

Меры минимизации рисков в фармаконадзоре: обзор отечественного и зарубежного опыта

Комиссарова В.А.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль

Аннотация. Использование риск-ориентированного подхода при ведении фармаконадзора обусловлено стратегией применения превентивных мер для обеспечения безопасного приёма лекарственных средств. На данный момент производители лекарственных препаратов (ЛП) для обеспечения функций фармаконадзора предоставляют целый комплекс документов, регистрирующий безопасность выпускаемых продуктов, среди которых план управления рисками. В процессе подготовки плана управления рисками происходит идентификация рисков, их оценка, разрабатываются меры по их минимизации и в дальнейшем проводится оценка эффективности этих мер. В статье рассмотрены факторы риска в отношении ведения фармаконадзора для ЛП и примеры их возникновения. Для обеспечения управления рисками используются рутинные и дополнительные меры по их минимизации. В случае с биотехнологическими препаратами нелишним будет проведение пострегистрационных исследований с фармакоэпидемиологическим дизайном с обязательной публикацией как положительных, так и отрицательных результатов. В статье проанализирован отечественный и зарубежный опыт мер минимизации рисков. В случае выявления неэффективности конкретной стратегии следует разработать и внедрить альтернативные мероприятия. Возможный результат неэффективных мер минимизации риска — отзыв ЛП с рынка или ограничение их применения только той подгруппой пациентов, в отношении которой польза превышает риски. Производителям не стоит пренебрегать внедрением мер по минимизации рисков, так как это предотвращает применение радикальных мер регуляторных органов по отношению к ним и позволяет ЛП существовать на рынке в условиях безопасного применения, обеспечивая качественную медицинскую помощь для пациентов.

Ключевые слова: план управления рисками; меры минимизации рисков; фармаконадзор

Для цитирования:

Комиссарова В.А. Меры минимизации рисков в фармаконадзоре: обзор отечественного и зарубежного опыта. *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №3. — С.33—43. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10081.

Risk minimization measures in pharmacovigilance: review of national and international experience

Komissarova VA

Yaroslavl State Medical University, Russian Federation, Yaroslavl

Abstract. The use of risk-based approach in pharmacovigilance management is due to the strategy of preventive measures to ensure the safe administration of medicines. Now, manufacturers of drugs to ensure the functions of pharmacovigilance provide a set of documents registering the safety of products, including a risk management plan. In the process of preparing a risk management plan, risks are identified and assessed, measures to minimize them are developed and the effectiveness of these measures is further evaluated. The article considers risk factors in relation to pharmacovigilance for a drug and examples of their occurrence. Routine and additional measures to minimize risks are used to ensure risk management. In the case of biotechnological drugs, it is not superfluous to conduct post-registration studies with pharmacoepidemiological design with mandatory publication of both positive and negative results. The article analyzes the domestic and foreign experience of measures to minimize risks. If a particular strategy is found to be ineffective, alternative interventions should be developed and implemented. A possible result of ineffective risk minimization measures is the withdrawal of drugs from the market or the restriction of their use only to the subgroup of patients for whom the benefits outweigh the risks. Manufacturers should not neglect the implementation of measures to minimize risks, as this prevents the application of drastic measures of regulatory authorities in relation to them and allows the drug to exist on the market in a safe application, providing quality medical care for patients.

Keywords: risk management plan; risk minimization measures; pharmacovigilance

For citation:

Komissarova VA. Risk minimization measures in pharmacovigilance: review of national and international experience. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;3:33-43. (In Russ.) DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10081.

Введение

В связи с недавним учащением отзывов лекарственных средств (ЛС) с мирового рынка по причине их небезопасного применения встаёт вопрос: *можно ли избежать или предупредить использование такой радикальной меры?* Главным способом

является риск-ориентированный подход, успешно реализуемый в системе фармаконадзора Российской Федерации с 2016 года. Его общей тенденцией является увеличение самоконтроля организаций, в том числе и в вопросах безопасного применения лекарственных препаратов (ЛП). На данный момент фармацевтические производители для обеспечения

функций фармаконадзора предоставляют целый комплекс документов, регистрирующий безопасность выпускаемых продуктов. Одним из таких документов является **план управления рисками (ПУР)**, обеспечивающий превентивную функцию. В процессе подготовки ПУР происходит идентификация, оценка рисков, разрабатываются меры по их минимизации и в дальнейшем производится оценка эффективности этих мер. Современная тенденция выпуска биотехнологических ЛС помимо управления рисками требует особого контроля, так как в ряде случаев применение таких препаратов сопровождается развитием таких серьёзных нежелательных явлений (СНЯ), как неконтролируемая иммуносупрессия, что приводит к инфекционным осложнениям или активации опухолевого процесса. Следовательно, биотехнологические ЛП требуют дополнительных наблюдений, заключающихся в проведении **пострегистрационных исследований безопасности (ПРИБ)**.

Факторы риска

Риск — это сочетание вероятности и последствий наступления неблагоприятных событий. Колоссальное значение для ведения фармаконадзора имеют риски, связанные с применением, качеством, безопасностью и эффективностью ЛП по отношению к здоровью пациентов или населения, или ведущие к нежелательному воздействию на окружающую среду [1].

Основными факторами риска в отношении ведения фармаконадзора для лекарственного препарата являются:

- целевая популяция лекарственного препарата;
- лекарственная форма;
- информативность инструкции и упаковки;
- режим отпуска (рецептурный и безрецептурный);
- медицинские ошибки;
- широта терапевтического действия и контроль за лабораторными показателями.

В случае, когда целевая популяция ограничена взрослым населением, возникает проблема *off-label* (вне инструкции) назначения препарата у детей. Во многом это связано с тем, что внесение новых показаний в инструкции по медицинскому применению ЛП и расширение возрастных рамок по его использованию, как правило, инициируется фармакологической компанией и требует от неё проведения новых педиатрических клинических исследований, что является трудоёмким, затратным и часто экономически невыгодным процессом [2]. Педиатрическая популяция представляет собой наиболее очевидный пример целевой популяции, в отношении которой могут проявляться дополнительные риски, касающиеся физического, психического и полового разви-

тия [3]. Отсюда же вытекают риски неправильного хранения и непреднамеренного использования его детьми.

Примерами использования ЛП вне инструкции является применение у детей препаратов, содержащих ацетилсалициловую кислоту (АСК), что, несомненно, можно связать с их широким безрецептурным отпуском. Благодаря длительному относительно «благополучному» периоду применения в медицинской практике многие пациенты ошибочно считают приём АСК у детей безопасным, поэтому очень часто используют препарат для их лечения. Приведённый пример показывает, что указанное в инструкции АСК противопоказание — возраст ребенка до 15 лет — не является для пациентов критически значимым, то есть очевиден дисбаланс между информированностью о фармакологических свойствах и рисках развития нежелательных реакций на препарат [4].

