов репортирования, различных подходов к кодированию или комбинации различных причин. То есть, выявленная ассоциация может отражать, но не обязательно подразумевает причинно-следственную связь «ЛП-НР».

Важным также является вопрос выбора группы контроля (среди препаратов или событий) при расчёте диспропорциональности, поскольку он может значительно повлиять на результаты и клинический смысл выводов [44]. При этом для повышения качества результатов анализа «случай — не случай» можно, в частности, учитывать известные ассоциации «ЛП-НР», а также рассчитывать показатель ROR внутри класса. Расчёт ROR внутри класса основан только

на анализе сообщений о препаратах интереса, а не на основе всех сообщений базы данных, например, ROR для панкреатита при получении гипогликемического средства эксенатида на основе НР при получении всех антидиабетических препаратов [45]. Это позволит оценить диспропорциональность в репортировании НР по сравнению с другими ЛП внутри терапевтического класса. Кроме того, такая стратегия помогает смягчить так называемую систематическую ошибку, связанную с показанием (*англ.* confounding by indication bias), путём включения в анализ популяции пациентов с похожими факторами риска и заболеваниями [46]. Тем не менее, остаётся потенциальная систематическая ошибка, связанная с возможным различием в тактике назначения ЛП в зависимости от тяжести заболевания (*англ.* channelling bias).

Подбор специфической контрольной группы событий и препаратов часто используется при идентификации «сигналов» безопасности, и обычно основан на исключении событий без доказанной связи с изучаемым препаратом. Но при этом нужно учитывать, что отсутствие доказательств само по себе не означает доказательство отсутствия такой ассоциации.

Другой подход к выбору контрольной группы основан на исключении из анализа известных ассоциаций «ЛП-НР», для которых обычно характерно «перерепортирование», а значит, они могут замаскировать возможные новые ассоциации. Этот тип систематической ошибки носит название систематическая ошибка конкуренции (*англ.* competition bias) [47]. Сильная ассоциация события (НР) с другими препаратами будет влиять на знаменатель из-за высокой частоты репортирования, а значит, потенциально снижать чувствительности обнаружения «сигнала». Влияние систематической ошибки конкуренции может зависеть от природы и тяжести неблагоприятного действия ЛП, поскольку оно может оказаться значительным при клинически значимых и относительно общих НР.

Обсуждение особенностей и ограничений анализа диспропорциональности на основе БД СС можно найти, например, в работе [48].

Похожие подходы могут использоваться для решения задачи выявления факторов, таких как, например, пол и возраст, влияющих на частоту НР при получении ЛП. Хотя ответы на некоторые вопросы в этой области могут быть получены в ходе доклинических исследований и/или в *in vitro* экспериментах, изучение таких факторов в большом массиве данных СС также имеет важное значение [14]. Но аналогично задаче поиска «сигнала» безопасности решение других задач на основе БД СС имеет ряд



характерных особенностей и ограничений, поэтому получаемые результаты должны интерпретироваться с осторожностью и сопоставляться с внешними источниками. Основная проблема статистического анализа при решении задачи идентификации факторов, также как и при поиске «сигналов» безопасности — отсутствие информации в базе данных об общем числе назначений ЛП. Как и решение задачи поиска «сигнала», решение задачи выявления факторов может основываться на анализе таблиц сопряжённости 2x2. Но в данном случае мы можем конструировать таблицы двух типов: по препарату (см. табл. 2) и по НР (см. табл. 3) [14]. Анализ данных на основе Таблицы 2 будет сравнивать ЛП в отношении определённой НР, но он подвержен систематической ошибке в случае несбалансированного назначения препаратов. Но в случае изучения класса препаратов со сбалансированным по отношению к изучаемому фактору паттерном назначений, представленные тесты могут быть полезны для выявления ЛП с диспропорциональным распределением. Анализ данных на основе Таблицы 3 менее подвержен систематической ошибке, вызываемой паттернами назначений. Но поскольку этот анализ сравнивает НР интереса с другими НР, диспропорциональность в отношении изучаемого фактора может оказаться не выявленной, если похожая диспропорциональность характерна и для других НР этого препарата.

