

ISSN 2312-7821

1
2015

БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Рецензируемый научно-практический журнал
Федерального Государственного бюджетного учреждения
"Научный центр экспертизы средств медицинского применения"
Министерства здравоохранения Российской Федерации



«Безопасность и риск фармакотерапии»

-научно-практический рецензируемый
медицинский журнал.

Выходит 4 раза в год.

Основан в 2013 году.

ISSN 2312-7821



9 772312 782103

Редакция журнала не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции журнала.

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

Авторские экземпляры не предусмотрены; с текстом журнала можно ознакомиться на сайте <http://journals.regmed.ru>.

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

№ 1 (6)
 Январь – Март 2015
Безопасность и риск фармакотерапии
 Научно-практический журнал
 Министерство здравоохранения
 Российской Федерации
 Федеральное государственное
 бюджетное учреждение
 «Научный центр экспертизы
 средств медицинского применения»

Главный редактор
 Лепяхин В.К.
Заместитель главного редактора
 Романов Б.К.
Ответственный секретарь
 Аляутдин Р.Н.

Редакционная коллегия:
 Журавлева Е.О.
 Затолочина К.Э.
 Казаков А.С.
 Колесникова Е.Ю.
 Переверзев А.П.
 Торопова И.А.
 Снегирева И.И.

Международный редакционный совет:
 Астахова А.В. (Россия)
 Бунятян Н.Д. (Россия)
 Исмаил Н.М. (Малайзия)
 Меркулов В.А. (Россия)
 Миронов А.Н. (Россия)
 Муравьев Ю.В. (Россия)
 Немировский А. (США)
 Сеткина С.Б. (Республика Беларусь)

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

Адрес: 127051, г. Москва,
 Петровский бульвар, д. 8.
 Тел.: +7 (495) 214-62-34
 Факс: +7(499) 190-49-53
 E-mail: Romanov@expmed.ru
<http://www.regmed.ru/bulletin.aspx>

Дизайн, верстка:
 ООО «ПОЛИГРАФ-ПЛИУС»
 125438, г. Москва,
 ул. Автомоторная, дом 7, офис 312
 тел.: +7 (499) 408-01-16
 E-mail: rostest-iv@inbox.ru,
www.poligraf-plus.ru

Подписано в печать 17.02.2015
 Тираж 200 экз.

№ 1 (6)
 January–March 2015
Safety and Risk of Pharmacotherapy
 Research and practice journal
 Ministry of Health of the Russian
 Federation
 Federal State
 Budgetary Institution
 «Scientific Centre for Expert Evaluation
 of Medicinal Products»

Editor in Chief
 Lepakhin V.K.
Deputy Chief Editor
 Romanov B.K.
Executive Editor
 Alyautdin R.N.

Editorial staff:
 Zhuravleva E.O.
 Zatolochina K.E.
 Kazakov A.S.
 Kolesnikova E.J.
 Pereverzev A.P.
 Toropova I.A.
 Snegireva I.I.

International editorial Board:
 Astakhova A.V. (Russia)
 Bunyatyan N.D. (Russia)
 Nafeeza Mohd Ismail (Malaysia)
 Merkulov V.A. (Russia)
 Mironov A.N. (Russia)
 Muravyov Y.V. (Russia)
 Alexander Nemirovsky (USA)
 Setkina S.B. (Republic of Belarus)

Mass media registration certificate:
 PI № FS77-54707 dated 17 July 2013

Address: 127051, Moscow,
 Petrovsky boulevard 8
 Tel.: +7 (495) 214-62-34
 Fax: +7(499) 190-49-53
 E-mail: Romanov@expmed.ru
<http://www.regmed.ru/bulletin.aspx>

Design, layout:
 «POLIGRAF-PLUS ООО»
 (Limited Liability Company)
 7-312, Avtomotornaya st.,
 Moscow, 125438
 phone: +7 (499) 408-01-16
 E-mail: rostest-iv@inbox.ru,
www.poligraf-plus.ru

Passed for printing 17.02.2015
 Circulation of 200 copies

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

К читателям	4	Editorial	4
Новости законодательства в сфере безопасности лекарственных средств в Российской Федерации <i>Романов БК</i>	4	News of the legislation in the sphere of safety of medicinal products in the Russian Federation <i>Romanov BK</i>	4
Обзоры и оригинальные статьи	7	Reviews and Original Articles	7
Оценка факторов риска средств передовой терапии <i>Аляутдин РН, Романов БК, Яворский АН, Бунятян НД, Меркулов ВА, Миронов АН</i>	7	Risk assessment of advanced therapy medicinal products <i>Alyautdin RN, Romanov BK, Yavorsky AN, Bunyatyan ND, Merkulov VA, Mironov AN</i>	7
К вопросу о развитии врожденных пороков у детей в условиях профилактического приема матерями фолиевой кислоты в перинатальном периоде <i>Торопова ИА, Аляутдин РН, Аляутдина ОС, Романов БК</i>	13	On the question of the development of fetal congenital malformations in the conditions of preventive using by mothers of folic acid in the perinatal period <i>Toropova IA, Alyautdin RN, Alyautdina OS, Romanov BK</i>	13
Маркировка контейнеров для хранения и транспортировки лекарственных средств <i>Переверзев АП, Романов БК</i>	21	The labelling of the containers for storage and transportation of medicinal products <i>Pereverzev AP, Romanov BK</i>	21
Предложения по профилактике нежелательных реакций при применении иммунобиологических лекарственных препаратов в Российской Федерации <i>Озерецковский НА, Затолочина КЭ, Снегирева ИИ</i>	25	Suggestions for preventing undesired reactions at application immunobiological medicinal products in the Russian Federation <i>Ozeretstskovskiy NA, Zatolochina KE, Snegireva II</i>	25
Сравнительная оценка количества сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные средства <i>Лепакхин ВК, Переверзев АП, Романов БК</i>	30	Comparative evaluation of information on adverse reactions to medicines <i>Lepakhin VK, Pereverzev AP, Romanov BK</i>	30
Актуальная информация	37	Current information	37
Рекомендации зарубежных регуляторных органов	37	Foreign regulatory recommendations	37
Разное	40	Other	40
К сведению авторов	40	Information for authors	40

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ГРЛС	– Государственный реестр лекарственных средств
ЛС	– лекарственное средство
МЗ	– Министерство здравоохранения
МЗ СР	– Министерство здравоохранения и социального развития
МНН	– международное непатентованное наименование
ННР	– непредвиденная нежелательная реакция
НР	– нежелательная реакция
НЦЭСМП	– Научный центр экспертизы средств медицинского применения
НЯ	– нежелательное явление
ОПР	– отношение польза / риск
ПВО	– поствакцинальное осложнение
ПОВЛС	– периодический отчет о безопасности лекарственного средства
РФ	– Российская Федерация
СД ПСС	– степень достоверности причинно-следственной связи
СНР	– серьезная нежелательная реакция
СНЯ	– серьезное нежелательное явление
ФГБУ	– Федеральное государственное бюджетное учреждение
ФЗ	– Федеральный Закон
ЦЭБЛС	– Центр экспертизы безопасности лекарственных средств
АЕ	– Adverse Event (нежелательное явление)
ADR	– Adverse Drug Reaction (нежелательная лекарственная реакция)
ASR	– Annual Safety Report (Ежегодный отчет о безопасности)
CIOMS	– Council for International Organizations of Medical Sciences (Совет международных организаций по медицинским наукам)
DSUR	– Development Safety Update Report (Обновленный отчет о безопасности разрабатываемых лекарственных средств)
ЕМА	– The European Medicines Agency (Европейское Агентство по лекарственным средствам)
FDA	– Food and Drug Administration (Управление контроля качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США)
GVP	– Good Pharmacovigilance Practice (Правила качественной практики фармаконадзора)
ICH	– The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения)
PSUR	– Periodic Safety Update Reports (Периодический отчет о безопасности лекарственного средства)
SAE	– Serious Adverse Event (серьезное нежелательное явление)
SAR	– Suspect Adverse Reaction (подозреваемая серьезная реакция)
SARR	– Suspect Adverse Reaction Report (Отчет о подозреваемой серьезной реакции, оформленный в соответствии с CIOMS-формой – Council for International Organizations of Medical Sciences – ассоциированный партнер UNESCO)
SUSAR	– Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (непредвиденная подозреваемая серьезная нежелательная реакция)

К ЧИТАТЕЛЯМ Editorial

НОВОСТИ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА В СФЕРЕ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

22.12.2014 г. Президентом Российской Федерации был подписан новый нормативный документ, одобренный Советом Федерации 17.12.2014 г. и принятый в третьем чтении Государственной Думой 09.12.2014 г. – **Федеральный закон** «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств».

Согласно статье 4 этого документа – настоящий Федеральный закон вступает в силу с 1 июля 2015 г., а отдельные его положения вступают в силу с 1 января 2016 г. и с 1 января 2017 г.

Федеральный закон содержит в своем составе несколько нововведений (все они вступают в силу с 01.07.2015 г.), напрямую связанных со сферой безопасности лекарственных средств, в том числе – введение новых определенных базовых терминов:

Нежелательная реакция – непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, которая может быть связана с применением лекарственного препарата.

Непредвиденная нежелательная реакция – нежелательная реакция организма, которая связана с применением лекарственного препарата в дозах, рекомендуемых в протоколе его клинического исследования, брошюре исследователя, или с применением лекарственного препарата в дозах, рекомендуемых в инструкции по его применению для профилактики, диагностики, лечения заболевания или медицинской реабилитации пациента, и сущность, тяжесть или исход которой не соответствует информации о лекарственном препарате, содержащейся в протоколе его клинического

исследования, брошюре исследователя или в инструкции по применению лекарственного препарата.

Фармаконадзор – вид деятельности по мониторингу эффективности и безопасности лекарственных препаратов, направленный на выявление, оценку и предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных препаратов.

План управления рисками – подробное описание мероприятий по фармаконадзору, направленных на выявление, оценку и предотвращение или минимизацию рисков, связанных с лекарственными препаратами, включая оценку эффективности данных мероприятий.

По новому излагается ключевая для сферы безопасности лекарственных средств статья 64:

Статья 64. Фармаконадзор

1. Лекарственные препараты, находящиеся в обращении в Российской Федерации, подлежат мониторингу эффективности и безопасности в целях выявления возможных негативных последствий их применения, индивидуальной непереносимости, предупреждения медицинских работников, ветеринарных специалистов, пациентов или владельцев животных и их защиты от применения таких лекарственных препаратов.

2. Фармаконадзор осуществляется соответствующим уполномоченным федеральным органом исполнительной власти в установленном им порядке путем анализа предоставляемой субъектами обращения лекарственных средств информации о побочных действиях, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных реакциях, не-

предвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов, об индивидуальной непереносимости, отсутствии эффективности лекарственных препаратов, а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека либо животного при применении лекарственных препаратов и выявленных на всех этапах обращения лекарственных препаратов в Российской Федерации и других государствах.

3. Субъекты обращения лекарственных средств в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, обязаны сообщать в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти о побочных действиях, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об индивидуальной непереносимости, отсутствии эффективности лекарственных препаратов, а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека либо животного при применении лекарственных препаратов и выявленных на всех этапах обращения лекарственных препаратов в Российской Федерации и других государствах.

4. Держатели или владельцы регистрационных удостоверений лекарственных препаратов, юридические лица, на имя которых выданы разрешения на проведение клинических исследований в Российской Федерации, либо уполномоченные ими другие юридические лица в рамках обеспечения безопасности лекарственных препаратов в порядке, установленном соответствующим уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, обязаны осуществлять прием, учет, обработку, анализ и хранение поступающих в их адрес от субъектов обращения лекарственных средств и органов государственной власти сообщений о побочных действиях, нежелательных

реакциях, серьезных нежелательных и непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об особенностях их взаимодействия с другими лекарственными препаратами, индивидуальной непереносимости, а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека либо животного или влияющих на изменение отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственных препаратов.

5. При выявлении информации о серьезных нежелательных реакциях и непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об особенностях их взаимодействия с другими лекарственными препаратами, индивидуальной непереносимости, а также об иных фактах и обстоятельствах, влияющих на изменение отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственных препаратов, держатели или владельцы регистрационных удостоверений лекарственных препаратов, юридические лица, на имя которых выданы разрешения на проведение клинических исследований в Российской Федерации, либо уполномоченные ими другие юридические лица обязаны принять меры, направленные на устранение негативных последствий применения таких лекарственных препаратов, предупреждение причинения вреда жизни или здоровью человека либо животного, защиту их от применения таких лекарственных препаратов, на дополнительный сбор данных об эффективности и безопасности таких лекарственных препаратов.

6. За несообщение или сокрытие информации, предусмотренной частью 3 настоящей статьи, держатели или владельцы регистрационных удостоверений лекарственных препаратов, юридические лица, на имя которых выданы разрешения на проведение клинических исследований в Российской Федерации, либо уполномоченные ими дру-

гие юридические лица, а также должностные лица, которым эта информация стала известна по роду их профессиональной деятельности, несут ответственность в соответствии с законодательством Российской Федерации.

7. При получении уполномоченным федеральным органом исполнительной власти в рамках осуществления им фармаконадзора доказательств о несоответствии лекарственного препарата установленным требованиям или при получении информации о несоот-

ветствии данных об эффективности и о безопасности лекарственного препарата данным о лекарственном препарате, содержащимся в инструкции по его применению (в том числе выявленных в ходе осуществления фармаконадзора контрольно-надзорными органами иностранных государств), уполномоченный федеральный орган исполнительной власти в установленном им порядке рассматривает вопрос о приостановлении применения такого лекарственного препарата

Заместитель главного редактора,
директор ЦЭБЛС ФГБУ
«НЦЭСМП» Минздрава России,
доктор мед. наук Романов Б.К.