Существуют риски, связанные с лекарственной формой препарата. Они могут быть обусловлены в том числе применением ЛП совместно со специальным медицинским устройством. В случае наличия нескольких лекарственных форм одного ЛП, например, формы для внутримышечного введения и формы для внутривенного введения, возникают дополнительные риски, касающиеся его случайного неправильного введения. В таком случае необходимо рассмотреть вопрос о том, как избежать неверного пути введения. Например, компания Takeda Pharmaceutical Company Limited отозвала с американского рынка инъекционный препарат NATPARA[®]. Проблему представляли частицы каучука из резиновой мембранной заглушки картриджа NATPARA[®]. В течение 14-дневного периода лечения пациентам приходилось неоднократно прокалывать заглушку иглой для получения суточной дозы NATPARA[®]. В результате частицы резины могли попасть в картридж [5, 6].

При наличии форм с различной дозировкой одного ЛП возникают риски применения препарата в неверной дозировке. В таком случае должна быть обеспечена визуальная или физическая дифференциация между ЛП с различными дозировками и между ЛП, назначаемыми или принимаемыми одновременно. Упаковка препарата и его инструкция по медицинскому применению должна обеспечивать безопасный приём ЛП у целевой популяции. 13 июня 2011 г. FDA опубликовало предупреждение о высокой вероятности медицинских ошибок, связанных со случайным использованием препарата рисперидон (торговое наименование (ТН) — Риспердал) вместо препарата ропинирол (ТН Реквип) и наоборот. Рисперидон относится к антипсихотическим ЛС и применяется для лечения шизофрении, биполярного нарушения, поведенческих расстройств при аутизме. Ропинирол является агонистом дофамина и используется в терапии болезни Паркинсона и синдрома

беспокойных ног. Эксперты FDA рекомендовали фирмам-производителям референтных ЛП Реквип (компания GlaxoSmithKline) и Риспердал (компания Johnson & Johnson) принять меры, уменьшающие возможность возникновения путаницы в названиях этих лекарств.

Такие же действия были предприняты и в отношении дженериковых компаний, выпускающих препараты с международным непатентованным наименованием (МНН) рисперидон и ропинирол. В частности, производителям было предложено изменить дизайн упаковок препаратов, так как в настоящее время они очень похожи, имеют одинаковый цвет фона и текста, в написании названий используется сходный размер шрифта. Кроме того, оба ЛС выпускаются в одинаковой лекарственной форме (таблетки), имеют одинаковые дозировки (0,25; 0,5; 1,0; 2,0; 3,0 и 4,0 мг) и режим дозирования (1 или 2 раза в сутки). Также нельзя исключить, что эти препараты в аптеке могут храниться рядом друг с другом, если лекарства сортируют по их названиям в алфавитном порядке. Некоторые дженериковые компании выпускают оба препарата, что приводит к ещё большей путанице [7, 8].

Рецептурный отпуск ЛП значительно сокращает риски в отношении применения его *off-label*, но увеличивает риски медицинских ошибок при его назначении. Не все медицинские ошибки могут быть абсолютно безопасны для пациента, часть из них может нести тяжёлые последствия для больного. К таким ошибкам, например, относятся случаи назначения ЛП при наличии документированной аллергии на этот препарат или другие препараты данной группы; применение антибактериальных препаратов в дозах ниже рекомендованных (высокий риск неэффективного лечения инфекции и развития резистентных штаммов возбудителя); отсутствие чётких показаний для назначения препаратов с очень высоким риском развития нежелательных реакций (иммунодепрессантов, наркотических анальгетиков и др.). Ряд медицинских ошибок могут быть обусловлены неверной или неполной информацией о препаратах, которые реально получает больной, существуют различия между теми ЛП, которые назначались пациенту, и теми, что он принимает на самом деле. Ввиду недостаточно тщательного сбора анамнеза у пациента не отражается полная информация о принимаемых им ЛП на постоянной основе. В таких ситуациях увеличивается риск ошибок, связанных с неблагоприятными лекарственными взаимодействиями [8]. Возможность безрецептурного приобретения ЛП приводит к тому, что они могут применяться у пациентов, имеющих противопоказания для приёма, пациенты могут увеличивать суточную дозу, изменять способ приёма [4].

Узкая терапевтическая широта ЛП влечёт за собой потенциальный риск передозировки. Она может

быть как преднамеренной, так и случайной. Риски создают препараты с узким терапевтическим интервалом или ЛП, которые могут вызвать обширные дозозависимые токсические реакции, и в отношении которых существует высокий риск преднамеренной передозировки целевой популяции, например, при депрессии [1].

Приём некоторых ЛП должен сопровождаться мониторингом лабораторных показателей. Например, контроль международного нормализованного отношения при длительном использовании варфарина. В таком случае возникает риск ненадлежащего по объёму и качеству контроля за показателями. Это влечёт за собой возникновение нежелательных реакций, которых при необходимом наблюдении за пациентом можно было бы избежать.

Управление рисками

Оценка рисков производится при составлении ПУР. Все риски, проанализированные при составлении плана, проходят необходимо оценку и должны быть минимизированы. Для того чтобы понять, являются ли обнаруженные риски опасными для пациента, рассчитывают соотношение «польза-риск» в рамках составления периодического отчёта по безопасности ЛП (ПООБ). В случае если риски превышают пользу, то предпринимаются достаточно строгие регуляторные методы вплоть до изъятия ЛП с рынка. В 2018-2019 гг. произошёл массовый отзыв ЛС, содержащих фенспирид, валсартан и ранитидин и приостановление сертификатов пригодности на некоторые субстанции. Но это не значит, что такие меры будут действовать пожизненно для производителей субстанций и ЛП. В случае с активной фармацевтической субстанцией валсартана, содержащей потенциально канцерогенную примесь N-нитрозодиметилamina (NDMA), в 2019 году было принято решение о восстановлении сертификата пригодности на субстанцию «Валсартан» производства «Zhejiang Tianyu» (Чжэцзян Танья Фармасьютикал Ко. Лтд, КНР) с учётом предложенной стратегии контроля и установления предела по примеси NDMA [9, 10]. Также был восстановлен сертификат пригодности держателя «Ауробиндо Фарма Лимитед» (производственная площадка в Rydibhimavaram, Andhra Pradesh, Индия) после проведения производителем корректирующих действий, касающихся контаминации серий субстанции с примесью NDMA [9, 11]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и Европейское медицинское агентство (EMA) проинформировали на своих сайтах о выявлении примеси NDMA в препаратах ранитидина и инициировали дальнейшие исследования данной группы лекарственных средств [12, 13]. Производители ЛС, выпускающие ЛП с использованием субстанции «Ранитидина гидрохлорид»

производства компании «Сарака Лабораториз Лимитед» (Индия), и организации-импортеры ЛП, выпущенных с использованием указанной субстанции, в кратчайшие сроки должны предоставить в Росздравнадзор информацию о принятых решениях в отношении указанной фармацевтической субстанции и ЛП для медицинского применения, произведенных из неё. В настоящее время Красноярскому филиалу ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора поручено проведение исследований по количественному определению примеси NDMA в образцах препаратов ранитидина, отобранных в 2019 году в рамках государственного контроля качества ЛС, с учётом методик, ранее разработанных для выявления указанной примеси в препаратах валсартанов [14].

Предупреждение возникновения неблагоприятных факторов более целесообразно, чем применение мер по их устранению, поэтому необходимо осуществлять управление рисками. Соотношение польза-риск ЛП может быть улучшено: путём снижения риска и степени тяжести последствий нежелательных реакций; повышения пользы путём целевого подбора и/или исключения пациентов либо путём тщательного мониторинга лечения (например, специфическая схема приёма, соответствующий лабораторный мониторинг, последующее наблюдение за пациентами и т. д.).