Отсутствие к настоящему времени консенсуса в отношении роли фактора риска «Пол» для НР печёночная токсичность делает исследования в этой области важными, в том числе для персонализации

фармакотерапии. Плохая воспроизводимость результатов таких исследований на основе разных баз данных и регистров подтверждает заключение о необходимости осторожной их интерпретации и дополнительного сопоставления с внешними источниками информации, а также о необходимости проведения дополнительных исследований с большими размерами выборки.

## Выводы / Conclusions

Несмотря на все особенности и ограничения, базы данных спонтанных сообщений остаются широко используемым источником информации о безопасности и переносимости лекарственных препаратов в реальной клинической практике. Базы данных спонтанных сообщений могут использоваться для формулирования гипотез, а также для изучения различных вопросов безопасности фармакотерапии. Поскольку анализ относительно редких, но достаточно серьёзных НР, как, например, гепатотоксичность, требует большого массива информации о получении лекарственных препаратов в больших популяциях пациентов, базы данных спонтанных сообщений по-прежнему играют важную роль в надзоре за безопасностью в пострегистрационном периоде. Адекватность получаемых в ходе анализа подобной информации результатов и выводов существенно зависит, в том числе, от дизайна исследования и корректности применяемых статистических методов. Важным аспектом интерпретации результатов является их сопоставление с данными внешних источников.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Участие авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределён следующим образом: *Бондарева И. Б.* — анализ данных и интерпретация результатов, анализ данных литературы, написание и редактирование текста статьи; *Зырянов С. К.* — разработка концепции исследования, утверждение окончательной версии статьи для публикации; *Асещкая И. Л.* — интерпретация результатов, редактирование текста рукописи; *Терёхина Е. Н.* — сбор и подготовка данных, участие в написание текста статьи.

### Финансирование

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

## ADDITIONAL INFORMATION

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

### Authors' participation

All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Bondareva IB* — analyzed the data, interpreted the results, performed review of literature data, drafted and reviewed the manuscript; *Zyryanov SK* — elaborated the study concept, approved the final version of the manuscript; *Asetskaya IL* — interpreted the results, reviewed the manuscript; *Terekhina EN* — collected and prepared the data, drafted the manuscript.

### Funding

The work was done without sponsorship.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Бондарева Ирина Борисовна** — д. б. н., кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт, Медицинский факультет ФГАОУ ВО РУДН имени Патриса Лумумбы, Москва, Российская Федерация

**Автор, ответственный за переписку**

**e-mail:** i\_bondareva@yahoo.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8436-8931>

РИНЦ SPIN-код: 1631-3470

**Зырянов Сергей Кенсаринович** — д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии, Медицинский институт, Медицинский факультет ФГАОУ ВО РУДН имени Патриса Лумумбы, Москва, Российская Федерация; заместитель главного врача ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ», Москва, Российская Федерация

**e-mail:** zyryanov-sk@rudn.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

РИНЦ SPIN-код: 2725-9981

**Асецкая Ирина Львовна** — к. м. н., доцент, кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт, Медицинский факультет ФГАОУ ВО РУДН имени Патриса Лумумбы, Москва, Российская Федерация

**e-mail:** asetskaya-il@rudn.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6641-7752>

РИНЦ SPIN-код: 1189-2854

**Терёхина Елизавета Николаевна** — Ординатор 1-го года кафедры общей и клинической фармакологии РУДН, Москва, Российская Федерация; ведущий специалист центра фармаконадзора ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора, Москва, Российская Федерация

**e-mail:** 1152230261@pfur.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1272-8042>

РИНЦ SPIN-код: 9997-4685

## ABOUT THE AUTHORS

**Irina B. Bondareva** — Dr. Sci (Biol.), Department of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, School of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

**Corresponding author**

**e-mail:** i\_bondareva@yahoo.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8436-8931>

RSCI SPIN code: 1631-3470

**Sergey K. Zyryanov** — PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation; Deputy Chief physician of GKB No. 24 DZM, Moscow, Russian Federation

**e-mail:** zyryanov-sk@rudn.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

RSCI SPIN code: 2725-9981

**Irina L. Asetskaya** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, School of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