Обзоры и оригинальные статьи
Reviews and Original Articles

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014
УДК 615.065

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА СРЕДСТВ ПЕРЕДОВОЙ ТЕРАПИИ

Аляутдин Р.Н., Романов Б.К., Яворский А.Н.,
Бунятян Н.Д., Меркулов В.А., Миронов А.Н.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Резюме: Средства передовой терапии (СПТ) представляют гетерогенную группу медицинских продуктов, объединенную необходимостью особого регулирования их обращения. К СПТ относят средства для генной терапии, средства терапии соматическими клетками, средства тканевой инженерии и комбинированные средства передовой терапии. В рамках Европейского агентства по медицинским продуктам (ЕАМП) создан Комитет по средствам передовой терапии (КСПТ), определяющий стратегию по выявлению и анализу рисков, связанных с клиническим применением СПТ и факторов риска, обусловленных качеством продукта и соотношением польза-риск. В статье представлены методы анализа факторов риска при исследовании СПТ.

Ключевые слова: средства передовой терапии, нежелательные реакции, факторы риска.

Библиографическое описание: Аляутдин РН, Романов БК, Яворский АН, Бунятян НД, Меркулов ВА, Миронов АН. Оценка факторов риска средств передовой терапии. Безопасность и риск фармакотерапии. 2015; 1: 7–12.

RISK ASSESSMENT OF ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCTS

Alyautdin R.N., Romanov B.K., Yavorsky A.N.,
Bunyatyan N.D., Merkulov V.A., Mironov A.N.

Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

Abstract: Advanced therapy medicinal products (ATMP) represent a heterogeneous group of medicinal products, combined with the need for special regulation of their circulation. ATMP is a gene therapy medicinal products, a somatic cell therapy medicinal products, a tissue engineered products and combined ATMPs. The regulatory framework for ATMPs is established by Regulation (EC) No 1394/2007 on ATMPs which is designed to ensure the free movement of these medicines. The Committee for Advanced Therapies (CAT) of the European Medicines Agency (EMA) was established in accordance with the Advanced Therapies Regulation as a multidisciplinary committee, whose primary responsibility is to assess the quality, safety

and efficacy of ATMPs, and to follow scientific developments in the field. Since June 2009 the CAT issues scientific recommendations on ATMPs classification. CAT defines the strategy for the identification and analysis of risks associated with the clinical application of ATMP and risk factors determined by the quality of the product and the ratio of benefit-risk. The article presents methods of analysis of risk factors in the study of ATMP.

Key words: advanced therapy, medicinal products, adverse reactions, risk factors.

Bibliographic description: Alyautdin RN, Romanov BK, Yavorsky AN, Bunyatyan ND, Merkulov VA, Mironov AN. Risk assessment of advanced therapy medicinal products. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2015; 1: 7–12.

Существенные достижения в области молекулярной биологии и развитие медицинских технологий привели к появлению медицинских продуктов, которые по своим свойствам, особенностям механизма действия, способностью вызывать нежелательные реакции в значительной степени отличаются от уже используемых в медицинской практике продуктов и технологий. Такие средства и методы лечения образуют инновационные группы. Так, прогресс в области клеточной и молекулярной биотехнологии открыл новые возможности в области генной терапии, клеточной инженерии и лечении соматическими клетками, что привело к появлению нового для медицины понятия – средств передовой терапии (СПТ).

Продукты медицинских технологий, входящие в эту группу имеют принципиальные различия с т.н. низкомолекулярными соединениями и традиционными продуктами биотехнологии как по механизму действия, так и по метаболизму в организме.

Важно отметить, что выделенные в отдельный класс СПТ представляют гетерогенную группу, объединенную, по большей мере, необходимостью особого регулирования разработки, производства и оборота этих средств.

В настоящее время, согласно принятому в странах ЕС определению к СПТ относят:

1. Средства для генной терапии (СГТ) которые содержат активные вещества, включающие или состоящие из рекомбинантных нуклеиновых кислот.

СГТ используются с целью регуляции, восстановления, добавления или удаления генетической последовательности.

Терапевтическое, профилактическое или диагностическое действие СГТ относится непосредственно к последовательности рекомбинантных нуклеиновых кислот или продукту генетической экспрессии на основе этой последовательности.

К СГТ не относятся противоинфекционные вакцины.

2. Средства терапии соматическими клетками, содержат клетки или ткани, биологические характеристики которых были изменены таким образом, чтобы их биологические характеристики, физиологические функции и структура обеспечивали лечение, профилактику или диагностику заболеваний, при этом не предполагается использование клеток с той же целью у реципиента и донора.

Лечебный, диагностический или профилактический эффект обеспечивается за счет фармакологического, иммунологического или метаболического действия клеток или тканей.

3. Средства тканевой инженерии (СТИ), содержат клетки или ткани, которые были изменены таким образом, что могут использоваться для восстановления, регенерации или замены тканей.

СТИ могут содержать человеческие клетки или ткани, либо полученные от животных, либо их комбинацию.

Клетки и ткани могут быть жизнеспособными или нежизнеспособными.

СТИ могут содержать дополнительные вещества, такие как клеточные продукты, биомолекулы, химические вещества, матрицу.

К СТИ не относятся продукты, состоящие из нежизнеспособных клеток и не обладающих фармакологическим, иммунологическим или метаболическим действием.

4. Комбинированные СПТ (КСПТ), содержащие один или более компонентов как интегральную часть (части) продукта. Примером КСПТ могут быть клетки, имплантированные в биодеградирующий матрикс [1, 2]. С целью достижения гармонизации в области регулирования оборота СПТ Европейская Комиссия (ЕК) определила соответствующую законодательную базу (Regulation EC № 1394/2007).

Оценка СПТ часто требует весьма специфического спектра знаний и опыта, которые выходят за рамки традиционного фармацевтического поля и охватывают области, граничащие с другими областями знания, такими, как биотехнология и медицинские устройства.

По этой причине в странах ЕС было признано целесообразным создание в рамках Европейского агентства по медицинским продуктам (ЕАМП, European Medicines Agency, ЕМА) нового подразделения – Комитета по средствам передовой терапии (КСПТ, *Committee for Advanced Therapies*).

На КСПТ была возложена ответственность за подготовку пакета документов по качеству, безопасности и эффективности СПТ для окончательного утверждения Агентством по лекарственным препаратам для человека [3].

В дополнение, КСПТ было поручено проведение консультаций при разработке или оценке любого другого лекарственного средства, создание которого требует специальных знаний, отнесенных к области компетенции КСПТ [4].

Необходимым компонентом работы КСПТ является выявление и анализ

различных рисков, связанных с клиническим применением СПТ, и факторов риска, обусловленных качеством продукта, а также соотношения польза-риск фармакотерапии.

Специфические факторы риска (канцерогенность, неэффективность) относятся к конкретному продукту и могут быть мультифункциональными.

Кроме того, факторы риска СПТ связаны с биологическими характеристиками продукта, процессом его производства, особенностями их применения.

Примерами факторов риска, связанных с основанными на клеточных технологиях видами СПТ, могут быть принадлежность органа или клеток (аутологичные/аллогенные), способность клеток к пролиферации и дифференцировке, способность инициировать иммунный ответ (как мишень или эффектор), уровень манипуляций клетками (*in vitro/ex vivo*, экспансия/активация, генетическое взаимодействие), особенности производства, неклеточные компоненты, способы введения (перфузия *ex vivo*, местно, системно) и длительность экспозиции.

Методология оценки рисков основана на определении каждого фактора, его вклада в развитие нежелательной реакции. Идентифицированные риски должны быть представлены с указанием и обоснованием степени риска в представляемом досье [4].

Факторы риска ГСПТ зависят в первую очередь от вектора, обеспечивающего доставку нуклеиновых кислот в клетку, а также связаны с экспрессией доставляемых генов, а в случае с созданными на клеточных технологиях ГСПТ – от клеточной популяции-мишени.

Типичными факторами риска (что, однако, не исключает появления дополнительных) являются потенциальная способность вектора к интеграции в геном хозяина, иммуногенность вектора, способность к переходу из латентного состояния и реактивации, возможность биораспределения не в органах-мишенях.

В случае ГСПТ, созданных на клетках, возможной проблемой может быть соответствие вектора при репликации клеток [5, 6, 7].

Оптимизация контроля за рисками при использовании СПТ требует разработки методологии профилирования рисков, которая включает несколько «шагов» (этапов).

Шаг 1: определить риски, связанные с клиническим применением СПТ. Такой подход начинается с выявления рисков, связанных с клиническим использованием СПТ, учитывая любые соответствующие риски для пациента и/или иных лиц. Идентификация риска должна начинаться как можно раньше в процессе разработки продукта и может быть поддержана ссылками на опубликованные данные. В целом риски для СПТ не обязательно должны отличаться от таковых других классов лекарственных средств.

Шаг 2: определить специфические факторы риска продукта, способствующие развитию каждого идентифицированного риска. Заявитель должен определить каждый фактор риска, способствующий развитию выявленного риска. Эти факторы риска могут быть связаны, например, с природой и составом продукта, особенностями производственного процесса, неклиническими и клиническими аспектами. Важно подчеркнуть, что эти факторы риска могут способствовать развитию нескольких рисков и могут быть взаимосвязаны по своему воздействию на конкретный риск. Факторы риска, связанные с СПТ на стадии разработки

и их клинического применения должны быть определены, начиная с оценки исходного материала, а далее в процессе всей разработки продукта, включая клинические испытания.

Шаг 3: Установление факторов риска. С целью оценки вклада каждого фактора риска выявленным рискам, в таблице должны быть отображены важные источники данных о каждом факторе риска. С помощью этой матрицы может быть установлена связь между факторами риска (таблица 1). Для тех комбинаций факторов риска – риска, где была выявлена взаимосвязь, дополнительно должна быть предоставлена следующая информация:

- 1) описание взаимосвязи;
- 2) исследования по изучению этой взаимосвязи или объяснение отсутствия собственных исследований в этой области;
- 3) наличие описаний этих исследований в общей технической документации в досье заявки.

Шаг 4: заключение об отношении фактор риска/риск.

Для того чтобы сделать заключение о наличии взаимосвязи между фактором риска и риском необходимо предоставление детального рассмотрения следующих аспектов.

I. Научно обоснованная причинно-следственная связь.

II. Обзор исследований, проведенных для оценки влияния выявленных факторов риска на конкретные риски. Если такие исследования не проводились, необходимо научно-обоснованное объяснение, почему доклинические

Таблица 1. Пример матрицы для оценки рисков генного СПТ с адено-ассоциированным вирусом в качестве вектора

Риск Фактор риска	Канцерогенность	Нежелательная иммуностимуляция	Отсутствие эффекта	Нежелательные реакции, обусловленные изменением экспрессии генов
Рекомбинация/мобилизация				
Интеграция вектора				
Тип трансгенности, уровень трансгенной экспрессии				
Примеси				
Биораспределение				
Адекватность модели in vivo				

и/или клинические исследования в таком формате не нужны.

III. Вывод о том, что представленные научные данные (их качество, формат, доклинические и клинические) и/или опубликованная научная информация о взаимосвязи факторов риска и риска являются адекватными

и достаточными для оценки рисков [8, 9].

Таким образом, представленная система оценки рисков СПТ, несмотря на кажущуюся ее громоздкость, позволяет подготовить научно обоснованный прогноз о наличии факторов риска и о потенциале их реализации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Procedural advice on the provision of scientific recommendation on classification of advanced therapy medicinal products in accordance with article 17 of regulation (EC) no 1394/2007. 2013. EMA.
2. Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products. 2012. EMA.
3. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000266.jsp&mid=WC0b01ac05800292a4.
4. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/03/WC500139748.pdf.
5. <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:194:0007:010:EN:PDF>.
6. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/06/WC500169466.pdf.
7. Lentz T., Gray S., Samulski R. Viral Vectors for Gene Delivery to the Central Nervous System. *Neurobiol Dis.* 2012; 48(2): 179–188.
8. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/03/WC500139748.pdf.
9. Torrecilla J, Rodriguez-Gascyn A, Solinns MA. Lipid Nanoparticles as Carriers for RNAi against Viral Infections: Current Status and Future Perspectives. *BioMed Research International.* 2014, Article ID 161794, 17 p..

ОБ АВТОРАХ:

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

Аляутдин Ренад Николаевич. Заместитель директора Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р мед. наук.
Романов Борис Константинович. Директор Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р мед. наук.

REFERENCES

1. Procedural advice on the provision of scientific recommendation on classification of advanced therapy medicinal products in accordance with article 17 of regulation (EC) no 1394/2007. 2013. EMA.
2. Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products. 2012. EMA.
3. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000266.jsp&mid=WC0b01ac05800292a4.
4. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/03/WC500139748.pdf.
5. <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:194:0007:010:EN:PDF>.
6. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/06/WC500169466.pdf.
7. Lentz T., Gray S., Samulski R. Viral Vectors for Gene Delivery to the Central Nervous System. *Neurobiol Dis.* 2012; 48(2): 179–188.
8. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/03/WC500139748.pdf.
9. Torrecilla J, Rodriguez-Gascyn A, Solinns MA. Lipid Nanoparticles as Carriers for RNAi against Viral Infections: Current Status and Future Perspectives. *BioMed Research International.* 2014, Article ID 161794, 17 p

AUTHORS:

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

Alyautdin RN. Deputy director of Center of Expertise of Drug Safety. Doctor of Medical Sciences.
Romanov BK. Director of Center of Expertise of Drug Safety. Doctor of Medical Sciences.

Яворский Александр Николаевич. Ученый секретарь, д-р мед. наук.

Бунятян Наталья Дмитриевна. Заместитель генерального директора по научной работе, д-р фарм. наук.

Меркулов Вадим Анатольевич. Первый заместитель генерального директора, д-р мед. наук.

Миронов Александр Николаевич. Генеральный директор, д-р мед. наук

Yavorsky AN. Scientific Secretary. Doctor of Medical Sciences.

Bunyatyán ND. Deputy Director General for the scientific work. Doctor of Pharmaceutical Sciences.

Merculov VA. First Deputy Director General. Doctor of Medical Sciences.

Mironov AN. Director General. Doctor of Medical Sciences.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Аляутдин Ренад Николаевич, Alyautdin@exrmed.ru

Статья поступила 06.11.2014 г.