Основная цель управления рисками — это обеспечение применения лекарственного препарата при максимально возможном превышении пользы над рисками для каждого пациента и для целевых популяций в целом. Управлять необходимо важными идентифицированными рисками, а также важными потенциальными рисками [15]. К идентифицированному риску относят нежелательное последствие фармакотерапии, в отношении которого получено адекватное доказательство наличия взаимосвязи с подозреваемым ЛП; в случае с потенциальным риском имеются основания для подозрений на наличие взаимосвязи с ЛП, однако данная взаимосвязь надлежащим образом не была подтверждена [1].

Цели управления рисками:

- Выявление рисков: известных, потенциальных, отсутствующей информации;
- Разработка и реализация мер по снижению рисков;
- Оценка соотношения пользы и риска;
- Оценка эффективности мер по снижению рисков;
- Коррекция мер, при необходимости.

В рамках управления рисками держатель регистрационного удостоверения (ДРУ) должен формировать план управления рисками, целью которого является:

- *описывать* известную и неизвестную *информацию* о профиле безопасности ЛС;

- *указать степень уверенности* в том, что эффективность ЛС, продемонстрированная при проведении клинических исследований, будет достигаться в повседневной медицинской практике;
- *подтвердить* возможную необходимость исследований эффективности на пострегистрационном периоде;
- *планировать способ оценки* эффективности мер по минимизации рисков.

Процесс управления рисками состоит из 3 взаимосвязанных и повторяющихся стадий:

- составление характеристики профиля безопасности ЛП, включая известные и неизвестные аспекты;
- планирование деятельности по фармаконадзору по характеристике и выявлению новых рисков, а также повышение общего уровня знаний о профиле безопасности лекарственного препарата;
- планирование и осуществление деятельности по минимизации последствий рисков, а также оценка эффективности этой деятельности [16].

Меры минимизации рисков

К деятельности по минимизации риска (мерам по минимизации риска) относится комплекс мероприятий, направленных на предотвращение или уменьшение вероятности возникновения нежелательной реакции, связанной с воздействием ЛП, либо на уменьшение степени тяжести нежелательной реакции в случае её развития [1].

Меры минимизации риска могут включать **рутинные меры** или **дополнительные меры** минимизации риска. **Рутинные меры** распространяются на все ЛП. Большинство проблем по безопасности могут быть надлежащим образом управляться рутинными мерами минимизации риска, однако в отношении некоторых рисков рутинные меры могут быть недостаточными и для обеспечения надлежащего управления рисками и/или улучшения соотношения риск-польза ЛП понадобятся **дополнительные меры** управления рисками [1].

Рутинные меры минимизации рисков:

Изменения в Общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП), инструкции по медицинскому применению (листок-вкладыш) (ИМП): «чёрные метки», предупреждения, рамки, заглавные буквы и т. п.

ОХЛП — это живой документ, который требует обновления при:

- установлении новых нежелательных реакций;
- противопоказаний;

- предостережений или предупреждений;
- ограничении показаний или включении нового показания;
- изменении режима дозирования и т. д.

Обновление информации в ОХЛП — официальная процедура внесения изменений в регистрационное досье ЛС на основании заявления фармкомпании или по требованию регуляторного органа. Все изменения в ОХЛП проходят процедуру утверждения регуляторным органом.

Для обращения внимания врача или пациента на особые указания и меры предосторожности при применении ЛП допускается их выделить полужирным шрифтом, заключив в рамку [17].

При государственной регистрации ЛП учитывается соотношение «польза-риск» для определенной группы пациентов в пределах одобренных показаний и рекомендаций по применению. Но не все риски могут быть выявлены на момент первоначальной регистрации, возможно выявление таковых при широком применении ЛП. Для обеспечения возможности выполнения контроля безопасности ЛП пропорционально уровню риска, сопряженному с их применением, целесообразным является формирование перечня ЛП, требующих расширенного сбора данных по безопасности после их регистрации, что означает введение концепции дополнительного мониторинга в отношении некоторых ЛП. Такие лекарственные препараты в ОХЛП и ИМП (ЛВ) обозначаются перевёрнутым чёрным равнобедренным треугольником ▼, который сопровождается следующей пояснительной надписью:

«Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях» [1].

Если ЛП содержит новое действующее вещество, не зарегистрированное ранее, или препарат биологического происхождения, то начальный период дополнительного мониторинга составляет 5 лет от начала государственной регистрации. Любой ЛП может не единожды включаться в список препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу. Например, новые пероральные антикоагулянты на данный момент находятся в зоне повышенного внимания регуляторных органов ЕС, в частности, ривароксабан требует дополнительного мониторинга безопасности, что подтверждается наличием чёрного перевёрнутого треугольника на его характеристике по медицинскому применению [3].

Агентство по безопасности лекарственных средств и товаров для здоровья (National Security Agency of Medicines and Health Products — ANSM) Франции 9 июля 2019 г. обратилось к производителям с просьбой

поместить предупреждающие сообщения на упаковке с лекарствами, содержащими парацетамол. ANSM провели общественную консультацию 2 300 человек о рисках передозировки ЛС. Из предложенных сообщений 85 % участников выбрали упоминания, которые начинались с фразы **«передозировка = опасность»**. При правильном использовании парацетамол является безопасным и эффективным лекарством, отмечает ANSM. Однако в случае передозировки он может вызывать серьёзные необратимые повреждения печени. Неправильное использование парацетамола является причиной № 1 трансплантации печени по причинам, связанным с использованием ЛП, во Франции. Поэтому ANSM просит на лицевой стороне упаковки поместить предупреждение об опасности передозировки, а на обратной — указание максимальных доз, минимальных интервалов между приёмами, предостережение от приёма других препаратов парацетамола и др. [18, 19].

«МСД Фармасьютикалс» 29 октября 2019 года внёс изменение в Инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата Импланон НКСТ® (имплантат этоногестрела). Внесена дополнительная информация в раздел, содержащий описание места и процедуры введения и удаления имплантата, с целью минимизировать риск излишне глубокого введения и его возможных последствий в дальнейшем, включая редкие случаи внутрисосудистого введения и повреждения сосудисто-нервного пучка. Изменения касались обновления информации о месте введения имплантата, процедуре введения, рекомендуемом положении руки женщины при введении и удалении имплантата, иллюстраций по введению и удалению имплантата, разделов инструкции, как удалить/заменить имплантат Импланон НКСТ® [20].

Изменение маркировки и размера упаковки. Для более удобного восприятия упаковки ЛП, а также во избежание перепутывания их в аптеках или при применении у пациента компания ТЕВА фармацевтические группы своих ЛП закодировала цветом. Группа средств для сердечно-сосудистой системы и препаратов, влияющих на кроветворение и кровь, обозначена красным цветом, препараты для костно-мышечной системы — оранжевым, для пищеварительного тракта — зелёным, противомикробные системные препараты — фиолетовым, для мочеполовой системы — жёлтым, для дыхательной системы — синим, от заболеваний кожи — малиновым [21].