**e-mail:** asetskaya-il@rudn.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6641-7752>

RSCI SPIN code: 1189-2854

**Elizaveta N. Terekhina** — 1st year Resident of the Department of General and Clinical Pharmacology Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation; Leading specialist of the Pharmacovigilance Center, Information and Methodological Center for Expert Evaluation, Record and Analysis of Circulation of Medical Products, Moscow, Russian Federation

**e-mail:** 1152230261@pfur.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1272-8042>

RSCI SPIN code: 9997-4685

## Список литературы / References

- Huang L, Guo T, Zalkikar JN, Tiwari RC. A review of statistical methods for safety surveillance. *Ther Innov Regul Sci*. 2014;48(1):98–108. <https://doi.org/10.1177/2168479013514236>
- Arnaud M, Bégaud B, Thurin N, Moore N, Pariente A, Salvo F. Methods for safety signal detection in healthcare databases: a literature review. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(6):721–732. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1325463>
- Park G, Jung H, Heo SJ, Jung I. Comparison of data mining methods for the signal detection of adverse drug events with a hierarchical structure in postmarketing surveillance. *Life (Basel)*. 2020;10(8):138. <https://doi.org/10.3390/life10080138>
- Мотринчук А. Ш., Логиновская О. А., Колбатов В. П. Методы обнаружения сигналов безопасности лекарств с использованием регулярно собираемых данных наблюдений в электронном здравоохранении: систематический обзор. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2023;3(2):42–55. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-35>. Motrinchuk ASH, Loginovskaya OA, Kolbatov VP. Methods for drug safety signal detection using routinely collected observational electronic health care data: a systematic review. *Real-World Data & Evidence*. 2023;3(2):42–55. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-35>
- Rothman KJ, Lanes S, Sacks ST. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004;13(8):519–523. <https://doi.org/10.1002/pds.1001>
- Yates F. Contingency table involving small numbers and the  $\chi^2$  test. *J R Stat Soc*. 1934;1(2): 217–235. Supplement to the Journal of the Royal Statistical Society, <https://doi.org/10.2307/2983604>
- Huang L, Zalkikar J, Tiwari RC. Likelihood ratio test-based method for signal detection in drug classes using FDA's AERS database. *J Biopharm Stat*. 2013;23(1):178–200. <https://doi.org/10.1080/10543406.2013.736810>
- Caster O, Aoki Y, Gattepaille LM, Grundmark B. Disproportionality analysis for pharmacovigilance signal detection in small databases or subsets: recommendations for limiting false-positive associations. *Drug Saf*. 2020;43:479–487. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00911-w>
- DuMouchel W. Bayesian data mining in large frequency tables, with an application to the FRA spontaneous reporting system. *The American Statistician*, 1999;53:177–190. <https://doi.org/10.1080/00031305.1999.10474456>