Принята к печати 08.12.2014 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014
УДК 615.065

К ВОПРОСУ О РАЗВИТИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ПРИЕМА МАТЕРЯМИ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Торопова И.А.¹, Аляутдин Р.Н.¹, Аляутдина О.С.², Романов Б.К.¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

²ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, 119991, Москва, Россия

Резюме. Дефект нервной трубки относится к врожденным дефектам, возникающим при дефиците или нарушении обмена фолиевой кислоты. Профилактический прием фолиевой кислоты беременными женщинами позволил в значительной степени снизить частоту этих дефектов развития. Однако, несмотря на профилактические меры, сообщения о подобных серьезных нежелательных реакциях на фоне приема фолиевой кислоты продолжают регистрироваться. Анализ данных литературы показал, что причинами развития врожденных пороков может быть несвоевременное назначение фолатов, а также наличие полиморфизма гена, кодирующего 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазу. Рассмотрено влияние этого полиморфизма на обмен фолиевой кислоты. Сделано предположение о том, что своевременное применение фолиевой кислоты, профилактическое генотипирование и в случае наличия полиморфизма 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы, увеличение дозы фолиевой кислоты может снизить частоту указанных осложнений.

Ключевые слова: дефект нервной трубки, фолиевая кислота, 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза, гипергомоцистеинемия

Библиографическое описание: Торопова ИА, Аляутдин РН, Аляутдина ОС, Романов БК. К вопросу о развитии врожденных пороков у детей в условиях профилактического приема матерями фолиевой кислоты в перинатальном периоде. Безопасность и риск фармакотерапии. 2015; 1: 13–20.

ON THE QUESTION OF THE DEVELOPMENT OF FETAL CONGENITAL MALFORMATIONS IN THE CONDITIONS OF PREVENTIVE USE BY MOTHERS OF FOLIC ACID IN THE PERINATAL PERIOD

Toropova I.A.¹, Alyautdin R.N.¹, Alyautdina O.S.², Romanov B.K.¹

¹Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products», Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Russia, Moscow

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Russia, Moscow

Summary. Neural tube defect relates to congenital defects caused by folic acid deficiency or violation of its exchange. Prophylactic administration of folic

acid by pregnant women has greatly reduce the incidence of these malformations. However, despite preventive measures, reports of such serious adverse events continue to be recorded. The analysis showed that one of the possible causes of malformations may be the presence of the polymorphism of the gene encoding 5,10-methylenetetrahydrofolate. The effect of this mutation on the metabolism of folic acid and possible recommendations to patients are discussed.

Key words: neural tube defect, folic acid, methylenetetrahydrofolate reductase, hyperhomocysteinemia

Bibliographic description: Toropova IA, Alyautdin RN, Alyautdina OS, Romanov BK. On the question of the development of fetal congenital malformations in the conditions of preventive using by mothers of folic acid in the perinatal period. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2015; 1: 13–20.

Введение

Дефект нервной трубки (ДНТ) является врожденным пороком развития ЦНС, обусловленным незавершенным формированием нервной трубки в процессе эмбриогенеза. Частота этого порока развития колеблется в пределах 1–1000 родов в зависимости от региона и этнической принадлежности, что делает его одним из наиболее часто встречающихся дефектов развития.

Фолаты – соединения, содержащие фолиевую кислоту, входят в состав многих пищевых продуктов, также в комплекс витаминов В, являясь незаменимым компонентом диеты. Известны более 150 соединений, относящихся к фолатам. Фолиевая кислота представляет собой синтетическое соединение, применяемое в составе лекарственных средств и пищевых добавок.

Таким образом, под термином «фолаты» подразумеваются все соединения, входящие в пищевые источники, в то время как термин «фолиевая кислота» относится к синтетическим витаминам.

Основное значение фолатов обусловлено их ролью предшественника 5-метилтетрагидрофолатов, которые являются донорами для реметилирования гомоцистеината в метионин [1].

Дефицит фолатов опосредованно приводит к повышению уровня гомоцистеина в плазме крови. Наряду с поступлением в организм прандиальных фолатов важное значение для поддержания гомеостаза 5-метилтетрагидрофолата играет функциональное состояние фермента 5,10-метилентетраги-

дрофолатредуктаза (МТГФР). Мутации гена, кодирующего МТГФР, приводят к нарушению стабильности и функциональной активности этого важного фермента. Гомозиготная мутация МТГФР приводит к снижению активности этого энзима на 70%, а при гетерозиготной – на 35% [2, 3, 4].

Полиморфизм МТГФР имеет клиническое значение, так как вызывает повышение концентрации гомоцистеина и снижает доступность S-аденозилметионина как донора метильных групп [5, 6]. В настоящее время установлено, что это может быть компенсировано за счет увеличения потребления фолиевой кислоты и 5-тетрагидрофолата [7, 8].

При беременности известны несколько симптомов, указывающих как на дефицит фолатов, так и на комбинацию дефицита с мутацией МТГФР, приводящих к гипергомоцистеинемии, обуславливающей так называемую беременность высокого риска [8, 9].

Наиболее драматичным проявлением недостаточности фолиевой кислоты является формирование дефекта нервной трубки. Назначение фолиевой кислоты при беременности для профилактики этого осложнения было предложено в середине 60-х годов прошлого века.

Hibbard и соавт. предположили взаимосвязь между дефицитом фолиевой кислоты и развитием ДНТ [10]. Добавление в диету беременных поливитаминов, содержащих 0,36 мг фолиевой кислоты снизило частоту возникновения ДНТ с 5,9% до 0,5%. Эффективность этого метода была многократ-

но подтверждена [11, 12], поэтому в настоящее время назначение фолиевой кислоты беременным является обязательным во многих странах.

Вместе с тем, прием фолиевой кислоты не приводит к полному предотвращению развития ДНТ и других врожденных дефектов.

В связи с вышеуказанным, **целью** исследования является поиск возможных причин развития врожденных пороков у детей беременных, принимающих фолиевую кислоту.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ спонтанных сообщений о случаях возникновения нежелательных реакций при применении лекарственных средств на территории России, поступивших в федеральную базу данных и в Центр экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в 2009–2014 гг.

Для анализа использовали метод оценки степени достоверности причинно-следственной связи между применением лекарственных средств и развитием нежелательного явления (НЯ), и качественный метод оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного средства для медицинского применения.

Результаты исследования

За более чем 5-летний период времени наблюдения (с 01.01.2009 по 30.11.2014) в базе данных «АИС Росздравнадзор Фармаконадзор» зарегистрировано 69833 сообщений о случаях

нежелательных реакций (НР) при применении лекарственных средств (ЛС).

Из этого общего количества сообщений для дальнейшего исследования были отобраны сообщения о случаях развития врожденных аномалий. За указанный период времени в базу данных поступило 226 таких сообщений.

Анализ этих сообщений показал, что в 99 случаях из 226 (43,8%) сообщалось о возникновении пороков развития на фоне применения ЛС, содержащих фолиевую кислоту (монопрепараты фолиевой кислоты – 72 случая; поливитамины, содержащие фолиевую кислоту – 25 случаев; препараты железа и фолиевой кислоты – 2 случая).

Согласно данным Государственного реестра лекарственных средств, лекарственные препараты, содержащие фолиевую кислоту, были зарегистрированы на период наблюдения в России под 31 торговым наименованием.

В разделе «Показания» инструкций по медицинскому применению этих препаратов среди прочего указана профилактика врожденных пороков развития у плода в I триместре беременности.

Анализ описаний 226 сообщений о случаях возникновения пороков развития показал, что в целом в популяции частота возникновения врожденных пороков развития одинакова среди женщин разных возрастов. При этом показатели частоты возникновения врожденных пороков развития у женщин, принимавших и не принимавших фолаты, были одинаковы (таблица 1).

Таблица 1. Возраст женщин с выявленными аномалиями развития плода, принимавших и не принимавших во время беременности препараты фолиевой кислоты

Возраст женщин	Женщина принимала во время беременности препараты фолиевой кислоты		Женщина не принимала во время беременности препараты фолиевой кислоты	
	n	%	n	%
С 17 до 28 лет включительно	57	57,6	59	46,4
Старше 28 лет до 39 лет	40	40,4	64	50,4
40 лет и старше	2	2	4	3,2
Всего	99	100	127	100

Около 25% всех зарегистрированных врожденных аномалий развития имели мультиорганный характер поражения плода. Как правило, отмечалось сочетание 2-3 аномалий.

Среди моноорганных нарушений наиболее часто встречались пороки развития сердечнососудистой, мочеполовой системы, а также ЦНС и костей черепа (таблица 2).

Анализ частоты возникновения дефектов развития по органам не выявил различия между двумя исследованными популяциями женщин.

Полученные результаты стали основанием для изучения причин отсутствия профилактической эффективности у фолиевой кислоты.

Проведение анализа адекватности дозирования фолиевой кислоты для профилактики развития врожденных пороков затруднялось тем, что лишь в 35 сообщениях (35,4%) были указаны суточные дозы лекарственных препаратов, содержащих фолиевую кислоту. В большинстве же случаев установить суточные дозы не было возможности.

Таблица 2. Анализ врожденных аномалий плода у женщин, получавших и не получавших препараты фолиевой кислоты во время беременности

Врожденные аномалии органов и систем	Женщина принимала во время беременности препараты фолиевой кислоты		Женщина не принимала во время беременности препараты фолиевой кислоты	
	n	%	n	%
Один порок развития	78	78,8	92	74,4
Мультиорганные аномалии развития	20	21,2	32	25,6
Нарушения развития головного мозга	20	20,2	16	12,6
Пороки развития костей черепа	16	16,2	12	9,4
Пороки развития сердца и магистральных сосудов	35	35,4	39	30,7
Пороки развития желудочно-кишечного тракта	9	9,1	12	9,4
Пороки развития мочеполовой системы	25	25,3	26	20,5
Пороки развития костей и суставов	12	12,1	21	16,5
Пороки развития дыхательной системы	5	5,1	7	5,5
Хромосомные аномалии, в том числе:	13		15	
– Синдром Дауна:	9	13,1	11	11,8
– Синдром Патау:	1		2	
– Синдром Эдвардса:	1		1	
– прочее	2		1	
Неуточненные врожденные аномалии			6	

Вместе с тем, имевшиеся в нашем распоряжении данные позволили установить, что в подавляющем большинстве случаев фолаты применялись с нарушением инструкции по медицинскому применению (таблица 3).

В частности, женщины начинали фолатную терапию лишь с 4-5 недели беременности, а в большинстве случаев – только в период госпитализации при угрозе выкидыша или преждевременных родов на сроке от 12 недель беременности.

Поливитамины содержащие фолиевую кислоту в подавляющем большинстве случаев применялись только со второго триместра беременности.

Изучение представленных сведений показало, что у двух женщин был диагностирован гомозиготный полиморфизм в гене, кодирующем 1,5-метилентетрагидрофолатредуктазу (MTHFR). Возможно, что при более широком проведении этого лабораторного исследования было бы выявлено большее коли-

чество женщин, носителей данного полиморфизма.

Было сделано предположение, что причиной исследования генома на эту

мутацию скорее всего послужило привычное невынашивание плода или наличие в анамнезе случаев развития врожденных дефектов.

Таблица 3. Сроки начала приема препаратов фолиевой кислоты беременными женщинами

Сроки начала приема фолиевой кислоты	Количество женщин	
	n	%
За 1-3 месяца до наступления беременности	0	0
Всю беременность (с 4-5 недели и до родов)	7	7,1
С 5-6 и до 11 недели	17	17,2
С 12 недели и позднее	42	42,4
Точные сроки применения не указаны	33	33,3
Итого	99	100

Обсуждение результатов

В организме фолаты участвуют в переносе одно-карбонных радикалов в реакциях биосинтеза пуринов и пиримидинов и метаболизме аминокислот [13].

Биосинтез пуринов и пиримидинов относится к фундаментальным потребностям при синтезе ДНК и РНК, что безусловно указывает на потребность достаточной концентрации фолиевой кислоты при беременности. Кроме того, аминокислоты метионин, серин, глицин и гистидин метаболизируются через фолат-зависимый путь.

Вместе с тем известно, что концентрация фолатов в крови беременной женщины снижается без дополнительного введения фолиевой кислоты.

Так, только за одну сороковую неделю беременности уровень фолиевой кислоты снижается на 10 нМ/л [14].

Возможными причинами уменьшения концентрации фолатов в крови беременных являются повышенное использование фолатов для развития плода и утероплацентарных органов, разбавление фолатов за счет увеличения объема крови, ускорение катаболизма фолатов, увеличение клиренса фолатов, уменьшение всасывания гормональные влияния на метаболизм фолатов при физиологической беремен-

ности, сниженное потребление фолатов [14, 15, 16].

Если необходимость назначения фолиевой кислоты беременным женщинам не вызывает сомнений, то дозировка длительное время была предметом дискуссии.

Например, Управление по продуктам питания и лекарственным средствам США в 1970 году рекомендовало прием беременными женщинами 0,4 мг фолиевой кислоты в сутки [17].

В 1989–1991 гг. был рекомендован прием 0,23 мг фолиевой кислоты, что соответствовало потреблению фолатов здоровыми женщинами в детородном возрасте [17].

Вместе с тем, после пересчета биодоступности эту дозу увеличили до 0,6 мг в сутки [17].

Позднее, при исследовании метаболизма фолиевой кислоты в организме беременной женщины пришли к заключению, что 0,4 мг в день является оптимальной дозой [17].

Рациональное применение фолиевой кислоты, особенно в регионах с высокой частотой мутаций генов, участвующих в обмене фолиевой кислоты, позволило получить впечатляющие результаты.

Назначение беременным фолиевой кислоты в дозе 0,4 мг в день на севере

Китай, где врожденные пороки развития ЦНС встречаются часто, позволило снизить частоту ДНТ почти в 5 раз – с 4,8 до 1,0 на 1000 родов [17].

Анализируя применение фолиевой кислоты при беременности важно принять во внимание реакции, катализируемые 5,10-метилентетрагидрофолат редуктазой (МТГФР).

Эти реакции вовлечены в частности в метаболизм гомоцистеиновой кислоты.

Содержание гомоцистеиновой кислоты в плазме крови определяется уровнем фолатов.

Повышенный уровень гомоцистеина – гипергомоцистеинемия, осложняет течение беременности за счет развития тромбофилических состояний [18].