20 сентября 2019 г. FDA одобрило изменения в упаковках препаратов лоперамида для безрецептурного применения в форме таблеток и капсул. Теперь в каждой из них может быть не больше 48 мг лоперамида, что соответствует 24 таблеткам или капсулам, отдельно упакованным. Весной 2017 г. FDA добавило предупреждение на маркировке препаратов, содержащих лоперамид, о вреде применения его в высоких дозах, в том числе злоупотребления и неправильного приёма.

Лоперамид в дозах более 16 мг (восемь таблеток) проникает через гематоэнцефалический барьер и вызывает эйфорический и анальгезивный эффект. Кроме того, европейские инструкции препаратов, согласно недавно принятому решению, должны содержать указания о том, что у лиц с передозировкой лоперамида гидрохлорида были отмечены такие осложнения со стороны сердца, как удлинение интервала Q—T, комплекса QRS, пароксизмы желудочковой тахикардии (*torsades de pointes*), другие тяжёлые желудочковые аритмии, остановка сердца и обмороки. Также сообщалось о смертельных исходах [22, 23].

Изменение регуляторного статуса препарата (порядок отпуска, отнесение к контролируемым спискам и т.п.). С 1 декабря в России вступает в силу обновленный Список сильнодействующих и ядовитых веществ лекарственными средствами с МНН: прегабалин, тапентадол и тропикамид, утвержденный Постановлением Правительства от 27 мая 2019 года №667. В силу своих свойств прегабалин, тапентадол и тропикамид являются объектами злоупотреблений, в том числе привлекают лиц, страдающих наркотической зависимостью, поэтому было принято решение ужесточит правила отпуска данных ЛС [24].

Управление фармацевтической инспекции и организации лекарственного обеспечения Минздрава Беларуси подготовило проект новой редакции перечня лекарственных средств, реализуемых без рецепта врача. Из перечня лекарственных средств, реализуемых без рецепта врача, в новой редакции исключены, в частности, большинство инъекционных лекарств (в т.ч. «Алфлутоп», «Актовегин», «Солкосерил», «Лидокаин», антибактериальные ЛС), глюкокортикостероиды для ингаляционного применения, поскольку оказывают системное действие и не предназначены для применения без рекомендации врача, отпускаются из аптек по льготным рецептам. Также это касается таких препаратов, как клиндамицин (в формах для вагинального применения), метформин и некоторых ЛС, влияющих на сердечно-сосудистую систему: пропafenон, гидрохлортиазид в комбинации с триамтереном, спиронолактон, торасемид и бета-адреноблокатор атенолол в комбинации с диуретиком и блокатором кальциевых каналов в связи с возникающими в ряде случаев серьёзными побочными реакциями при самостоятельном их применении. Из перечня исключены некоторые глазные капли импортного производства, представляющие собой сочетание антибактериального компонента с глюкокортикостероидами и не имеющие отечественных аналогов.

Значительно сокращена группа антибактериальных ЛС. Из антибиотиков в перечне ЛС, реализуемых без рецепта врача, остались амоксициллин, ампициллин, доксициклин и производные нитрофурана в формах для внутреннего применения. Данное решение об отпуске по рецепту большинства инъекционных ЛС обусловлено участвовавшими случаями

серьёзных нежелательных реакций вплоть до анафилактического шока [25].

Дополнительные мероприятия по минимизации рисков

Обучающие материалы. Цель образовательной программы — оптимизация применения ЛС посредством позитивного влияния на действия работников системы здравоохранения и пациентов в направлении минимизации риска.

Образовательные материалы:

- комбинация инструментов и средств массовой информации (на бумажном носителе, аудио, видео, Интернет, персональное обучение);
- содержание должно быть полностью согласовано с действующей одобренной информацией на ЛС (инструкция, листок-вкладыш);
- элементы рекламы не должны включаться в содержание;
- акцент должен быть сделан на риски, имеющие отношение к ЛС, и управление такими рисками.

Для того чтобы уменьшить количество назначений опиоидов с быстрым высвобождением, FDA рекомендует производителям наркотических анальгетиков предоставлять и оплачивать курсы повышения квалификации для врачей, назначающих данные препараты пациентам. Хотя предоставление и оплата курсов подготовки для специалистов является обязательным для производителей наркотических лекарственных средств, обучение для врачей пока является добровольным. Но FDA требует, чтобы обучение стало обязательным не только для врачей, но и для других медработников, принимающих участие в лечении боли, включая медсестер и фармацевтов.

По данным FDA многие врачи злоупотребляют назначением наркотических анальгетиков. Количество назначений опиоидов короткого действия в США ежегодно составляет более 200 млн. Подобные меры должны помочь уменьшить количество назначений опиоидных препаратов и эффективнее прогнозировать риск развития наркотической зависимости у пациентов, нуждающихся в постоянном купировании боли [26].

Информационные материалы («Dear...! Letter») — активная форма информирования, посредством которой важные сообщения по безопасности предоставляется непосредственно определённым специалистам системы здравоохранения в целях информирования о необходимости предпринять серьёзные действия или адаптировать принятую медицинскую практику с целью минимизации определённых рисков и/или снижения тяжести нежелательных реакций ЛС.

В недавнем времени компания АО «Байер» об информировала специалистов здравоохранения о применении пероральных антикоагулянтов прямого дей-

ствия, включая ривароксабан (Ксарелто), который не рекомендуется к применению у пациентов с антифосфолипидным синдромом в связи с возможным повышенным риском рецидива травматических событий.

АО «Байер» сообщало, что у пациентов, имеющих тромбозы в анамнезе, с диагностированным антифосфолипидным синдромом, применение ривароксабана сопровождается повышенным риском рецидива травматических событий в сравнении с варфарином. Применение прямых пероральных антикоагулянтов не рекомендуется у пациентов, имеющих тромбозы в анамнезе, у которых диагностирован устойчивый тройной позитивный антифосфолипидный синдром.

АО «Байер» просит проверить врачей, подходит ли текущая терапия пациентам с антифосфолипидным синдромом, получающим ривароксабан в настоящее время, для предотвращения тромбоэмболических событий, в частности пациентов с высоким риском антифосфолипидного синдрома, и рассмотреть необходимость перевода таких пациентов на терапию антагонистом витамина К [27].

Уведомления на сайтах уполномоченных органов. В России на сайте Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения в разделе «Врачам/мониторинг эффективности и безопасности лекарственных препаратов» можно найти информационные письма о новых данных по безопасности ЛС, о безопасном применении ЛП, о внесении изменений в инструкцию по применению ЛП, об отмене государственной регистрации ЛП и т. д.

Компания ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» в июле 2019 года информировало специалистов здравоохранения о получении новых данных по безопасности лекарственного препарата Аденирикс (МНН: фебуксостат), касающихся повышенного риска сердечно-сосудистой смерти и смертности от всех причин у пациентов, принимающих фебуксостат, по результатам исследования.