10. Northardt T. A Bayesian generating function approach to adverse drug reaction screening. *PLoS One*. 2024;19(1):e0297189. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0297189>
11. Bunchuailua W, Zuckerman I, Kulsomboon V, Suwankesawong W, Singhasivanon P, Kaewkungwal J. Detection of adverse drug reaction signals in the Thai FDA database: comparison between reporting odds ratio and Bayesian confidence propagation neural network methods. *Ther Innov Regul Sci*. 2010;44:393–403. <https://doi.org/10.1177/009286151004400404>
12. Kulldorff M, Dashevsky I, Avery TR, Chan AK, Davis RL, Graham D, et al. Drug safety data mining with a tree-based scan statistic. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(5):517–523. <https://doi.org/10.1002/pds.3423>
13. Moore N, Kreft-Jais C, Haramburu F, Noblet C, Andrejak M, Ollagnier M, et al. Reports of hypoglycaemia associated with the use of ACE inhibitors and other drugs: a case/non-case study in the French pharmacovigilance system database. *Br J Clin Pharmacol*. 1997;44(5):513–518. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1997.00615.x>
14. Lu Z, Suzuki A, Wang D. Statistical methods for exploring spontaneous adverse event reporting databases for drug-host factor interactions. *BMC Med Res Methodol* 2023;71. <https://doi.org/10.1186/s12874-023-01885-w>
15. Zheng S, Smith MG. Comparing two quantities by using a ratio. *Biometrics & Biostatistics International Journal*. 2020;9(5):186–187. <https://doi.org/10.15406/bbij.2020.09.00318>
16. Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2001;10(6):483–486. <https://doi.org/10.1002/pds.677>
17. Norén GN, Bate A, Orre R, Edwards IR. Extending the methods used to screen the WHO drug safety database towards analysis of complex associations and improved accuracy for rare events. *Stat Med*. 2006;25(21):3740–3757. <https://doi.org/10.1002/sim.2473>
18. Caster O, Norén GN, Madigan D, Bate A. Large scale regression based pattern discovery: the example of screening the WHO global drug safety database. *Stat Anal Data Min ASA Data Sci J*. 2010;3:197–208. <https://doi.org/10.1002/sam.10078>
19. Sandberg L, Taavola H, Aoki Y, Chandler R, Norén GN. Risk factor considerations in statistical signal detection: using subgroup disproportionality to uncover risk groups for adverse drug reactions in Vigibase. *Drug Saf*. 2020;43:999–1009. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00957-w>
20. Souyri C, Olivier P, Grolleau S, Lapeyre-Mestre M. Severe necrotizing soft-tissue infections and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Dermatol*. 2008;33(3):249–255. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2007.02652.x>
21. Seabroke S, Candore G, Juhlin K, Quarcoo N, Wiśniewski AF, Arani RB, et al. Performance of stratified and subgrouped disproportionality analyses in spontaneous databases. *Drug Saf*. 2016;39(4):355–364. <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0388-3>
22. Hopstadius J, Norén GN, Bate A, Edwards IR. Impact of stratification on adverse drug reaction surveillance. *Drug Saf*. 2008;31(11):1035–1048. <https://doi.org/10.2165/00002018-200831110-00008>
23. Woo EJ, Ball R, Burwen DR, Braun MM. Effects of stratification on data mining in the US Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Drug Saf*. 2008;31(8):667–674. <https://doi.org/10.2165/00002018-200831080-00003>
24. Evans SJ. Stratification for spontaneous report databases. *Drug Saf*. 2008;31(11):1049–1052. <https://doi.org/10.2165/00002018-200831110-00009>
25. Wisniewski AF, Bate A, Bousquet C, Brueckner A, Candore G, Juhlin K, et al. Good signal detection practices: Evidence from IMI PROTECT. *Drug Saf*. 2016;39(6):469–490. <https://doi.org/10.1007/s40264-016-0405-1>
26. Dmitrienko A, D'Agostino R Sr. Traditional multiplicity adjustment methods in clinical trials. *Stat in Med*. 2013;32(29):5172–218. <https://doi.org/10.1002/sim.5990>
27. Dudoit S, Shaffer JP, Boldrick JC. Multiple hypothesis testing in microarray experiments. *Statistical Science*. 2003;18(1):71–103. <https://doi.org/10.1214/ss/1056397487>
28. Westfall PH, Young SS. *Resampling-based multiple testing: Examples and methods for p-value adjustment*. Third Avenue. New York: John Wiley & Sons; 1993.
29. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: A practical and powerful approach to multiple testing. *J R Stat Soc Ser B*. 1995;57:289–300. <https://doi.org/10.2307/2346101>
30. Gould AL. Accounting for multiplicity in the evaluation of «signals» obtained by data mining from spontaneous report adverse event databases. *Biom J*. 2007;49(1):151–165. <https://doi.org/10.1002/bimj.200610296>