Одной из основных причин гипергомоцистеинемии является мутация МТГФР по типу С667Т.

Показано, что гипергомоцистеинемия может быть причиной развития ДНТ [17, 19].

Взаимосвязь мутации гена, кодирующего МТГФР с возникновением ДНТ была исследована Van der Put и соавт. У 55 детей со spina bifida и у их родителей (70 матерей и 60 отцов) оценивали частоту мутаций этого гена.

Было показано, что гомозиготными по мутации С677Т в гене МТГФР в контроле были 5% испытуемых, в то время как у пациентов со spina bifida этот показатель был 13%, а у их матерей – 16%, у отцов – 10%. Мутации сопровождались низким уровнем активности фермента МТГФР и высоким уровнем гомоцистеина в крови [19].

Гипергомоцистеинемия может быть причиной развития у плода дефек-

тов лицевого черепа и тканей, а также врожденных аномалий сердечно-сосудистой системы [17].

Прием фолиевой кислоты позволяет снизить уровень гомоцистеина у беременных.

Нормализация изначально повышенного уровня гомоцистеина при назначении фолиевой кислоты в дозе 0,8 мг в день происходит в течение нескольких недель [9, 20].

Частота мутаций гена МТГФР зависит от расы и региона проживания. Анализ литературы показывает, что мутация этого гена и гипергомоцистеинемия являются весьма актуальной проблемой для стран Азии и Дальнего Востока, включая Индию, Китай, Корею, Тайвань [17, 21].

При анализе выявленных случаев НР необходимо отметить, что, как показывает мировой опыт, прием фолиевой кислоты снижает риск, но не исключает возможность развития ДНТ.

Вместе с тем, можно предположить, что причинами развития врожденных аномалий может являться нарушение схемы приема фолиевой кислоты.

Наряду с этим, полиморфизм гена МТГФР, обуславливающий гипергомоцистеинемия, также может иметь важное значение в возникновении дефектов развития плода.

Своевременное применение фолиевой кислоты, профилактическое генотипирование, и в случае наличия полиморфизма увеличение дозы фолиевой кислоты могут снизить частоту указанных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Thaler CJ. Folate metabolism and human reproduction. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 74(9): 845-851.
2. Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet.* 1995;10:111-113.
3. Kang SS, Zhou J, Wong PW, et al. Intermediate homocysteinemia: a thermolabile

REFERENCES

1. Thaler CJ. Folate metabolism and human reproduction. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 74(9): 845-851.
2. Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet.* 1995;10:111-113.
3. Kang SS, Zhou J, Wong PW, et al. Intermediate homocysteinemia: a thermolabile

- variant of methylenetetrahydrofolate reductase. *Am J Hum Genet.* 1988;43:414–421.
4. McAndrew PE, Brandt JT, Pearl DK, et al. The incidence of the gene for thermolabile methylene tetrahydrofolate reductase in African Americans. *Thromb Res.* 1996;83:195–198.
 5. Verhoeff BJ, Trip MD, Prins MH, et al. The effect of a common methylenetetrahydrofolate reductase mutation on levels of homocysteine, folate, vitamin B12 and on the risk of premature atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 1998;141:161–166.
 6. Harmon DL, Woodside JV, Yarnell JW, et al. The common thermolabile variant of methylene tetrahydrofolate reductase is a major determinant of mild hyperhomocysteinaemia. *QJM.* 1996;89:571–577.
 7. Jacques PF, Bostom AG, Williams RR, et al. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation.* 1996; 93:7–9.
 8. Strühle A, Wolters M, Hahn A. Nährstoffsupplemente – Möglichkeiten und Grenzen. Teil 2: Ausgewählte Risikogruppen – Supplemente in der Schwangerschaft. *Med Monatsschr Pharm.* 2013;36:252–266.
 9. Nelen WL, Blom HJ, Thomas CM, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism affects the change in homocysteine and folate concentrations resulting from low dose folic acid supplementation in women with unexplained recurrent miscarriages. *J Nutr.* 1998;128:1336–1341.
 10. Hibbard BM, Hibbard ED, Jeffcoate TN. Folic acid and reproduction. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1965, 44, 375–400.
 11. Smithells RW. Multivitamins for the prevention of neural tube defects. How convincing is the evidence? *Drugs.* 1989;38:849–854.
 12. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. *Lancet.* 1991;338:131–137.
 13. Wagner C. Biochemical role of folate in cellular metabolism. In: Bailey LB, ed. *Folate in health and disease.* New York, NY: Marcel Dekker, 1995:23– 42.
 14. Chanarin I. *The megaloblastic anaemias.* London, United Kingdom: Blackwell, 1969;786 – 829.
 15. McPartlin J, Halligan A, Scott JM, Darling M, Weir DG. Accelerated folate breakdown in pregnancy. *Lancet* 1993;341:148 –9.
 16. Fleming AF. Urinary excretion of folate in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Comm* 1972;79:916 –20.
 17. Tamura T., Picciano M. Folate and human reproduction. *Am.J.Clin. Nutr.,* 2006;83:993–1016.
- variant of methylenetetrahydrofolate reductase. *Am J Hum Genet.* 1988;43:414–421.
4. McAndrew PE, Brandt JT, Pearl DK, et al. The incidence of the gene for thermolabile methylene tetrahydrofolate reductase in African Americans. *Thromb Res.* 1996;83:195–198.
 5. Verhoeff BJ, Trip MD, Prins MH, et al. The effect of a common methylenetetrahydrofolate reductase mutation on levels of homocysteine, folate, vitamin B12 and on the risk of premature atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 1998;141:161–166.
 6. Harmon DL, Woodside JV, Yarnell JW, et al. The common thermolabile variant of methylene tetrahydrofolate reductase is a major determinant of mild hyperhomocysteinaemia. *QJM.* 1996;89:571–577.
 7. Jacques PF, Bostom AG, Williams RR, et al. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation.* 1996; 93:7–9.
 8. Strühle A, Wolters M, Hahn A. Nährstoffsupplemente – Möglichkeiten und Grenzen. Teil 2: Ausgewählte Risikogruppen – Supplemente in der Schwangerschaft. *Med Monatsschr Pharm.* 2013;36:252–266.
 9. Nelen WL, Blom HJ, Thomas CM, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism affects the change in homocysteine and folate concentrations resulting from low dose folic acid supplementation in women with unexplained recurrent miscarriages. *J Nutr.* 1998;128:1336–1341.
 10. Hibbard BM, Hibbard ED, Jeffcoate TN. Folic acid and reproduction. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1965, 44, 375–400.
 11. Smithells RW. Multivitamins for the prevention of neural tube defects. How convincing is the evidence? *Drugs.* 1989;38:849–854.
 12. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. *Lancet.* 1991;338:131–137.
 13. Wagner C. Biochemical role of folate in cellular metabolism. In: Bailey LB, ed. *Folate in health and disease.* New York, NY: Marcel Dekker, 1995:23– 42.
 14. Chanarin I. *The megaloblastic anaemias.* London, United Kingdom: Blackwell, 1969;786 – 829.
 15. McPartlin J, Halligan A, Scott JM, Darling M, Weir DG. Accelerated folate breakdown in pregnancy. *Lancet* 1993;341:148 –9.
 16. Fleming AF. Urinary excretion of folate in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Comm* 1972;79:916 –20.
 17. Tamura T., Picciano M. Folate and human reproduction. *Am.J.Clin. Nutr.,* 2006;83:993–1016.

18. Баймурадова СМ, Бицадзе ВО, Маров СВ и соавт. Роль антифосфолипидного синдрома и генетических форм тромбофилий в патогенезе гестозов беременных. Тромбоз, гемостаз и реология. 2002. № 4. С. 69.
19. Van der Put NM, Steegers-Theunissen RP, Frosst P, Trijbels FJ, Eskes TK, van den Heuvel LP, Mariman EC, den Heyer M, Rozen R, Blom HJ Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida. Lancet 1995, 346, 1070–1071.
20. Holmes V. Homocysteine Is Lower in the Third Trimester of Pregnancy in Women with Enhanced Folate Status from Continued Folic Acid Supplementation. Clin. Chem. 2005, 51, 629–634.
21. Park SB, Georgiades A. Changes in body composition predict homocysteine changes and hyperhomocysteinemia in Korea. J Korean Med Sci. 2013.7:1015–20.
18. Baymuradova SM, Bitsadze VO, Marov SV, et al. The role of antiphospholipid syndrome and genetic thrombophilia in the pathogenesis of toxemia. Tromboz, gemostaz i reologiya. 2002. № 4. P. 69 (in Russian).
19. Van der Put NM, Steegers-Theunissen RP, Frosst P, Trijbels FJ, Eskes TK, van den Heuvel LP, Mariman EC, den Heyer M, Rozen R, Blom HJ Mutated methylene-tetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida. Lancet 1995, 346, 1070–1071.
20. Holmes V. Homocysteine Is Lower in the Third Trimester of Pregnancy in Women with Enhanced Folate Status from Continued Folic Acid Supplementation. Clin. Chem. 2005, 51, 629–634.
21. Park SB, Georgiades A. Changes in body composition predict homocysteine changes and hyperhomocysteinemia in Korea. J Korean Med Sci. 2013.7:1015–20.

ОБ АВТОРАХ:

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

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация, 119991, Москва, Трубецкая ул., 8-2.

Торопова Ирина Анатольевна. Начальник научно-аналитического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

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

Аляутдина Ольга Сергеевна. Профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Романов Борис Константинович. Директор Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Аляутдин Ренад Николаевич, Alyautdin@exrmed.ru

Статья поступила 10.12.2014 г.

AUTHORS:

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

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya st. 8-2, Moscow 119991, Russia

Toripova IA. Head of Department of Science and Analysis of Center of Expertise of Drug Safety. Candidate of Medical Sciences.

Alyautdin RN. Deputy director of Center of Expertise of Drug Safety. Doctor of Medical Sciences.

Alyautdina OS. Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Romanov BK. Director of Center of Expertise of Drug Safety. Doctor of Medical Sciences.

Принята к печати 16.12.2014 г.

МАРКИРОВКА КОНТЕЙНЕРОВ ДЛЯ ХРАНЕНИЯ И ТРАНСПОРТИРОВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Переверзев А.П., Романов Б.К.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва,
Россия

Резюме. 15–25% случаев применения лекарственных препаратов по ошибке вызваны схожестью написания или произношения их названий. Маркировка может быть средством защиты от подобного рода ошибок. Например, описан способ маркировки, который заключается в нанесении на каждую единицу продукции информационно – защитной этикетки со штриховым кодом, содержащим идентификационную и содержательную информацию. При этом этикетку дополнительно оснащают дифракционным элементом защиты от копирования, имеющим поверхностный микрорельеф, создающий эффект оптической дифракции, а информацию, подлежащую внесению в штриховой код, первоначально заносят в базу данных из сопроводительных документов, предоставленных поставщиком на каждую поставляемую партию товара. Затем путем компьютерного преобразования этой информации по заранее введенному алгоритму, преобразующему данные из сопроводительных документов по определенному правилу, которое задает конкретное уполномоченное лицо региона путем ввода пароля, в наборе символов формируют штриховой код и производят печатание партии этикеток в заявленном поставщиком количестве для наклейки на каждую единицу продукции с нанесением на каждую из этикеток штрихового кода. В торговом учреждении осуществляют проверку продукции путем визуального контроля наличия дифракционного элемента и считывания штрихового кода с этикетки проверяемой единицы продукции с одновременным обратным преобразованием по заранее введенному алгоритму занесенной в штриховой код информации и сравнения этой информации из сопроводительных документов, представленных поставщиком на каждую поставляемую партию товара. Недостатками описанного способа являются: сложность реализации. Авторами разработано изделие для маркировки контейнеров для хранения и транспортировки лекарственных средств, которое просто в реализации, не требует использования дополнительного оборудования для считывания данных и может быть идентифицировано лицами с ограниченными возможностями.

Ключевые слова: маркировка, лекарственный препарат, контейнер, упаковка, безопасность.

Библиографическое описание: Переверзев А.П., Романов Б.К. Разработка изделия для маркировки контейнеров для хранения и транспортировки лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии. 2015; 1: 21–24.

THE LABELLING OF THE CONTAINERS FOR STORAGE AND TRANSPORTATION OF MEDICINAL PRODUCTS

Pereverzev A.P., Romanov B.K.

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products», Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Russia, Moscow

Summary. 15–25% of cases of the medication errors caused by the similarity in spelling or pronunciation of their names. The labelling may be a means of protection against such errors. The authors proposed a way of marking that is applied to each unit product information protective barcode labels containing identification and content information. The label is additionally equipped with a diffractive element copy protection, with a surface microrelief, creating the effect of optical diffraction, and the information that should be included in bar code originally entered into the Central computer control institutions of the supporting documents provided by the supplier for each delivered batch of goods, and then by computer conversion of this information on a predefined algorithm that transforms the data from supporting documents by a specific rule that specifies a particular responsible person of the region by entering the password in the set of symbols form a bar code and produce printing batches of labels in the statement of the provider number for a label on each unit of production with application to each barcode labels, and vending facility shall review products by visual inspection of the presence of the diffraction element and the read bar code labels are scanned per unit of output with simultaneous inverse transformation according to a predefined algorithm included in the bar code information and comparing the information from supporting documents submitted by provider for each delivered batch.

Key words: labeling, drug, medicinal products, container, packaging, safety.

Bibliographic description: Pereverzev AP, Romanov BK. The labelling of the containers for storage and transportation of medicinal products. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2015; 1: 21–24.

Анализ информации о безопасности ЛС показывает, что некоторые НР могут быть связаны с ошибками применения ЛС.

Анализ литературы показал, что 15–25% случаев применения лекарственных препаратов по ошибке вызваны схожестью написания или произношения их названий [1, 2, 3].

Действительно, примеров таких препаратов достаточно много как среди международных непатентованных наименований, так и среди торговых наименований.

М. Grissinger (2012) приводит пример ошибочного прочтения IODINE (препарат йода) и LODINE (этодолак – нестероидное противовоспалительное

средство, показанное для лечения болевого синдрома и воспаления) [2].