В ходе клинического исследования IV фазы (исследование CARES) у пациентов с подагрой и серьезным сердечно-сосудистым заболеванием в анамнезе, принимавших фебуксостат, отмечался значительно более высокий риск смертности от всех причин и сердечно-сосудистой смерти по сравнению с пациентами, принимавшими аллопуринол. Следует избегать применения препарата Аденирикс (МНН: фебуксостат) у пациентов с серьезным сердечно-сосудистым заболеванием в анамнезе (например, инфаркт миокарда, инсульт или нестабильная стенокардия), за исключением случаев, когда нет никаких иных терапевтических средств [28].

Компания Санофи в июле 2019 года сообщила о появлении новой информации по безопасности, которая была получена в ходе пострегистрационного применения препарата Лемтрада® (алемтузумаб). Документ содержит сообщения о развитии аутоиммунного гепатита и гемофагоцитарного лимфогистио-

цитоза, а также серьезных нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы, имеющих временную связь с применением ЛП. В настоящее время идет процесс включения новой информации по безопасности в инструкцию по медицинскому применению препарата. Новые меры минимизации рисков, изложенные ниже, должны соблюдаться до и во время применения алемтузумаба.

Меры минимизации риска включают:

- осуществление контроля жизненно важных функций пациентов, получающих лечение алемтузумабом, включая измерение артериального давления до и периодически во время инфузий алемтузумаба. Если наблюдаются клинически значимые изменения жизненно важных функций, то следует рассмотреть варианты прекращения инфузий, проведения дополнительного контроля, включая контроль ЭКГ, а также необходимых вмешательств на основании оценки клинического статуса;
- информирование пациентов о признаках и симптомах инфузионных реакций, а также предупредить о необходимости незамедлительного обращения к врачу в случае возникновения какого-либо из них;
- оценка функции печени до начала лечения и периодически во время применения препарата в соответствии с клиническими показаниями;
- в случае развития аутоиммунного гепатита, поражения печени или других серьезных иммуноопосредованных реакций лечение следует проводить повторно только после тщательного анализа, включающего оценку пользы и риска дальнейшего проведения терапии препаратом Лемтрада®;
- предупреждение пациентов о необходимости незамедлительного обращения к врачу в случае возникновения симптомов поражения печени [29].

ЗАО «Сандоз» опубликовало письмо в октябре 2019 г. содержащее рекомендации по предотвращению потенциально летальных ошибок дозирования при использовании лекарственного препарата Метотрексат-Эбеве в терапии аутоиммунных заболеваний.

Несмотря на уже принятые меры для предотвращения ошибок дозирования, продолжают поступать сообщения о случаях серьезных последствий, иногда приводящих к летальному исходу, у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, принимавших метотрексат ежедневно вместо применения один раз в неделю. Обзор безопасности, проведенный на уровне ЕС, показал, что данные ошибки могут возникать на всех этапах применения ЛС:

- метотрексат-содержащие препараты должен назначать только врач, обладающий достаточным опытом их применения;

- специалисты здравоохранения, которые выпи- сывают данный препарат или осуществляют его распространение, должны предоставить в доступном виде пациенту/его опекуну чёткие указания по применению препарата один раз в неделю;
- при каждом новом назначении/выдаче пре- парата убедиться, что пациент/его опекун по- нимают, что препарат необходимо принимать один раз в неделю;
- совместно с пациентом/его опекуном выбрать день недели, в который пациент будет прини- мать метотрексат;
- проинформировать пациента/опекуна о сим- птомах передозировки и о необходимости об- ратиться к врачу в случае подозрения на пере- дозировку.

На основании вышеизложенного будут приня- ты дальнейшие меры для предотвращения ошибок дозирования, включая печать предостережений на внешней и внутренней упаковке и обновление ОХЛП и листка-вкладыша. Медицинским работни- кам будут доступны методические материалы по ле- карственным формам для приёма внутрь, а к каждой упаковке препарата будет прилагаться карточка для пациента. Кроме того, таблетки будут выпускаться только в блистерной упаковке [30].

Эффективность мер минимизации рисков

Для оценки эффективности мер по минимизации риска могут служить показатели процесса, которые проявляются в:

- достижении целевой популяции — оценка со- ответствия инструмента целевой группе (язык, рисунки, диаграммы, графические инструмен- ты), оценка фактического получения материа- лов целевой группой;
- оценке клинических знаний — проведение аналитических опросов;
- клинических действий — данных электронных медицинских карт, анализ листов назначения лекарственных препаратов.

А также показатели результата:

- изменение частоты и (или) степени тяжести нежелательных реакций;
- сравнение эпидемиологических данных по ча- стоте нежелательных явлений с данными, по- лученными в ПРИБ.

Оценку эффективности мер по снижению рисков необходимо производить на протяжении всего жиз- ненного цикла ЛС. В случае выявления неэффектив- ности конкретной стратегии по минимизации рисков следует разработать и внедрить альтернативные меро-

приятия. Возможный результат неэффективных мер минимизации риска — отзыв ЛС с рынка или ограни- чение его применения только той подгруппой пациен- тов, в отношении которой польза перевешивает риски.

Фармакоэпидемиологические исследования

Говоря о минимизации рисков в фармаконадзо- ре, нельзя не затронуть ПРИБ. Они проводятся при предположении о наличии рисков, связанных с заре- гистрированным ЛП, и представляют собой клини- ческие или неинтервенционные исследования. Зача- стую это касается биотехнологических ЛП, таких как моноклональные антитела и биосимиляры. Проце- дуры одобрения, которые подходят для дженериков, не подходят для биоаналогов. Учитывая сложную пространственную структуру молекул, европейские регулирующие органы разработали руководство для производителей биосимиляров, в котором закрепили необходимость проведения дополнительных клини- ческих исследований биосимиляров, а также устано- вили требование демонстрации иммуногенности вос- произведённого препарата [31].

Большинство пострегистрационных исследований имеют фармакоэпидемиологические дизайны и мо- гут пополнить знания в отношении эффективности и безопасности, поскольку, в отличие от предрегистра- ционных КИ, они оценивают результаты применения ЛС в больших гетерогенных группах пациентов в те- чение длительного периода [32]. Такие исследования помимо изучения сравнительной эффективности ЛС изучают безопасность отдельных ЛП, являясь основ- ной наукой по оценке терапевтического риска и эф- фективности мер по их минимизации, а также под- держания деятельности по управлению рисками [33]. Помимо этого, проведение данных исследований по- зволяет усовершенствовать тактику ведения больных, уменьшить летальность и частоту развития тяжёлых осложнений, что увеличивает фармакоэкономиче- скую эффективность лечения [34—37].

Необходимость публикации любых результатов клинических исследований, как положительных, так и отрицательных, является положительным опытом, потому что способствует получению, накоплению знаний о лекарственном препарате. Согласно дан- ным The Trials Tracker [38], процент неопубликован- ных результатов клинических исследований коле- блется от 20,7 до 71,2 %. В случае неблагоприятных результатов исследования фармацевтические ком- пании мало заинтересованы в их широкой огласке и обсуждении, но сокрытие результатов сказывается не только на безопасности пациентов, но и на конеч- ном результате систематических обзоров и мета-ана- лизов, которые страдает от того, что анализируемые в них данные потенциально не полные.

