

А.В. МАТВЕЕВ^{1, 2}, к.м.н., А.Е. КРАШЕНИННИКОВ¹, к.фарм.н., Е.А. ЕГОРОВА², к.фарм.н.

¹ Автономная некоммерческая организация «Национальный научный центр фармаконадзора», г. Москва, Россия

² Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

10.21518/1561-5936-2018-7-8-60-64

Непрерывный мониторинг электронных ресурсов

В РАБОТЕ УПОЛНОМОЧЕННОГО ЛИЦА ПО ФАРМАКОНАДЗОРУ

Осуществление регулярного мониторинга безопасности лекарственных препаратов (ЛП) является одним из требований Правил надлежащей практики фармаконадзора (Good Pharmacovigilance Practices, GVP), предъявляемых к держателям регистрационных удостоверений. Поиск и изучение производителями фармпродукции информации о нежелательных реакциях (НР) ЛП позволяют постоянно обновлять базу данных НР, выявлять изменения соотношения «польза – риск» при использовании ЛП и проводить качественную оценку профиля безопасности. В статье представлены электронные ресурсы (сайты регуляторных агентств, сайты реестров и метареестров клинических исследований, агрегаторы научной информации, сайты профессиональных сообществ, форумов и др.), необходимые для проведения полноценного поиска информации о НР ЛП уполномоченным лицом по фармаконадзору.

Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза устанавливают определенные требования к организации

фармаконадзора держателями регистрационных удостоверений (ДРУ), в частности, они предусматривают осуществление регулярного

Ключевые слова:

нежелательные реакции, лекарственные препараты, электронные ресурсы, база данных

мониторинга сведений по безопасности лекарственных препаратов (ЛП) [1]. Основными источниками информации об изменении профиля безопасности ЛП являются пациенты/потребители ЛП, медицинские и фармацевтические работники, отчеты регистрационных и пострегистрационных клинических исследований, а также обзоры литературы и информационные базы данных. Поиск информации о НР ЛП в медицинской научной литературе, на сайтах регуляторных агентств, в специализированных электронных научных базах данных и на информационных ресурсах фармаконадзора позволяет ДРУ проводить эффективный мониторинг НР, своевременно выявлять изменения соотношения «польза – риск» и проводить качественную оценку профиля безопасности ЛП [2]. Требованиями Надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС устанавливается периодичность проведения поиска новых данных о НР ЛП [1]. Так, систематический обзор литературы должен проводиться ДРУ не реже одного раза в неделю. С целью обеспечения полноты сбора данных о НР регулярный анализ литературы может осуществляться

SUMMARY

Keywords: adverse reactions, medicinal products, electronic resources, database

The regular monitoring of medicinal product (MP) safety is one of the requirements of the Good Pharmacovigilance Practices (GVP) for marketing authorization holders. The search and study of information about adverse reactions (AR) of medicinal products by pharmaceutical manufacturers allow us to constantly update the AR database, identify changes in the “benefit-risk” ratio when using MPs, and conduct the qualitative assessment of the safety profile.

The article presents electronic resources (websites of regulatory agencies, websites of registers and meta-registers of controlled trials, scientific information aggregators, professional community websites, forums, etc.) that are required to conduct a full-featured search for information on AR by the qualified person responsible for pharmacovigilance.

A.V. MATVEEV^{1,2}, PhD in medicine, A.E. KRASHENINNIKOV 1, PhD in pharmacology, E.A. EGOROVA 2, PhD in pharmacology

¹ National Scientific Center of Pharmacovigilance, Autonomous Non-Commercial Organization, Moscow, Russia

² Georgievsky Medical Academy of Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russia

ON-LINE MONITORING OF ELECTRONIC RESOURCES IN THE ACTIVITIES OF THE QUALIFIED PERSON RESPONSIBLE FOR PHARMACOVIGILANCE

уполномоченным лицом в виде мониторинга научных публикаций, данных регуляторных агентств, информационных баз данных, местных медицинских изданий, монографий, материалов конференций и других ресурсов.

Согласно требованиям GVP ЕАЭС, ДРУ обязан репортировать о НР, выявленной в результате скрининга литературы, регулятору. Отсчет времени для соблюдения требований законодательства о сроках подачи информации о НР начинается с момента осведомленности ДРУ о публикации, содержащей информацию для валидирования сообщения. Необходимо понимать, что при наличии в одной публикации информации о нескольких ЛП, способных вызвать НР, данный случай может быть рассмотрен только тогда, когда авторы публикации определяют причинно-следственную связь между приемом ЛП и возникшей НР по меньшей мере как возможную.

Использование при проведении скрининга многочисленных электронных научных и других источников информации позволяет обеспечить полноту данных о НР ЛП.

Распределение всех электронных ресурсов в зависимости от источника можно представить следующим образом: сайты регуляторных агентств, сайты реестров и метареестров клинических исследований, агрегаторы научной информации и немедицинские источники (форумы пациентов, социальные сети).

Информативными источниками данных о НР ЛП являются сайты регуляторных агентств (РА), на которых информация по безопасности ЛП регулярно обновляется. В перечень мониторируемых источников важно включить сайты стран «строгих регуляторных агентств» (stringent regulatory authorities) [3]. Таковыми странами являются члены Международной конференции по гармонизации (ICH), наблюдатели ICH и члены Европейской организации свободной торговли (EFTA). Также к категории строгих регуляторных агентств относятся агентства, ассоциированные с членами ICH посредством официального договора о взаимном признании. Значимую информацию о НР ЛП можно найти на сайтах РА Новой Зеландии, Саудовской Аравии, Малайзии

и других стран, представленных в *таблице 1*.