В Российской Федерации зарегистрированы препараты Фенистил Пенцивир (пенцикловир) и Фенистил (диметинден), схожесть торговых наименований которых также может привести к ошибкам назначения и развитию НР.

Специальная маркировка может быть средством защиты от подобного рода ошибок.

Один из таких способов маркировки заключается в нанесении на каждую единицу продукции информационно – защитной этикетки со штриховым кодом, содержащим идентификационную и содержательную информацию.

При этом этикетку дополнительно оснащают дифракционным элементом защиты от копирования, имеющим поверхностный микрорельеф, создающий эффект оптической дифракции, а информацию, подлежащую внесению в штриховой код, первоначально заносят в центральный компьютер контрольного учреждения из сопроводительных документов, предоставленных поставщиком на каждую поставляемую партию товара.

Затем путем компьютерного преобразования этой информации по заранее введенному алгоритму, преобразующему данные из сопроводительных документов по определенному правилу, которое задает конкретное уполномоченное лицо региона путем ввода пароля, в наборе символов формируют штриховой код и производят печатание партии этикеток в заявленном поставщиком количестве для наклейки на каждую единицу продукции с нанесением на каждую из этикеток штрихового кода.

В торговом учреждении осуществляют проверку продукции путем визуального контроля наличия дифракционного элемента и считывания штрихового кода с этикетки проверяемой единицы продукции с одновременным обратным преобразованием по заранее введенному алгоритму занесенной в штриховой код информации и сравнения этой информации из сопроводительных документов, представленных поставщиком на каждую поставляемую партию товара.

Недостатками описанного способа являются: сложность реализации вследствие наличия дополнительного дифракционного элемента защиты от копирования, имеющего поверхностный микрорельеф, в качестве которого использована голограмма; необходимость наличия специального оборудования и программного обеспечения; сложность идентификации препарата, особенно людям с ограниченными возможностями.

Нами разработано изделие для маркировки контейнеров для хране-

ния и транспортировки лекарственных средств, которое просто в реализации, не требует использования дополнительного оборудования для считывания данных и может быть идентифицировано лицами с ограниченными возможностями.

Изделие изготавливается из различных материалов, отличающихся структурой поверхности, и может наноситься на первичную и (или) вторичную упаковку ЛС, а также контейнеры для хранения и транспортировки лекарственных средств.

При непосредственном физическом контакте с маркировкой активируются сигнальные системы организма, повышается уровень настороженности и по путям афферентной иннервации в центральную нервную систему поступает информация об объекте, с которым происходит сенсорное взаимодействие.

С целью более точной идентификации ЛС, которое промаркировано разработанным нами изделием, врачу необходимо осуществить контакт с ним несколько раз.

В условиях повышенной психоэмоциональной нагрузки, которая возникает в процессе трудовой деятельности медицинского персонала, возможно развитие НР, связанных с ошибками использования ЛС.

Разработанное изделие является эффективным способом профилактики осложнений лекарственной терапии, вызванных данными причинами.

Снижение риска ошибочного применения лекарственного препарата обеспечивается путем одновременной активации нескольких афферентных систем организма, что исключает ошибки восприятия при использовании только одной из них, например, зрительной.

Изделие крайне сложно подделать в кустарных, либо производственных условиях, что защищает препарат, на упаковку которого он нанесен, от фальсификации.

Анализ литературных источников не выявил подобных изделий, в связи с чем, в Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный

институт промышленной собственности» была подана заявка на выдачу патента Российской Федерации на изобретение № 2014135422 «Изделие для маркировки контейнеров для хранения транспортировки лекарственных средств», дата приоритета 29.08.2014.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляутдин Р.Н., Переверзев А.П., Романов Б.К., Бунятян Н.Д. К вопросу о влиянии названий и маркировки лекарственных средств на риск развития медицинских ошибок // Безопасность и риск фармакотерапии. 2014. № 3. С. 15–19.
2. Avoiding confusion with alphanumeric characters / Grissinger M. New York: P&T. 2012. V. 37. P. 665–667.
3. Global patterns of adverse drug reactions over a decade: analyses of spontaneous reports to VigiBase™ / L. Aagaard, J. Strandell, L. Melskens [et al.] // Drug Saf. 2012. V. 35. P. 1171–1182.

ОБ АВТОРАХ:

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

Переверзев Антон Павлович. Начальник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.
Романов Борис Константинович. Директор Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Romanov@expmed.ru

Статья поступила 22.12.2014 г.

Таким образом, было разработано изделие для маркировки контейнеров для хранения и транспортировки лекарственных средств, которое снижает вероятность ошибок, связанных с применением ЛС и защищает ЛС от фальсификации.

REFERENCES

1. Alyautdin R.N., Pereverzev A.P., Romanov B.K., Bunyatyan N.D. On the impact of drug label on the risk of medication errors // Bezopasnost i risk farmakoterapii. 2014. № 3. С. 15–19 (in Russian).
2. Avoiding confusion with alphanumeric characters / Grissinger M. New York: P&T. 2012. V. 37. P. 665–667.
3. Global patterns of adverse drug reactions over a decade: analyses of spontaneous reports to VigiBase™ / L. Aagaard, J. Strandell, L. Melskens [et al.] // Drug Saf. 2012. V. 35. P. 1171–1182.

AUTHORS:

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

Pereverzev AP. Head of Department of Science and Methodology of Center of Expertise of Drug Safety. Candidate of Medical Sciences.
Romanov BK. Director of Center of Expertise of Drug Safety. Doctor of Medical Sciences.

Принята к печати 29.12.2014 г.

ПРЕДЛОЖЕНИЯ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Озерецковский Н.А., Затолочина К.Э., Снегирева И.И.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Резюме. Авторами подготовлены предложения по профилактике нежелательных реакций при применении иммунобиологических лекарственных препаратов в Российской Федерации. Учитывая значительное количество оститов при проведении прививок против туберкулеза в родильном доме как БЦЖ, так и БЦЖ-М вакциной, предлагается рассмотреть со специалистами соответствующих профилей вопрос о возможном внесении корректировки в существующую систему вакцинопрофилактики туберкулеза. С целью обеспечения своевременной постановки диагноза «БЦЖ-остит» и назначения специфической терапии заболевания предлагается осуществлять проведение консультаций фтизиатром всех детей в возрасте до 5 лет с диагнозом «остит» вне зависимости от локализации воспалительного процесса. При осуществлении фармаконадзора за побочным действием вакцинации против туберкулеза учитывать, что в отличие от костного туберкулеза, вызываемого вирулентными бактериями, и поражающего в подавляющем большинстве случаев позвоночник, БЦЖ-оститы практически не имеют данной локализации, и поражают бедренную кость в 21,2% случаев, большеберцовую и малоберцовую кости – 20%, грудину – 15,6%, плечевую кость – 11,6%, кости стопы – 9,3%, ребра – 8,5%. Представляется необходимым проведение полной замены препаратов гетерологичных сывороток, прежде всего противостолбнячной сыворотки и антирабического иммуноглобулина из сыворотки крови лошади, на препараты сыворотки крови человека, как это реализовано в развитых странах. Данное мероприятие приведет к исключению возможности развития аллергических реакций немедленного типа, включая анафилактический шок, при проведении экстренной профилактики указанных инфекций. Регистрация стерильных абсцессов после применения препаратов АКДС вакцины и отсутствия подобных осложнений после применения других адсорбированных препаратов (например гепатитной В вакцины и вакцины клещевого энцефалита) не исключают возможность связи первых с качеством используемого сорбента и это позволяет рекомендовать дальнейшее изучение и оценку физико-химических показателей серий сорбента, применяемого при производстве сорбированных вакцин, содержащих коклюшный компонент.

Ключевые слова: вакцина, безопасность, нежелательная реакция, поствакцинальное осложнение, фармаконадзор.

Библиографическое описание: Озерецковский НА, Затолочина КЭ, Снегирева ИИ. Предложения по профилактике нежелательных реакций при применении иммунобиологических лекарственных препаратов в Российской Федерации. Безопасность и риск фармакотерапии. 2015; 1: 25–29.

SUGGESTIONS FOR PREVENTING UNDESIREД REACTIONS AT APPLICATION IMMUNOBIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS IN THE RUSSIAN FEDERATION

Ozeretskovsky N.A., Zatolochina K.E., Snegireva I.I.

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products», Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Russia, Moscow

Summary. *The authors prepared proposals for preventing undesired reactions at application immunobiological medicinal products in the Russian Federation. Given the significant number of osteitis when carrying out vaccination against tuberculosis in a nursing home as BCG and BCG-vaccine, it is proposed to consider with experts of the respective profiles of the question of the possible adjustments in the existing system of prevention of tuberculosis. To ensure timely diagnosis "BCG-ASTIC and destination specific treatment of the disease to carry out consultation with the coordinators of all children under the age of 5 years with a diagnosis of "octet" regardless of the localization of the inflammatory process. When exercising pharmacovigilance for side effects of vaccination against tuberculosis note that unlike bone tuberculosis caused by virulent bacteria, and striking in most cases, the spine, BCG osteitis virtually no this localization, and strike thigh 21,2% of cases, tibia and fibula - 20%, sternum - 15,6%, humerus and 11.6%, the bones of the foot is 9,3%, fin - 8,5%. It is considered necessary to conduct a complete replacement drugs heterologous sera, especially tetanus toxoid and rabies immunoglobulin from the serum of a horse, on preparations of human serum, as it is implemented in all developed countries. This event will lead to the exclusion of the possibility of allergic reactions of immediate type, including anaphylactic shock, when an emergency prophylaxis of these infections. Registration sterile abscesses after application of drugs DTP vaccine and the absence of such complications after the use of other adsorbed preparations (for example hepatitis In vaccines and vaccine encephalitis) do not exclude the possibility of communication first with the quality of the used sorbent and this allows us to recommend further study and evaluation of physico-chemical parameters of the series of sorbent, used in the production of adsorbed vaccine containing the pertussis component.*

Key words: *vaccine, safety, adverse reactions, post-vaccination complication, pharmacovigilance.*

Bibliographic description: *Ozeretskovskiy NA, Zatolochina KE, Snegireva II. Suggestions for preventing undesired reactions at application immunobiological medicinal products in the Russian Federation. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2015; 1: 25–29.*

Анализ информации о безопасности ЛС выявил, что нежелательные реакции (НР) на иммунобиологические лекарственные препараты (ИЛП) были одними из наиболее частых и серьезных осложнений фармакотерапии [1, 2].

Причинами этих НР являются нарушение процедуры иммунизации (че-

ловеческий фактор) и индивидуальные особенности организма [3, 4, 5].

При этом осложнений вакцинации, развившихся вследствие нарушений инструкции по медицинскому применению, таких как проведение прививки при наличии противопоказаний, несоблюдение доз, применение препарата, хранящегося при нарушении

температурного режима и др. выявлено не было.

В большинстве случаев сообщалось о развитии БЦЖ-ассоциированных оститов различной локализации (преимущественно бедренная, большеберцовая и малоберцовая кости), которые было необходимо в обязательном порядке дифференцировать от костного туберкулеза.

Для этого, как показало исследование, эффективно использовать данные о локализации патологического процесса.

Проведенный анализ медицинской документации 522 детей, перенесших БЦЖ-остит, выявил, что патологический процесс поражает бедренную кость – 21,2%, большеберцовую и малоберцовую кости – 20%, грудину – 15,6%, плечевую кость – 11,6%, кости стопы – 9,3%, ребра – 8,5%, что отличает его от костного туберкулеза, при котором поражается преимущественно грудной отдел позвоночника.

Для профилактики развития нежелательных реакций со стороны костной системы необходимо также направление всех детей в возрасте до 5 лет с диагнозом «остит» вне зависимости от локализации воспалительного процесса на консультацию фтизиатра.

Целесообразно рассмотреть со специалистами соответствующих профилей вопрос о необходимости внесения корректировки в существующую систему вакцинопрофилактики туберкулеза и полной замены препаратов гетерологичных сывороток на препараты из сыворотки крови человека, и оценить физико-химических показатели серий сорбента, применяемого при производстве сорбированных вакцин, содержащих коклюшный компонент ввиду большого количества сообщений об аллергических реакциях, связанных с АКДС.

Данные рекомендации легли в основу разработки предложений по профилактике нежелательных реакций, которые представлены в Министерство здравоохранения предложения по про-

филактике нежелательных реакций, вызванных применением ИЛП (исходящий № 34-14 от 13.10.2014) и планируется использовать при проведении обучающих семинаров для субъектов обращения ЛС.