В компании Merck к моменту вывода на рынок в 1999 г. препарата рофекоксиб были данные о повы-

шенном сердечно-сосудистом риске. Завершённое в 2000 г. крупное исследование VIGOR подтвердило протромботические эффекты рофекоксиба, однако эти данные не были должным образом проанализированы и оценены, и препарат продолжал широко использоваться до отзыва его с рынка в 2004 г. В ходе дальнейших исследований было выяснено, что неселективные противовоспалительные препараты, возможно, за исключением напроксена, также повышают риск тромбозов [39].

Систематизированный обзор 29 опубликованных и 11 неопубликованных клинических исследований, выполненный *Barbui C, et al.*, показал, что один из наиболее популярных и часто назначаемых антидепрессантов — пароксетин — не превосходит плацебо в отношении общей эффективности и переносимости лечения. В связи с повышенным риском самоубийства на фоне его назначения больным депрессией было подано несколько десятков судебных исков против производящей этот препарат компании GlaxoSmithKline. Юристам пострадавших сторон удалось получить доступ к внутренней документации компании и сделать в результате её изучения вывод, что GlaxoSmithKline ещё в 1989 году имела сведения о восьмикратном повышении риска самоубийства при приёме её препаратов [40].

Одна из самых громких публикаций последних лет — исследование COURAGE, опубликованное в *New England Journal of Medicine*. В ходе исследования было выявлено, что коронарная ангиопластика — процедура восстановления кровотока в артериях сердца — не снижает риск инфаркта и смерти у стабильных больных, а их лечение можно проводить медикаментозно [41].

В Великобритании 10 лет назад шестерым молодым добровольцам одновременно ввели новую молекулу — иммуномодулирующий препарат TGN1412. Их состояние резко ухудшилось, у них начали отказывать внутренние органы. Всех шестерых спасли, но у некоторых из них отмерли кончики пальцев на ногах и руках. После произошедшего выяснилось, что ранее с одним из добровольцев при испытании на нём аналогичного препарата случилось то же самое, но отчёт об этом случае не был опубликован. Следовательно, публикация отрицательных результатов исследований — долг разработчика не только перед потенциальными пациентами, но и перед участника-

ми клинических исследований, которые вносят свой вклад в надежде, что он будет полезен для пациентов.

Заключение

Проанализировав действия современных производителей и регуляторных органов для обеспечения безопасного применения лекарственных средств можно утверждать, что меры по минимизации рисков очень индивидуальны и зависят от многих факторов, в первую очередь от самого риска. В зависимости от вида риска и тяжести его последствий принимаются различные меры по минимизации риска, как рутинные, так и дополнительные. Исходя из предоставленной информации, не всегда рутинные меры обеспечивают нужный объём фармаконадзора. Применение дополнительных мер способствует более безопасному применению лекарственного препарата у пациентов. Так производителям новых и уже зарегистрированных лекарственных препаратов, в отношении которых существует предположение о наличии рисков, рекомендовано проводить пострегистрационные исследования безопасности. Публикация всех, как положительных, так и отрицательных результатов исследований необходима для представления полной картины профиля безопасности лекарственных средств. Она может предупредить появление нежелательных явлений у пациентов на более поздних этапах использования. Стоит отметить, что совместная работа производителей лекарственных средств и регуляторных органов обеспечивает более полноценную защиту пациента от появления нежелательных реакций и предотвращает развитие серьёзных нежелательных явлений. Фармацевтическим компаниям не стоит пренебрегать внедрением мер по минимизации рисков, так как это предупреждает применение радикальных мер регуляторных органов по отношению к ним и позволяет лекарственному препарату существовать на рынке в условиях безопасного применения, обеспечивая качественную медицинскую помощь для пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие потенциального конфликта интересов в связи с данной работой.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Комиссарова Виктория Александровна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: vikakomiss13@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-2366-2934

аспирант кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль

Komissarova Victoria

Corresponding author

e-mail: vikakomiss13@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-2366-2934

Postgraduate Student, Department of Clinical Pharmacology, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl

Литература / References

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии №87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» от 03.11.2016 г. [online]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207352/. (дата обращения: 20.10.2019). [Reshenie Soveta Evraziiskoi ekonomicheskoi komissii №87 «Ob utverzhdenii Pravil nadlezhashchei praktiki farmakonadzora Evraziiskogo ekonomicheskogo soyuza» ot 03.11.2016 (In Russ).]
2. Титова А.Р., Асецкая И.Л., Зырянов С.К., Поливанов В.А. Нерегламентированное (off-label) применение лекарственных препаратов в педиатрической практике: нерешенные проблемы // *Педиатрическая фармакология*. — 2015. — Т.12. — №3. — С.304-308. [Titova AR, Asetskaya IL, Zyryanov SK, Polivanov VA. Nereglementirovannoe (off-label) primeneniye lekarstvennykh preparatov v pediatricheskoi praktike: nereshennyye problemy. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2015;12(3):304-308. (In Russ).] DOI: 10.15690/pf.v12i3.1355
3. Попова Н.С., Филиппова А.В., Галанкин Т.Л., и др. Гепатотоксичность новых оральных антикоагулянтов: обзор литературы // *Качественная клиническая практика*. — 2018. — №3. — С. 66-72. [Popova NS, Filippova AV, Galankin TL, et al. Gepatotoksichnost' novykh oral'nykh antikoagulyantov: obzor literatury. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2018;3:66-72. (In Russ).] DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10052
4. Вельц Н.Ю., Букатина Т.М., Журавлева Е.О., и др. К вопросу о безопасности применения нестероидных противовоспалительных препаратов // *Безопасность и риск фармакотерапии*. — 2018. — Т.6. — №3. — С. 123-129. [Vel'ts NYu, Bukatina TM, Zhuravleva EO, Kutekhova GV, Darmostukova MA, Olefir YuV, Romanov BK, Glagolev SV, Polivanov VA. K voprosu o bezopasnosti primeneniya nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii*. 2018;6(3):123-129. (In Russ).] DOI: 10.30895/2312-7821-2018-6-3-123-129
5. Takeda Issues US Recall of NATPARA® (parathyroid hormone) for Injection Due to the Potential for Rubber Particulate [online]. URL: <https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2019/takeda-issues-us-recall-of-natpara-parathyroid-hormone-for-injection-due-to-the-potential-for-rubber-particulate/> (дата обращения: 20.10.2019).6. Takeda сообщает об отзыве препарата NATPARA® в США. // *Новости GMP* [online]. URL: <https://gmpnews.ru/2019/09/takeda-soobshhaet-ob-otzyve-preparata-natpara-v-ssha/> (дата обращения: 20.10.2019). [Takeda soobshchaet ob otzyve preparata NATPARA® v SShA. *Novosti GMP*. (In Russ).]
7. FDA Drug Safety Communication: Medication errors resulting from confusion between risperidone (Risperdal) and ropinirole (Requip) [online]. URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm258805.htm> (дата обращения: 20.10.2019).
8. Кузьмина А.В., Асецкая И.Л., Поливанов В.А., Зырянов С.К. Медицинские ошибки при применении лекарственных препаратов в практическом здравоохранении // *Практическая пульмонология*. — 2016. — №3. — С.76-83 [online]. [Kuz'mina AV, Asetskaya IL, Polivanov VA, Zyryanov SK. Meditsinskie oshibki pri primeneniі lekarstvennykh preparatov v prakticheskom zdravookhraneniі. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2016;3:76-83. (In Russ).] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/meditsinskie-oshibki-pri-primeneniі-lekarstvennykh-preparatov-v-prakticheskom-zdravookhraneniі> (дата обращения: 20.10.2019).9. Восстанавливаются сертификаты пригодности на субстанцию валсартан с учетом контроля NDMA // *Новости GMP* [online]. [Vosstanavlivayutsya sertifikaty prigodnosti na substantsiyu valsartan s uchetom kontrolya NDMA. *Novosti GMP*. (In Russ).] URL: <https://gmpnews.ru/2019/06/vosstanavlivayutsya-sertifikaty-prigodnosti-na-substanciyu-valsartan-s-uchetom-kontrolya-ndma/> (дата обращения: 20.10.2019).
10. Информационное письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) от 17.06.2019. О восстановлении сертификата пригодности на субстанцию «Валсартан» [online]. [Informatsionnoe pis'mo Federal'noi sluzhby po nadzoru v sfere zdravookhraneniya (Roszdravnadzor) ot 17.06.2019. O vosstanovlenii sertifikata prigodnosti na substantsiyu «Valsartan». (In Russ).] URL: <http://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2019/6/18/1560849139.45713-1-14261.pdf> (дата обращения: 20.10.2019).
11. Информационное письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) от 17.06.2019. О восстановлении сертификата пригодности на субстанцию «Валсартан» [online]. [Informatsionnoe pis'mo Federal'noi sluzhby po nadzoru v sfere zdravookhraneniya (Roszdravnadzor) ot 17.06.2019. O vosstanovlenii sertifikata prigodnosti na substantsiyu «Valsartan». (In Russ).] URL: <http://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2019/6/18/1560848834.95545-1-31903.pdf> (дата обращения: 20.10.2019).
12. FDA: в образцах ранитидина обнаружены примеси нитрозамина // *Новости GMP* [online]. [FDA: v obraztsakh ranitidina obnaruzheny primesi nitrozamina. *Novosti GMP*. (In Russ).] URL: <https://gmpnews.ru/2019/09/fda-v-obrazцах-ranitidina-obnaruzheny-primesi-nitrozamina/> (дата обращения: 20.10.2019).
13. Statement alerting patients and health care professionals of NDMA found in samples of ranitidine [online]. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-alerting-patients-and-health-care-professionals-ndma-found-samples-ranitidine> (дата обращения: 20.10.2019).14. Росздравнадзор прокомментировал ситуацию с выявлением примеси NDMA в ранитидине // *Новости GMP* [online]. [Roszdravnadzor prokommentiroval situatsiyu s vyyavleniem primesi NDMA v ranitidine. *Novosti GMP*. (In Russ).] URL: <https://gmpnews.ru/2019/10/roszdravnadzor-prokommentiroval-situatsiyu-s-vyyavleniem-primesi-ndma-v-ranitidine/> (дата обращения: 20.10.2019).
15. Асецкая И.Л., Зырянов С.К., Колбин А.С., Белоусов Д.Ю. Система фармаконадзора в Евразийском экономическом союзе // *Качественная клиническая практика*. — 2018. — №4. — С.53-72. [Asetskaya IL, Zyryanov SK, Kolbin AS, Belousov DYU. Sistema farmakonadzora v Evraziiskom ekonomicheskoye soyuze. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2018;4:53-72. (In Russ).] DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10059
16. Махмутова Н.М. Управление рисками как элемент системы фармаконадзора // *Международная научно-практическая конференция «Образование и наука в современных реалиях»* — 2018. — С.25-27. [Makhmutova N.M. Upravlenie riskami kak element sistemy farmakonadzora. *Obrazovanie i nauka v sovremennykh realiyakh: materialy IV Mezhdunar. nauch.—prakt. konf.* 2018;25-27. (In Russ).]
17. Решение Совета Евразийской экономической комиссии №88 «Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и общей характеристике лекарственных препаратов для медицинского применения» от 03.11.2016 г. [online]. [Reshenie Soveta Evraziiskoi ekonomicheskoi komissii №88 «Ob utverzhdenii trebovaniy k instruktсии po meditsinskomyu primeneniyu lekarstvennykh preparatov i obshchei kharakteristike lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya» ot 03.11.2016 (In Russ).] URL: <https://pharmvestnik.ru/documents/reshenie-soveta-evraziiskoy-ekonomicheskoy-komissii-88-ot-03-11-2016-g.html> (дата обращения: 20.10.2019).
18. ANSM: на упаковках с парацетамолом должна появиться предупреждающая надпись // *Новости GMP* [online]. [ANSM: na upakovkakh s parasetamolom dolzhna poyavit'sya preduprezhdayushchaya nadpis'. *Novosti GMP*. (In Russ).] URL: <https://gmpnews.ru/2019/07/ansm-na-upakovkakh-s-paracetamolom-dolzhna-poyavitsya-preduprezhdayushchaya-nadpis/> (дата обращения: 20.10.2019).
19. Paracétamol et risque pour le foie: un message d'alerte ajouté sur les boîtes de médicament – Communiqué [online]. URL: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Paracétamol-et-risque-pour-le-foie-un-message-d-alerte-ajoute-sur-les-boites-de-medicament-Communiqué> (дата обращения: 20.10.2019).20. Информационное письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) от 29.10.2019. О новых данных по безопасности лекарственного препарата Импланон НКСТ® [online]. [Informatsionnoe pis'mo Federal'noi sluzhby po nadzoru v sfere zdravookhraneniya (Roszdravnadzor) ot 29.10.2019. O novykh dannykh po bezopasnosti lekarstvennogo preparata Implanon NKST®. (In Russ).] URL: <http://roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2019/10/30/1572459701.78951-1-455.pdf> (дата обращения: 30.10.2019).
21. 4 ключевых параметра для создания идеальной упаковки лекарства // *Новости GMP* [online]. [4 klyuchevykh parametra dlya sozdaniya ideal'noi upakovki lekarstva. *Novosti GMP*. (In Russ).] URL: <https://gmpnews.ru/2018/11/4-klyuchevykh-parametra-dlya-sozdaniya-ideal'noj-upakovki-lekarstva/> (дата обращения: 20.10.2019).
22. FDA ввело ограничения на размер упаковки для лоперамида // *Новости GMP* [online]. [FDA vvelo ogranicheniya na razmer upakovki dlya loperamida. *Novosti GMP*. (In Russ).] URL: <https://gmpnews.ru/2019/09/fda-vvelo-ogranicheniya-na-razmer-upakovki-dlya-loperamida/> (дата обращения: 20.10.2019).
23. FDA limits packaging for anti-diarrhea medicine loperamide (Imodium) to encourage safe use [online]. URL: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-limits-packaging-anti-diarrhea-medicine->

loperamide-imodium-encourage-safe-use (дата обращения: 20.10.2019).

24. Ужесточается наказание за нарушения при обороте тропикамида, тапентадола и прегабалина // *Новости GMP* [online]. [Uzhestochaetsya nakazanie za narusheniya pri oborote tropikamida, tapentadola i pregabalina. *Novosti GMP*. (In Russ.)] URL: <https://gmpnews.ru/2019/06/s-1-dekabrya-2019-g-uzhestochaetsya-nakazanie-za-narusheniya-pri-oborote-tropikamida-tapentadola-i-pregabalina/> (дата обращения: 20.10.2019).