31. Mennecozzi M, Landesmann B, Palosaari T, Harris G, Whelan M. Sex differences in liver toxicity-do female and male human primary hepatocytes react differently to toxicants in vitro? *PLoS ONE*. 2015;10(4):e0122786. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122786>
32. Ingawale DK, Mandlik SK, Naik SR. Models of hepatotoxicity and the underlying cellular, biochemical and immunological mechanism (s): a critical discussion. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2014;37(1):118–133. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2013.08.015>
33. Amacher DE. Female gender as a susceptibility factor for drug-induced liver injury. *Hum Exp Toxicol*. 2014;33(9):928–39. <https://doi.org/10.1177/0960327113512860>
34. Li X, Tang J, Mao Y. Incidence and risk factors of drug-induced liver injury. *Liver Int*. 2022;42(9):1999–2014. <https://doi.org/10.1111/liv.15262>
35. Farkouh A, Riedl T, Gottardi R, Czejka M, Kautzky-Willer A. Sex-related differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of frequently prescribed drugs: A review of the literature. *Adv Ther*. 2020;37(2):644–655. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01201-3>
36. Farkouh A, Baumgärtel C, Gottardi R, Hemetsberger M, Czejka M, Kautzky-Willer A. Sex-related differences in drugs with anti-inflammatory properties. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(7):1441. <https://doi.org/10.3390/jcm10071441>
37. Rubin JB, Hameed B, Gottfried M, Lee WM, Sarkar M. Acute liver failure study group. acetaminophen-induced acute liver failure is more common and more severe in women. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(6):936–946. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.11.042>
38. Torgersen J, Mezochow AK, Newcomb CW, Carbonari DM, Hennessy S, Rentsch CT, et al. Severe acute liver injury after hepatotoxic medication initiation in real-world data. *JAMA Intern Med*. 2024. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2024.1836>
39. Matsuda S, Aoki K, Kawamata T, Kimotsuki T, Kobayashi T, Kuriki H, et al. Bias in Spontaneous Reporting of Adverse Drug Reactions in Japan. *PLoS ONE*. 2015;10(5):e0126413. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126413>
40. Fletcher AP. Spontaneous adverse drug reaction reporting vs event monitoring: a comparison. *J R Soc Med*. 1991;84(6):341–344. <https://doi.org/10.1177/014107689108400612>
41. Bégaud B, Moride Y, Tubert-Bitter P, Chaslerie A, Haramburu F. False-positives in spontaneous reporting: Should we worry about them? *Br J Clin Pharmacol*. 1994;38(5):401–404. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1994.tb04373.x>
42. Казаков АС, Дармостукова МА, Букатина ТМ, Вельц НЮ, Аляутдин РН. Сравнительный анализ международных баз данных о нежелательных реакциях лекарственных средств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(3):134–140. [Kazakov AS, Darmostukova MA, Bukatina TM, Velts NYu, Alyautdin RN. Comparative Analysis of International Databases of Adverse Drug Reactions. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(3):134–140. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-134-140>
43. Montastruc JL, Sommet A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(6):905–908. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.04037.x>
44. Poluzzi E, Raschi E, Piccinni C, Ponti F. Data mining techniques in pharmacovigilance: analysis of the publicly accessible FDA adverse event reporting system (AERS). In: Karahoca A, ed. *Data mining applications in engineering and medicine*. InTechOpen; 2012. P. 265–302.
45. Raschi E, Piccinni C, Poluzzi E, Marchesini G, De Ponti F. The association of pancreatitis with antidiabetic drug use: gaining insight through the FDA pharmacovigilance database. *Acta Diabetol*. 2013;50(4):569–577. <https://doi.org/10.1007/s00592-011-0340-7>
46. Grégoire F, Pariente A, Fourrier-Reglat A, Haramburu F, Bégaud B, Moore N. A signal of increased risk of hypoglycaemia with angiotensin receptor blockers caused by confounding. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66(1):142–145. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2008.03176.x>
47. Pariente A, Didailler M, Avillach P, Miremont-Salamé G, Fourrier-Reglat A, Haramburu F, et al. A potential competition bias in the detection of safety signals from spontaneous reporting databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19(11):1166–1171. <https://doi.org/10.1002/pds.2022>
48. Cutroneo PM, Sartori D, Tuccori M, Crisafulli S, Battini V, Carnovale C, et al. Conducting and interpreting disproportionality analyses derived from spontaneous reporting systems. *Front. Drug. Saf. Regul*. 2024;3:1323057. <https://doi.org/10.3389/fdsfr.2023.1323057>