Предложения по профилактике НР, вызванных применением ИЛП

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в рамках исполнения в 2012 – 2014 гг. темы НИР «Научное обоснование методических подходов к информационному обеспечению процесса экспертизы, регистрации, обращения и рационального применения новых лекарственных средств» подготовило следующие предложения по профилактике нежелательных реакций при применении иммунобиологических лекарственных препаратов в Российской Федерации:

- учитывая значительное количество оститов при проведении прививок против туберкулеза в родильном доме как БЦЖ, так и БЦЖ-М вакциной, предлагается рассмотреть со специалистами соответствующих профилей вопрос о возможном внесении корректировки в существующую систему вакцинопрофилактики туберкулеза;

- с целью обеспечения своевременной постановки диагноза «БЦЖ-остит» и назначения специфической терапии заболевания осуществлять проведение консультаций фтизиатром всех детей в возрасте до 5 лет с диагнозом «остит» вне зависимости от локализации воспалительного процесса;

- при осуществлении фармаконадзора за побочным действием вакцинации против туберкулеза учитывать, что в отличие от костного туберкулеза, вызываемого вирулентными бактериями, и поражающего в подавляющем большинстве случаев позвоночник, БЦЖ-оститы практически не имеют данной локализации, и поражают бедренную кость в 21,2% случаев, большеберцовую и малоберцовую кости – 20%, грудину – 15,6%, плечевую кость – 11,6%, кости стопы – 9,3%, ребра – 8,5%;

- представляется необходимым проведение полной замены препаратов гетерологичных сывороток, прежде всего противостолбнячной сыворотки и антирабического иммуноглобулина из сыворотки крови лошади, на препараты сыворотки крови человека, как это реализовано во всех развитых странах. Данное мероприятие приведет к исключению возможности развития аллергических реакций немедленного типа, включая анафилактический шок, при проведении экстренной профилактики указанных инфекций. На первом этапе предложенного мероприятия следует предусмотреть внесение в инструкцию по медицинскому применению противостолбнячной сыворотки указания о

применении препарата только в случае отсутствия специфического иммуноглобулина из сыворотки крови человека;

- регистрация стерильных абсцессов после применения препаратов АКДС вакцины и отсутствия подобных осложнений после применения других адсорбированных препаратов (например гепатитной В вакцины и вакцины клещевого энцефалита) не исключают возможность связи первых с качеством используемого сорбента и это позволяет рекомендовать дальнейшее изучение и оценку физико-химических показателей серий сорбента, применяемого при производстве сорбированных вакцин, содержащих коклюшный компонент.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гармонизация информации о выявленных в России нежелательных побочных реакциях с результатами мониторинга безопасности лекарств, проводимого ВОЗ и другими международными организациями: отчет о НИР (промежуточ.) / ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России; рук. Миронов А.Н.; исполн.: Романов Б.К. [и др.]. М., 2013. 189 с. № ГР 01201275291. Инв. № DC 643 980.
2. Научный анализ информации о неблагоприятных побочных реакциях (НПР) на применение лекарственных средств в медицинской практике и выявление причин НПР, которые связаны не только со свойствами самих лекарственных препаратов, но и с особенностями организма больного: отчет о НИР (промежуточ.) / ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России; рук. Миронов А.Н.; исполн.: Романов Б.К. [и др.]. М. 2012. 50 с. № ГР 01201275291. Инв. № DC 643 970.
3. Вакцинопрофилактика. Мониторинг поствакцинальных осложнений и их профилактика: методические указания МУ 3.3.1.1123-02. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2002. 28 с.
4. Иммунопрофилактика инфекционных болезней. Расследование поствакцинальных осложнений: методические указания МУ 3.3.1879-04. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. 13 с.

REFERENCES

1. Harmonization of information on identified in Russia unwanted side reactions with the results of monitoring drug safety, conducted by WHO and other international organizations: research report (intermediate) / FSBI "SCEEMP" of Ministry of Health of the Russian Federation; Mironov A.N.; Romanov B.K. [et al.]. M., 2013. 189 p. SR № 01201275291. Inv. № DC 643 980 (in Russian).
2. Scientific analysis of information on adverse drug reactions (ADR) on the use of drugs in medical practice and identify the causes of the NDP, associated not only with the properties of drugs themselves, but also with the characteristics of the patient: research report (intermediate). / FSBI "SCEEMP" of Ministry of Health of the Russian Federation; Mironov A.N.; Romanov B.K. [et al.]. M., 2012. 50 p. SR № 01201275291. Inv. № DC 643 970 (in Russian).
3. Vaccine prophylaxis. Monitoring of post-vaccination complications and their prevention: guidelines MU 3.3.1.1123-02. M.: Federal Center for Sanitary Inspection of Ministry of Health of Russia, 2002. 28 p (in Russian).
4. Immunization of Infectious Diseases. Investigation of post-vaccination complications: Guidelines MU 3.3.1879-04. M.: Federal Center for Sanitary Inspection Ministry of Health of Russia, 2004. 13 p (in Russian).

5. Поствакцинальные осложнения (клиника, диагностика, лечение, профилактика): пособие для практического врача / Е.А. Лакоткина, С.Н. Харит, Т.В. Чернышева [и др.] / под ред. чл-корр. РАМН, проф. В.В. Ивановой. СПб: Санкт-Петербургский медицинский информационно-аналитический центр, 2004. 79 с.
5. Vaccination complications (clinical features, diagnosis, treatment, prevention): A guide for practitioners / E.A. Lakotkina, S.N. Harith, T.V. Chernyaeva [et al.] / Ed. Corresponding member of RAMS, prof. V.V. Ivanova. St. Petersburg: St. Petersburg Medical Information and Analytical Center, 2004. 79 p (in Russian).

ОБ АВТОРАХ:

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

Озерецковский Николай Аркадьевич. Главный эксперт Управления экспертизы противобактериальных МИБП ЦЭК МИБП, канд. мед. наук.

Затолочина Карина Эдуардовна. Научный сотрудник Отдела экспертизы побочного действия МИБП Центра экспертизы безопасности лекарственных средств.

Снегирева Ирина Илларионовна. Ведущий научный сотрудник Отдела экспертизы побочного действия МИБП Центра экспертизы безопасности лекарственных средств.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Ozeretskovskiy@expmed.ru

Статья поступила 24.12.2014 г.

AUTHORS:

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

Ozeretskovski NA. Senior Expert. Candidate of Medical Sciences.

Zatolochina KE. Head of Department of Science and Analysis of Center of Expertise of Drug Safety. Candidate of Medical Sciences.

Snegireva II. Head of Department of Safety of Biological Medicinal Products. Candidate of Medical Sciences.

Принята к печати 29.12.2014 г.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КОЛИЧЕСТВА СООБЩЕНИЙ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Лепяхин В.К., Переверзев А.П., Романов Б.К.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва,
Россия

***Резюме.** Сравнительная оценка информации о нежелательных реакциях на лекарственные средства проводилась на основании исследования сведений, зарегистрированных в специализированных базах данных ВОЗ, России, Швейцарии, США и Республики Казахстан. Сравнительная оценка результатов мониторинга безопасности лекарственных средств показала, что в Российской Федерации средний уровень репортирования о нежелательных реакциях ниже уровня, рекомендованного ВОЗ и стран с наиболее эффективной системой фармаконадзора, такими как, США или Швейцария, но выше, чем в Республике Казахстан.*

***Ключевые слова:** лекарственный препарат, лекарственное средство, нежелательная реакция, фармаконадзор, безопасность, ВОЗ, Россия, Швейцария, США, Республика Казахстан.*

***Библиографическое описание:** Лепяхин В.К., Переверзев А.П., Романов Б.К. Сравнительная оценка количества сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные средства. Безопасность и риск фармакотерапии. 2015; 1: 30–36.*

COMPARATIVE EVALUATION OF INFORMATION ON ADVERSE REACTIONS TO MEDICINES

Lepakhin V.K., Pereverzev A.P., Romanov B.K.

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products», Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Russia, Moscow

***Summary.** Comparative evaluation of information about adverse reactions to medicinal products was carried out on the basis of the research data registered in specialized databases WHO, Russia, Switzerland, USA and the Republic of Kazakhstan. Comparative evaluation of the results of safety monitoring medicines showed that in the Russian Federation the average reporting about adverse reactions below the level recommended by WHO and countries with the most effective system of pharmacovigilance, such as the USA or Switzerland, but higher than in the Republic of Kazakhstan.*

***Key words:** drug, medicinal products, safety, adverse reactions, pharmacovigilance, WHO, Russia, Switzerland, USA, Republic of Kazakhstan.*

***Bibliographic description:** Lepakhin VK, Pereverzev AP, Romanov BK. Comparative evaluation of information on adverse reactions to medicines. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2015; 1: 30–36.*

Сравнительная оценка количества сообщений о нежелательных реакциях (НР) на лекарственные средства (ЛС) в Российской Федерации и за рубежом проводилась на основании исследования сведений, зарегистрированных в специализированных базах данных Всемирной организации здравоохранения, Швейцарии, США и Республики Казахстан.

Анализ информации о результатах мониторинга безопасности лекарственных средств, осуществляемого ВОЗ, проводили на основании официальных данных об общем количестве сообщений в базе данных «VigiBase» с 1967 по 2014 г. включительно. Динамика поступления и общее количество спонтанных сообщений, зарегистрированных в данной базе, представлены на рисунке 1.

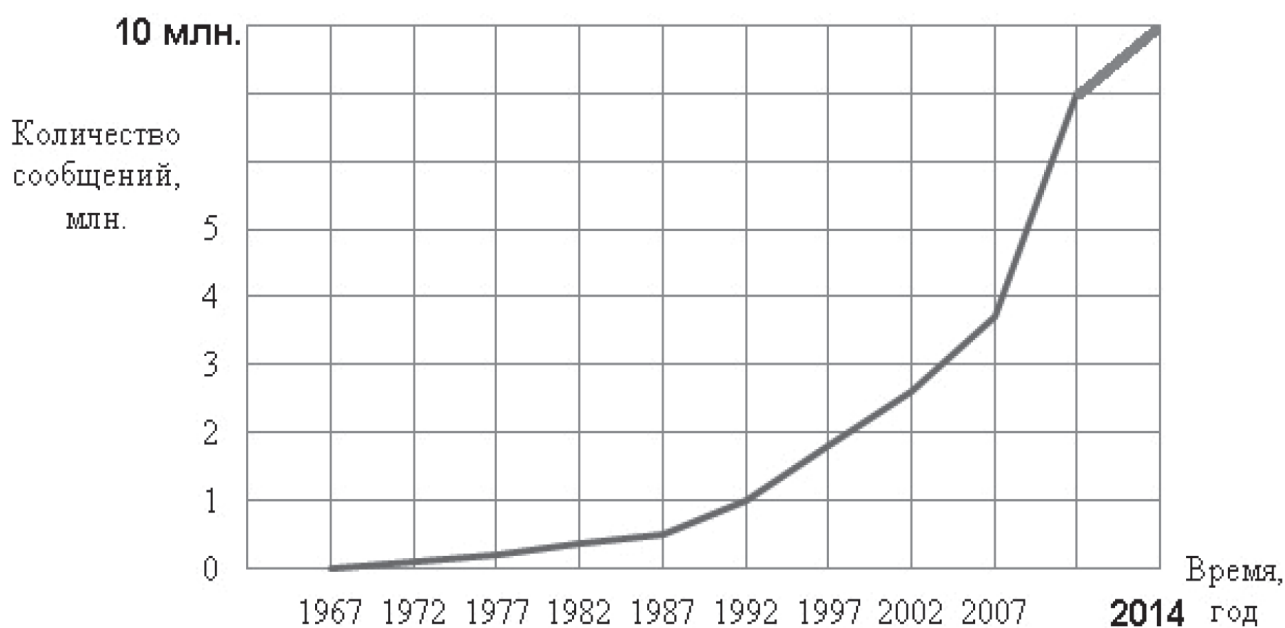


Рис. 1. Количество сообщений о нежелательных реакциях, поступивших в базу данных «VigiBase»

Согласно полученным данным, рост количества сообщений о случаях НР на ЛС с 1967 г. носил «пологий» характер, постепенно увеличиваясь до середины восьмидесятых годов, после чего начался скачкообразный рост с 0,5 млн. сообщений в 1987 г. до 8 млн. к концу 2012 г., и до 10 млн. к концу 2014 г.

Резкое увеличение поступления сообщений можно связать с появле-

нием на рынке большого количества новых высокоактивных ЛС, расширением рынка вследствие глобализации, однако, основной причиной принято считать появление и распространение Интернет-технологий передачи информации [1].

Страны, из которых в базу данных «VigiBase» поступили сообщения о нежелательных реакциях на ЛС, представлены на рисунке 2.

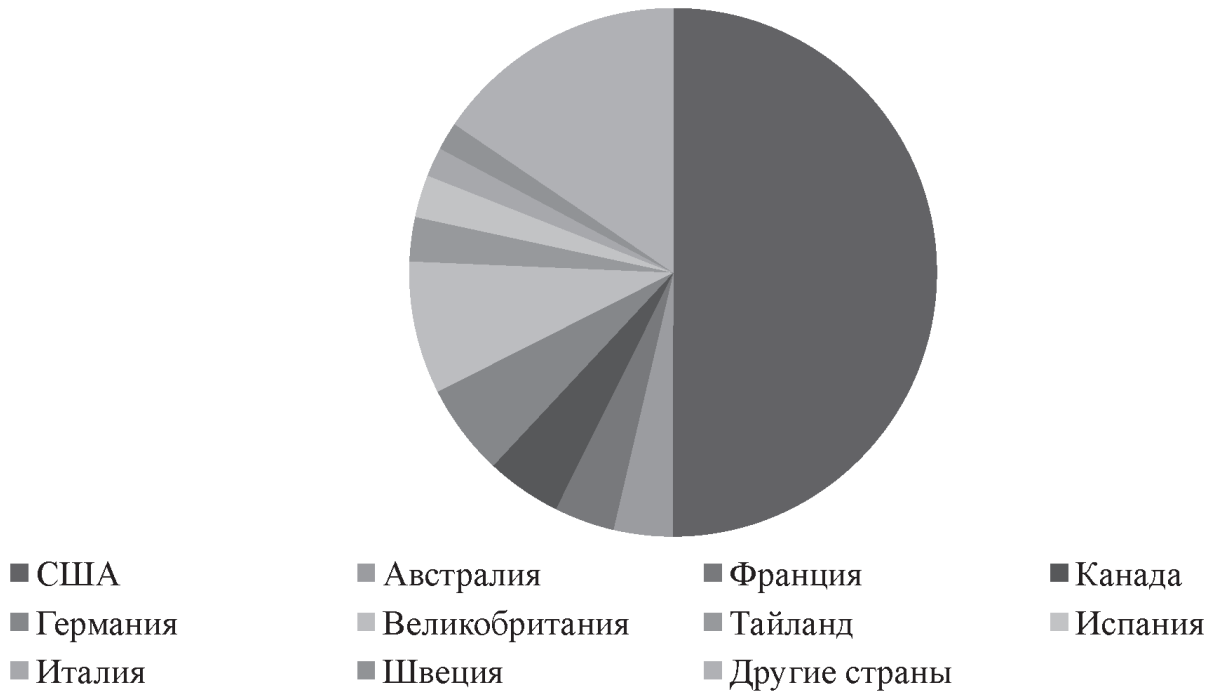


Рис. 2. Структура наполнения базы данных «VigiBase» спонтанными сообщениями по странам-отправителям по состоянию на 2012 г.

На рисунке 2 показано, что наибольшее количество спонтанных сообщений, было направлено в «VigiBase» из США, Великобритании и Германии, что объясняется высоким уровнем контроля исполнения законодательства [1] и большим количеством данных о безопасности, которые собираются и анализируются в этих странах.