25. В новый перечень рецептурных лекарств Беларуси внесут существенные изменения // *Новости GMP* [online]. [V novyi perechen' retsepturnykh lekarstv Belarusi vnesut sushchestvennye izmeneniya. *Novosti GMP*. (In Russ.)] URL: <https://gmpnews.ru/2019/04/v-novyy-perechen-recepturnykh-lekarstv-belarusi-vnesut-sushchestvennye-izmeneniya/> (дата обращения: 20.10.2019).

26. В США изменят правила назначения опиоидов с быстрым высвобождением // *Новости GMP* [online]. [V SSHA izmenyat pravila naznacheniya opioidov s bystrym vysvobozhdeniem. *Novosti GMP*. (In Russ.)] URL: <https://gmpnews.ru/2017/07/v-ssha-izmenyat-pravila-naznacheniya-opioidov-s-bystrym-vysvobozhdeniem/> (дата обращения: 20.10.2019).

27. Информационное письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) от 30.08.2019. О новых данных по безопасности лекарственного препарата Ксарелто® [online]. [Informatsionnoe pis'mo Federal'noi sluzhby po nadzoru v sfere zdravookhraneniya (Roszdravnadzor) ot 30.08.2019. O novykh dannykh po bezopasnosti lekarstvennogo preparata Ksarelto (In Russ.)] URL: <http://roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2019/8/30/1567177535.6747-1-25030.pdf> (дата обращения: 30.10.2019).

28. Информационное письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) от 15.08.2019. О новых данных по безопасности лекарственного препарата Аденирикс [online]. [Informatsionnoe pis'mo Federal'noi sluzhby po nadzoru v sfere zdravookhraneniya (Roszdravnadzor) ot 15.08.2019. O novykh dannykh po bezopasnosti lekarstvennogo preparata Adenurik. (In Russ.)] URL: <http://roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2019/8/15/1565885843.39686-1-29560.pdf> (дата обращения: 30.10.2019)..

29. Информационное письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) от 16.07.2019. О новых данных по безопасности лекарственного препарата Лемтрада® (МНН — алектузумаб) [online]. [Informatsionnoe pis'mo Federal'noi sluzhby po nadzoru v sfere zdravookhraneniya (Roszdravnadzor) ot 16.07.2019. O novykh dannykh po bezopasnosti lekarstvennogo preparata Lemtrada® (MNN — alemtuzumab). (In Russ.)] URL: <http://roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2019/7/16/1563287387.16882-1-22609.pdf> (дата обращения: 30.10.2019).

30. Информационное письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) от 24.10.2019. О безопасном применении лекарственного препарата Метотрексат-Эбева [online]. [Informatsionnoe pis'mo Federal'noi sluzhby po nadzoru v sfere zdravookhraneniya (Roszdravnadzor) ot 24.10.2019. O bezopasnom primenenii lekarstvennogo preparata Metotrexat-Ebeve. (In Russ.)] URL: <http://roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2019/10/24/1571946957.51954-1-17783.pdf> (дата обращения: 30.10.2019).

31. Стародубов В.И., Каграманян И.Н., Хохлов А.Л., и др. Оценка медицинских технологий. Международный опыт / Под ред. В.И. Старо-

дубова, И.Н. Каграманян. — М.: 2012. [Starodubov VI, Kagramanyan IN, Khokhlov AL, et al. Otsenka meditsinskikh tekhnologii. Mezhdunarodnyi opyt./ Pod red. V.I. Starodubova, I.N. Kagramanyana. Moskva: 2012. (In Russ).]

32. Фармаконадзор / Под ред. Колбина А.С., Зырянова С.К., Белоусова Д.Ю. — М.: Издательство ОКИ: Буки Веди; 2019. [Farmakonadzor / Pod red. Kolbina AS, Zyryanova SK, Belousova DYU. Moscow: Izdatel'stvo OKI: Buki Vedi; 2019. (In Russ).]

33. Биологические препараты. Терапевтические моноклональные антитела с позиции клинической фармакологии / Под ред. Колбина А.С. — СПб: ЦОП «Профессия», 2019. [Biologicheskie preparaty. Terapevticheskie monoklonal'nye antitela s pozitsii klinicheskoi farmakologii / Pod red. Kolbina AS. — SPb: TsOP «Professiya», 2019. (In Russ).]

34. Раков А.А., Хохлов А.Л., Федоров В.Н., и др. Фармакоэпидемиология хронической сердечной недостаточности у амбулаторных больных // *Качественная клиническая практика*. — 2003. — №2 — С.40-43. [Rakov AA, Khokhlov AL, Fedorov VN, et al. Farmakoepidemiologiya khronicheskoi serdечноi nedostatochnosti u ambulatornykh bol'nykh. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2003;2:40-43. (In Russ).]

35. Хохлов А.Л., Лисенкова Л.А. Фармакоэпидемиологическое исследование антигипертензивной терапии в пожилом возрасте // *Клиническая геронтология*. — 2003. — Т.9. — №7. — С.31-34. [Khokhlov AL, Lisenkova LA. Farmakoepidemiologicheskoe issledovanie antigipertenzivnoi terapii v pozhilom vozraste. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2003;9(7):31-34. (In Russ).]

36. Levy R, Pillai L, Burnett B, et al. Efficacy and safety of flavocoxid compared with naproxen in subjects with osteoarthritis of the knee — a subset analysis. *Advances in Therapy*. 2010;27(12):953-962.

37. Лилеева Е.Г., Хохлов А.Л. Фармакоэпидемиологическое исследование лечения и профилактики гипертонических кризов на догоспитальном этапе // *Качественная клиническая практика*. — 2006. — №1. — С.46-50. [Lileeva EG, Khokhlov AL. Farmakoepidemiologicheskoe issledovanie lecheniya i profilaktiki gipertonicheskikh krizov na dogospital'nom etape. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2006;1:46-50. (In Russ).]

38. Who's not sharing their trial results? // *The Trials Tracker* [online]. URL: <https://trialstracker.ebmdatalab.net/#/> (дата обращения 31.10.2019)

39. Белялов Ф.И. Эффективность и безопасность лекарств: роль фармацевтической индустрии // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2015. — Т.11. — №4. — С.420-425. [Belyalov FI. Effektivnost' i bezopasnost' lekarstv: rol' farmatsevticheskoi industrii. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2015;11(4):420-425. (In Russ).]

40. Чепракова В.А., Курасов Е.С. Этические принципы в современных клинических исследованиях: эффективная помощь или очевидное препятствие? // *Вестник российской военно-медицинской академии*. — 2015. — Т.3. — №5. — С.158-161. [Cheprakova VA, Kurasov ES. Eticheskie printsipy v sovremennykh klinicheskikh issledovaniyakh: effektivnaya pomoshch' ili ochevidnoe prepyatstvie? *Vestnik rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2015;3(5):158-161. (In Russ).]

41. William E. Boden, Robert A. O'Rourke, Koon K. Teo, et al. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2007;356:1503-1516. DOI: 10.1056/NEJMoa070829