Так, уровень репортирования о НР, например, в США в 2012 г. составил 2500 спонтанных сообщений на 1 млн. населения, что в 25 раз превышает уровень, рекомендованный ВОЗ (100 сообщений на 1 млн. населения в год).

В странах с наибольшими бюджетами средняя частота отправки сообщений в «VigiBase» составила от 3 до 613 сообщений на миллион граждан в год, тогда как в странах с низкими – от 0 до 21 [2].

Дальнейших анализ «VigiBase» показал, что количество сообщений о развитии серьезных НР на ЛС соста-

вило 16% от общего количества зарегистрированных сообщений.

Структура спонтанных сообщений о НР, была неоднородна и зависела от степени развитости экономики страны, что обусловило различную структуру потребления ЛС.

В наибольшем количестве сообщений, поступивших из стран с высоким уровнем доходов населения, была представлена информация развития НР на противоопухолевые ЛС, и препараты, влияющие на иммунную систему, в то время как в сообщениях, присланных из стран с низким уровнем доходов населения преимущественно репортировалось об осложнениях, вызванных применением противомикробных средств.

Анализ функционирования системы мониторинга безопасности ЛС Швейцарии проводили на основании исследования сведений о НР, зарегистрированных в национальной базе данных этой страны с 2008 по 2011 г. (рис. 3).

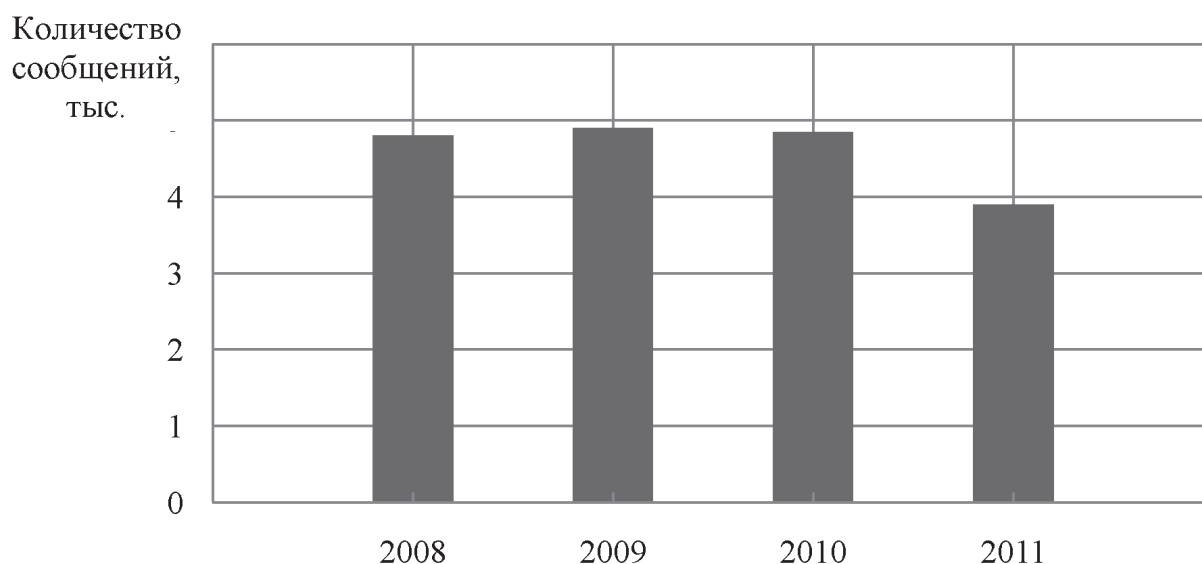


Рис. 3. Общее количество сообщений о развитии НР на ЛС, поступившие в национальную базу данных Швейцарии за 2008–2011 гг.

На рисунке 3 показано, что ежегодно в национальной базе данных НР Швейцарии регистрировалось приблизительно 4500 спонтанных сообщений с незначительным снижением количества их поступления в 2011 г.

Можно констатировать, что, средний уровень репортирования о НР в Швейцарии составил около 628 сообщений на 1 млн. населения, что почти в 6,3 раза превышает уровень, рекомендованный ВОЗ. Наибольшее количество сообщений (около 55%) было

получено от региональных центров мониторинга безопасности ЛС, а оставшиеся 45% – от фармацевтических компаний.

Количество спонтанных сообщений о развитии серьезных НР на ЛС составило 36% от общего количества поступивших сообщений.

Структура серьезных НР на ЛС, зарегистрированных в национальной базе данных Швейцарии за исследуемый период представлена в таблице 1.

Таблица 1. Структура серьезных НР на ЛС, зарегистрированных в национальной базе данных Швейцарии за 2008–2011 гг.

Критерий	Количество
Смерть	5,3%;
Угроза жизни	3,4%;
Госпитализация	33%
Стойкая утрата трудоспособности	2,3%;
Врожденные аномалии	0,3%;
Прочие медицински значимые события	49%.

В наибольшем количестве сообщений НР развивались вследствие применения следующих групп ЛС:

- анальгетики и антипиретики;
- психотропные ЛС;

- противозепилептические средства.

В структуре осложнений лекарственной терапии преобладали общие расстройства, нарушения со стороны центральной и периферической нерв-

ных систем, а также кожные реакции. В 53% случаев осложнения фармакотерапии возникали у женщин.

Работу системы мониторинга безопасности ЛС США оценивали на основании анализа открытых данных о

НР, зарегистрированных в национальной базе данных с 2004 по 2012 годы. Общее количество спонтанных сообщений полученных от заявителей за исследуемый период представлено на рисунке 4.

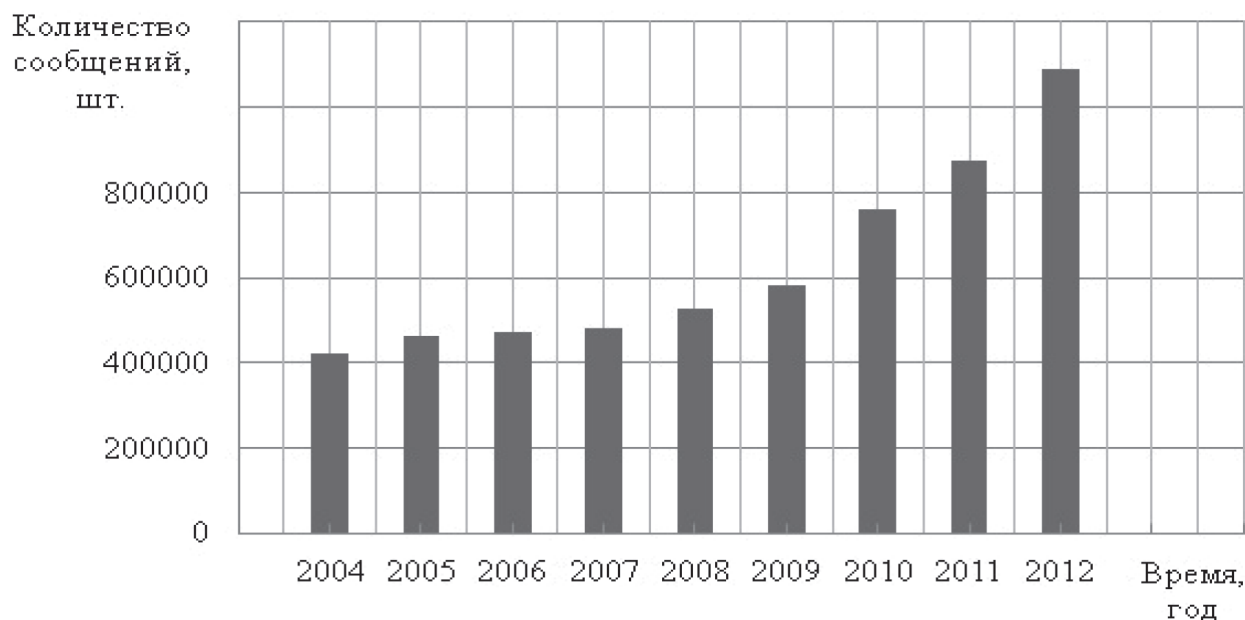


Рис. 4. Общее количество сообщений о развитии НР на ЛС, поступившие в национальную базу данных США за 2004–2012 гг.

На рисунке изображено стабильное увеличение поступления сообщений о НР на ЛС в течение всего исследуемого периода. Средний уровень репортирования о случаях нежелательных реакций на лекарственные средства, составил приблизительно 2500 сообщений на 1 млн. населения, что в 25 раз превышает минимальный уровень, рекомендуемый ВОЗ и в настоящее время является лучшим в мире.

Наибольшее количество данных, в отличие от Российской Федерации или Швейцарии, было получено от фармацевтических компаний (более 51%).

Информация, представленная в спонтанных сообщениях, зарегистрированных в национальной базе данных США о ЛС, ставших причиной развития НР, гендерном и возрастном составе пациентов в открытых источниках отсутствует.

Научный анализ информации о мониторинге безопасности ЛС, проводимом в Республике Казахстан, проводили с использованием информации о НР, которая была получена национальным регуляторным органом Казахстана с 2005 по 2012 годы (рис. 5).

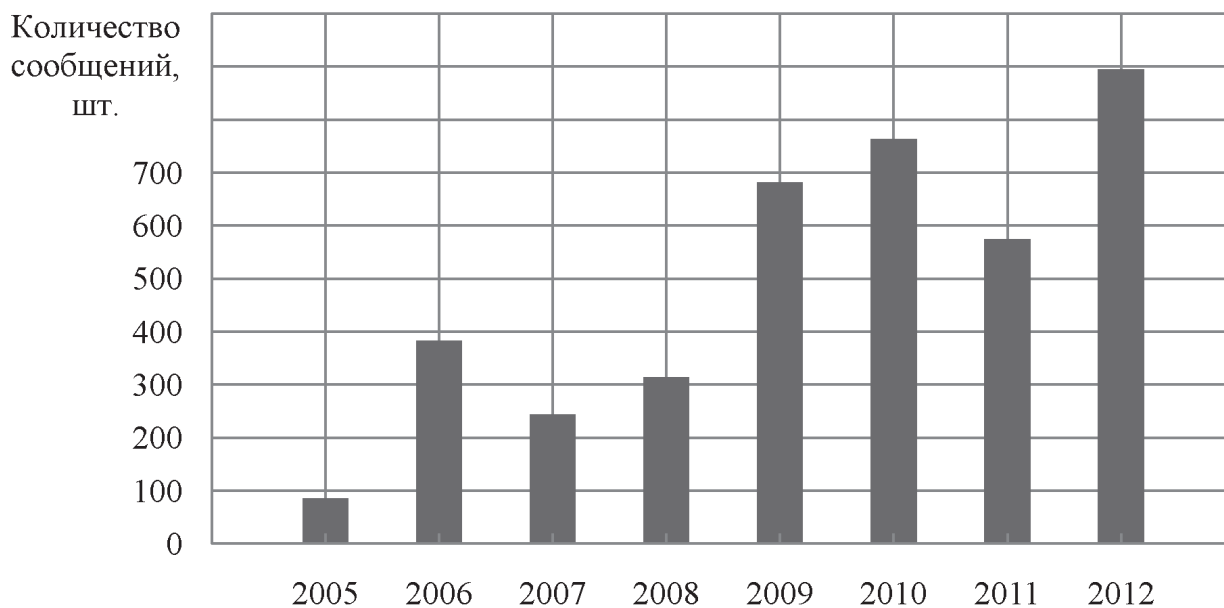


Рис. 5. Общее количество сообщений о развитии НР на ЛС, поступивших в национальную базу данных Республики Казахстан

На рисунке 5 показан нестабильный рост общего количества сообщений о случаях НР, поступивших в национальную базу данных, так как в 2007 и 2011 годах наблюдалось снижение количества поступающих сообщений, причина которого неизвестна.

Средний уровень репортирования составил 53 сообщения на 1 млн. населения Республики Казахстан, что почти в 2 раза ниже минимального уровня, рекомендуемого ВОЗ. Информация, представленная в спонтанных сообщениях, зарегистрированных в национальной базе данных Республики Казахстан о ЛС, ставших причиной развития НР, гендерном и возрастном составе пациентов в открытых источниках отсутствует.

Результаты анализа количества спонтанных сообщений, зарегистри-

рованных в Российской Федеральной базе данных показали, что к 2014 году количество спонтанных сообщений о случаях нежелательных реакций на лекарственные средства в России достигло минимального уровня рекомендуемого ВОЗ для национальных систем фармаконадзора (не менее 100 сообщений на 1 млн. населения страны [3]).

Таким образом, сравнительная оценка данных мониторинга безопасности ЛС, проводимого ВОЗ, международными организациями и другими странами, показал, что в Российской Федерации средний уровень репортирования о НР ниже уровня, рекомендованного ВОЗ и стран с наиболее эффективной системой фармаконадзора, такими как, США или Швейцария, но выше, чем в Республике Казахстан.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сотрудничающий центр ВОЗ по мониторингу лекарственных средств: [сайт]. URL: <http://www.who-umc.org> (дата обращения 22.12.14).
2. Global patterns of adverse drug reactions over a decade: analyses of spontaneous reports to VigiBase™ / L. Aagaard, J. Strandell, L. Melskens [et al.] // Drug Saf. 2012. V. 35. P. 1171–1182.

REFERENCES

1. WHO Collaborating Centre for Drug Monitoring. URL: <http://www.who-umc.org> (cited 2014 Dec 22) (in Russian).
2. Global patterns of adverse drug reactions over a decade: analyses of spontaneous reports to VigiBase™ / L. Aagaard, J. Strandell, L. Melskens [et al.] // Drug Saf. 2012. V. 35. P. 1171–1182.

3. Гармонизация информации о выявленных в России нежелательных побочных реакциях с результатами мониторинга безопасности лекарств, проводимого ВОЗ и другими международными организациями: отчет о НИР (промежуточ.) / ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России; рук. Миронов А.Н.; исполн.: Романов Б.К. [и др.]. М., 2013. 189 с. № ГР 01201275291. Инв. № DC 643 980.
3. Harmonization of information on identified in Russia unwanted side reactions with the results of monitoring drug safety, conducted by WHO and other international organizations: research report (intermediate) / FSBI "SCEEMP" of Ministry of Health of the Russian Federation; Mironov A.N.; Romanov B.K. [et al.]. M., 2013. 189 p. SR № 01201275291. Inv. № DC 643 980 (in Russian).

ОБ АВТОРАХ:

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

Переверзев Антон Павлович. Начальник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.
Романов Борис Константинович. Директор Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Romanov@expmed.ru

Статья поступила 25.12.2014 г.

AUTHORS:

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

Pereverzev AP. Head of Department of Science and Methodology of Center of Expertise of Drug Safety. Candidate of Medical Sciences.
Romanov BK. Director of Center of Expertise of Drug Safety. Doctor of Medical Sciences.

Принята к печати 30.12.2014 г.

АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Рекомендации зарубежных регуляторных органов

При анализе рекомендаций российских и зарубежных регуляторных органов об ограничении обращения лекарственных средств или о необходимости внесения изменений в инструкции по их медицинскому применению в связи с изменением оценки профиля безопасности, сотрудниками ЦЭБЛС ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России за декабрь 2014 – январь 2015 г. было выявлено 14 административных решений зарубежных регуляторных органов, содержащих информацию о следующих ЛС, зарегистрированных в России.

Данная информация носит справочный характер.

Бупропион. В августе 2014 года регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении инструкции по медицинскому применению ЛС, содержащих Бупропион информацией о риске развития осложнения фармакотерапии со стороны органа зрения (повышенный риск развития закрытоугольной глаукомы). Источник: <http://www.fda.gov>.

Вальпроевая кислота. В августе 2014 года регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении инструкции по медицинскому применению ЛС, содержащих вальпроевую кислоту (в форме кишечнорастворимых капсул) информацией о риске развития осложнений со стороны костно-мышечной системы, таких как переломы, остеопения, остеопороз. Источник: <http://www.fda.gov>.

Интерферон-бета. В октябре 2014 г. регуляторный орган Великобритании (MHRA) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих интерферон- β информацией о риске развития осложнения фармакотерапии со стороны мочеполовой системы, такой как нефротический синдром различного генеза (фокальный сегментарный гломерулосклероз, мембранопролиферативный гломерулонефрит, болезнь минимальных изменений, мембранозная гломеруллопатия). При этом имеются данные о том, что возникновение данного патологического состояния может отмечаться спустя недели и годы от нача-

ла терапии интерфероном-бета. Источник: <http://www.mhra.gov.uk>.

Аглюкозидаза альфа. В сентябре 2014 года регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении инструкции по медицинскому применению ЛС, содержащих аглюкозидазу альфа информацией о риске развития осложнений фармакотерапии, таких как: анафилактический шок, острая сердечно-сосудистая недостаточность, возможно связанная с перегрузкой жидкостью у пациентов с начальной стадией болезни Помпе и уже существующей гипертрофической кардиомиопатией, гриппоподобное заболевание или комбинация соответствующих симптомов (озноб, гипертермия, миалгия, артралгия и усталость), сохраняющихся в течение 1-3 дней после инъекции ЛС, гиперпаратиреозидизм, некротические поражения кожи. Источник: <http://www.fda.gov>.

Палонсетрон и Ондансетрон. В сентябре 2014 г. регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих палонсетрон и ондансетрон информацией о риске развития серотонинового синдрома (включая изменение психического состояния, вегетативную дисфункцию и нарушения со стороны нервной и мышечной систем), как и при использовании других антагонистов 5-НТЗ-рецепторов в комбинации с другими серотонинергическими препаратами. Специалистам здравоохране-

ния рекомендуется регулярно контролировать психическое состояние пациентов. Источник: <http://www.fda.gov>.

Варениклин. В сентябре 2014 г. регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих варениклин информацией о риске развития осложнения фармакотерапии, такого как судороги. Некоторые пациенты не имели судорог в анамнезе, в то время как другие имели судороги ранее, но на момент терапии варениклином их сопутствующие заболевания хорошо контролировались. В большинстве случаев судороги возникали в течение первого месяца терапии данным ЛС. Кроме того сообщается, что варениклин повышает опьяняющий эффект алкоголя. Описаны случаи необычного или агрессивного поведения, часто сопровождающиеся амнезией. Специалистам здравоохранения рекомендуются информировать пациентов о необходимости ограничения приема алкоголя. Источник: <http://www.fda.gov>.

Доцетаксел. В сентябре 2014 года регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих доцетаксел информацией о риске развития осложнений фармакотерапии со стороны органа зрения (цистойдный макулярный отек), а также изменений метаболизма, сопровождающихся гипонатриемией. При назначении лекарственной терапии доцетакселом пациентам с ослабленным зрением рекомендуется проведение полного офтальмологического обследования. Источник: <http://www.fda.gov>.

Биматопрост. В сентябре 2014 года регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих биматопрост информацией о риске развития осложнений фармакотерапии (отек век, гиперчувствительность (местные аллергические реакции), увеличение слезотечения и мадароз), головная боль; изменения в периорбитальной

области; возникновение воспаления внутри глаза или ухудшение течения имеющегося воспалительного процесса. Источник: <http://www.fda.gov>.

Мемантин. В сентябре 2014 года регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих мемантин информацией о риске развития осложнений фармакотерапии, таких как: агранулоцитоз, лейкопения (включая нейтропению), панцитопения, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гепатит, острая почечная недостаточность, синдром Стивенса-Джонсона. Источник: <http://www.fda.gov>.

Эстрадиол. В сентябре 2014 года регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих эстрадиол в трансдермальных терапевтических системах информацией о риске развития осложнений фармакотерапии, таких как: сердцебиение, нестабильная стенокардия, кровоизлияния, парестезии, эмоциональные расстройства, раздражение и нервозность, одышка, недомогание, усталость и парестезии в области рта. Источник: <http://www.fda.gov>.

Клозапин. В сентябре 2014 года регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих клозапин информацией о риске развития следующих осложнений фармакотерапии: колит, отек Квинке, лейкоцитокластический васкулит, рабдомиолиз, системная красная волчанка. Источник: <http://www.fda.gov>.

Эртапенем. В сентябре 2014 года регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих эртапенем информацией о риске развития следующего осложнения фармакотерапии: изменение цвета зубов (teeth staining). Источник: <http://www.fda.gov>.

Флуконазол. В октябре 2014 г. регуляторный орган США (FDA) при-

нял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих флуконазол информацией о возможном лекарственном взаимодействии с блокаторами кальциевых каналов. Некоторые антагонисты кальция (нифедипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) метаболизируются СУРЗА4. Флуконазол может увеличивать системное воздействие антагонистов кальция. Специалистам здравоохранения рекомендуется своевременно контролировать возможные НР. Источник: <http://www.fda.gov>.

Рабепразол. В октябре 2014 года регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих рабепразол информацией об изменении категории риска для беременных с В на С. В исследованиях на животных выявлены побочные реакции у плода, но не проводилось контролируемых исследований на женщинах. Данное ЛС может назначаться только при условии, что потенциальная польза превышает риск для плода. Источник: <http://www.fda.gov>.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

Правила оформления статей

Журнал «Безопасность и риск фармакотерапии» публикует статьи, посвященные современным проблемам безопасности лекарственных средств для медицинского применения.

Текст статьи должен быть представлен в редакцию в распечатанном виде с подписями авторов и на электронном носителе или по электронной почте, набранным в текстовом редакторе Word для Windows в формате *.doc или *.docx без архивации. Название файла – фамилия первого автора.

Все статьи, присланные по электронной почте, должны быть продублированы письмом. На первой странице указываются: название работы, фамилии и инициалы авторов, название учреждения (полностью) в котором выполнена работа, город. Далее размещается резюме статьи (не более 100 слов) и ключевые слова (не более 5 слов); на английском языке следует представить: название статьи, фамилии и инициалы авторов, название учреждения (полностью) в котором выполнена работа, город, резюме статьи, ключевые слова.

Описание результатов оригинальных исследований должно быть структурировано по разделам: цель и задачи исследования, материалы и методы, результаты и обсуждение, выводы. Все сокращения и аббревиатуры, использованные в тексте статьи, должны быть расшифрованы (либо при первом употреблении в тексте статьи в скобках, либо в конце статьи в списке сокращений). Расшифровка сокращений и аббревиатур должна быть представлена на языке оригинала и на русском языке. Следует избегать большого количества сокращений и аббревиатур. Все имена собственные в обязательном порядке проверяются автором в соответствии со справочными изданиями (атласы, биографические справочники, энциклопедии).

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

Редакция не несет ответственности за искаженное воспроизведение имен собственных по вине автора.

Правила набора. Интервал между словами должен быть строго один пробел, перенос слов не делать. Рекомендуемый объем статьи, включая таблицы, литературу и резюме – не более 18000 знаков (до 10 страниц текста формата А4 с полями по 2 см шрифтом Times New Roman 12 кеглем через один интервал, без отступа первой строки и без табуляции). Название статьи, фамилии и инициалы авторов, названия разделов набираются прописными буквами полужирным шрифтом. При обозначении единиц измерения должна использоваться система единиц СИ. Названия лекарственных средств следует писать со строчной буквы на русском языке с обязательным указанием международного непатентованного наименования, а при его отсутствии – группировочного или химического названия. Торговые названия препаратов не указываются. Числовые данные писать цифрами. В десятичных дробях использовать запятые. Сокращать: год – г., годы – гг. Математические и химические формулы должны быть написаны четко, с указанием на полях букв алфавита (русский, латинский, греческий), а так-

же прописных и строчных букв, показателей степени, индексов. К статье может быть приложено минимальное количество таблиц и рисунков для лучшего восприятия текста. Все таблицы и рисунки должны иметь номер и название, текст статьи должен содержать ссылку на них. Рисунки выполняются в графическом редакторе CorelDRAW для Windows в формате *.cdr (СМУК одноцвет С=0, М=0, Y=0, Key=100, один слой, разрешение 300 ppt, все шрифты и объекты в кривых, размер до 1 Мб) и представляются в формате *.jpg.

К статье необходимо приложить два списка всей цитируемой литературы – на русском языке, и на английском языке, оформленных в соответствии с действующим ГОСТ Р 7.0.5-2008, и требованиями к библиографии по Ванкуверскому стилю, соответственно. В тексте статьи следует указывать номер ссылки в квадратных скобках цифрами в соответствии с пристатейным затекстовым списком литературы. Ссылки нумеруются в порядке цитирования.

Статьи с пометкой «для публикации в журнале «Безопасность и риск фармакотерапии» следует направлять по адресу: 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Тел. +7 495 214-62-34, E-mail: Romanov@expmed.ru

Примечание: предоставление статьи для публикации подразумевает согласие автора(ов) с данными правилами.

№ 1 (6)
 Январь – Март 2015
Безопасность и риск фармакотерапии
 Научно-практический журнал
 Министерство здравоохранения
 Российской Федерации
 Федеральное государственное
 бюджетное учреждение
 «Научный центр экспертизы
 средств медицинского применения»

Главный редактор
 Лепяхин В.К.
Заместитель главного редактора
 Романов Б.К.
Ответственный секретарь
 Аляутдин Р.Н.

Редакционная коллегия:
 Журавлева Е.О.
 Затолочина К.Э.
 Казаков А.С.
 Колесникова Е.Ю.
 Переверзев А.П.
 Торопова И.А.
 Снегирева И.И.

Международный редакционный совет:
 Астахова А.В. (Россия)
 Бунятян Н.Д. (Россия)
 Исмаил Н.М. (Малайзия)
 Меркулов В.А. (Россия)
 Миронов А.Н. (Россия)
 Муравьев Ю.В. (Россия)
 Немировский А. (США)
 Сеткина С.Б. (Республика Беларусь)

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

Адрес: 127051, г. Москва,
 Петровский бульвар, д. 8.
 Тел.: +7 (495) 214-62-34
 Факс: +7(499) 190-49-53
 E-mail: Romanov@expmed.ru
<http://www.regmed.ru/bulletin.aspx>

Дизайн, верстка:
 ООО «ПОЛИГРАФ-ПЛИУС»
 125438, г. Москва,
 ул. Автомоторная, дом 7, офис 312
 тел.: +7 (499) 408-01-16
 E-mail: rostest-iv@inbox.ru,
www.poligraf-plus.ru

Подписано в печать 17.02.2015
 Тираж 200 экз.

№ 1 (6)
 January–March 2015
Safety and Risk of Pharmacotherapy
 Research and practice journal
 Ministry of Health of the Russian
 Federation
 Federal State
 Budgetary Institution
 «Scientific Centre for Expert Evaluation
 of Medicinal Products»

Editor in Chief
 Lepakhin V.K.
Deputy Chief Editor
 Romanov B.K.
Executive Editor
 Alyautdin R.N.

Editorial staff:
 Zhuravleva E.O.
 Zatolochina K.E.
 Kazakov A.S.
 Kolesnikova E.J.
 Pereverzev A.P.
 Toropova I.A.
 Snegireva I.I.

International editorial Board:
 Astakhova A.V. (Russia)
 Bunyatyan N.D. (Russia)
 Nafeeza Mohd Ismail (Malaysia)
 Merkulov V.A. (Russia)
 Mironov A.N. (Russia)
 Muravyov Y.V. (Russia)
 Alexander Nemirovsky (USA)
 Setkina S.B. (Republic of Belarus)

Mass media registration certificate:
 PI № FS77-54707 dated 17 July 2013

Address: 127051, Moscow,
 Petrovsky boulevard 8
 Tel.: +7 (495) 214-62-34
 Fax: +7(499) 190-49-53
 E-mail: Romanov@expmed.ru
<http://www.regmed.ru/bulletin.aspx>

Design, layout:
 «POLIGRAF-PLUS ООО»
 (Limited Liability Company)
 7-312, Avtomotornaya st.,
 Moscow, 125438
 phone: +7 (499) 408-01-16
 E-mail: rostest-iv@inbox.ru,
www.poligraf-plus.ru

Passed for printing 17.02.2015
 Circulation of 200 copies



**БЕЗОПАСНОСТЬ
И РИСК
ФАРМАКОТЕРАПИИ**

1
2015

ISSN 2312-7821