Ценная информация о НР ЛП содержится в данных, представленных на сайтах реестров клинических исследований и метареестров клинических испытаний [4]. К таким источникам относятся, например, ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>), ISRCTN (<http://www.isrctn.com/>), DRKS (<https://www.drks.de/>), Реестр ВОЗ (<http://apps.who.int/trialsearch/>), Государственный реестр лекарственных средств (<https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>).

Кроме того, большое количество сведений о НР ЛП содержится на сайтах агрегаторов научной информации. Современная редакция Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС указывает на «широко используемые справочные базы данных» (Medline, Excerpta Medica или EMBASE). Однако их недостаточно для получения полноценных сведений о НР ЛП, требуются дополнительные электронные источники для расширения спектра поиска.

В рамках контент-анализа нами был проведен скрининг числа публикаций о НР трех случайным образом

ТАБЛИЦА 1 Интернет-ссылки на сайты регуляторных агентств

Строгие регуляторные агентства	Регуляторные агентства разных стран
<ul style="list-style-type: none"> • Страны ЕС (http://www.ema.europa.eu/ema/) • Япония (http://www.pmda.go.jp/english/) • США (www.fda.gov) • Канада (http://www.hc-sc.gc.ca/) • Швейцария (https://www.swissmedic.ch/) • Австралия (http://tga.gov.au/) • Норвегия (https://legemiddelverket.no/) • Исландия (https://www.ima.is/) • Лихтенштейн (http://www.llv.li/) 	<ul style="list-style-type: none"> • ВОЗ (http://www.who.int) • Российская Федерация (http://roszdravnadzor.ru) • Новая Зеландия (http://www.medsafe.govt.nz/index.asp) • Великобритания (https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency) • Южная Корея (http://www.mfds.go.kr/eng/) • Китай (http://eng.sfda.gov.cn/WS03/CL0758/) • Индия (http://www.cdsc.nic.in/forms/Default.aspx) • Франция (http://ansm.sante.fr/) • Республика Беларусь (http://www.rceth.by/ru/Safety/DrugSafety) • Казахстан (http://www.dari.kz/?lang=rus) • Украина (http://www.dec.gov.ua/) • Армения (http://www.pharm.am/index.php/ru/) • Азербайджан (http://www.pharma.az/) • Узбекистан (https://minzdrav.uz/) • Кыргызстан (http://www.med.kg/index.php/ru/) • Молдова (http://www.amed.md/ru) • Грузия (http://www.moh.gov.ge/en) • Малайзия (http://npra.moh.gov.my/)

таблица 2 Перечень форумов пациентов, медицинских и научных социальных сетей, используемых для поиска и сбора информации о НР ЛП

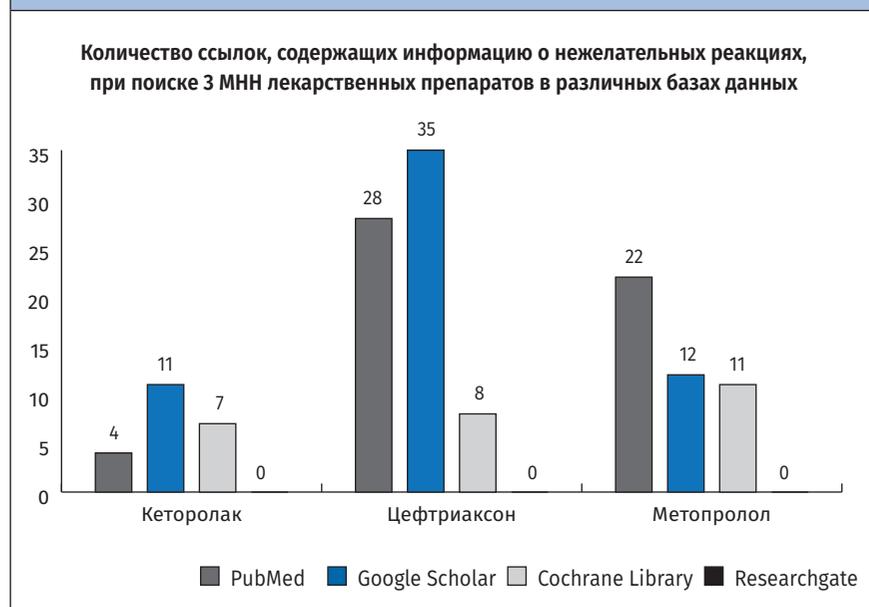
Форумы пациентов	Медицинские и научные социальные сети
Форум «Гепатит С» (https://hcv-forum.ru/)	Mendeley (https://www.mendeley.com/)
Форум для больных с панкреатитом (http://pankreatitu.info/forum/)	ResearchGate (https://www.researchgate.net/)
Форум о болезни Бехтерева (http://www.artritu.net.ru/forum/)	LinkedIn (https://www.linkedin.com/)
Форум «Шизофрения и я» (https://schizonet.ru/forum/)	Специализированные группы в общественных сетях (Facebook, «Одноклассники», «ВКонтакте»)
Форум пациентов «Рассеянный склероз» (http://www.pirogov-center.ru/newforum/)	
Форум «Все о глазах» (https://forum.vseoglazah.ru/)	
Диабет-форум (http://diabet-forum.ru/)	
Форум для людей с аутоиммунными заболеваниями (http://kronportal.ru/forum/index.php)	

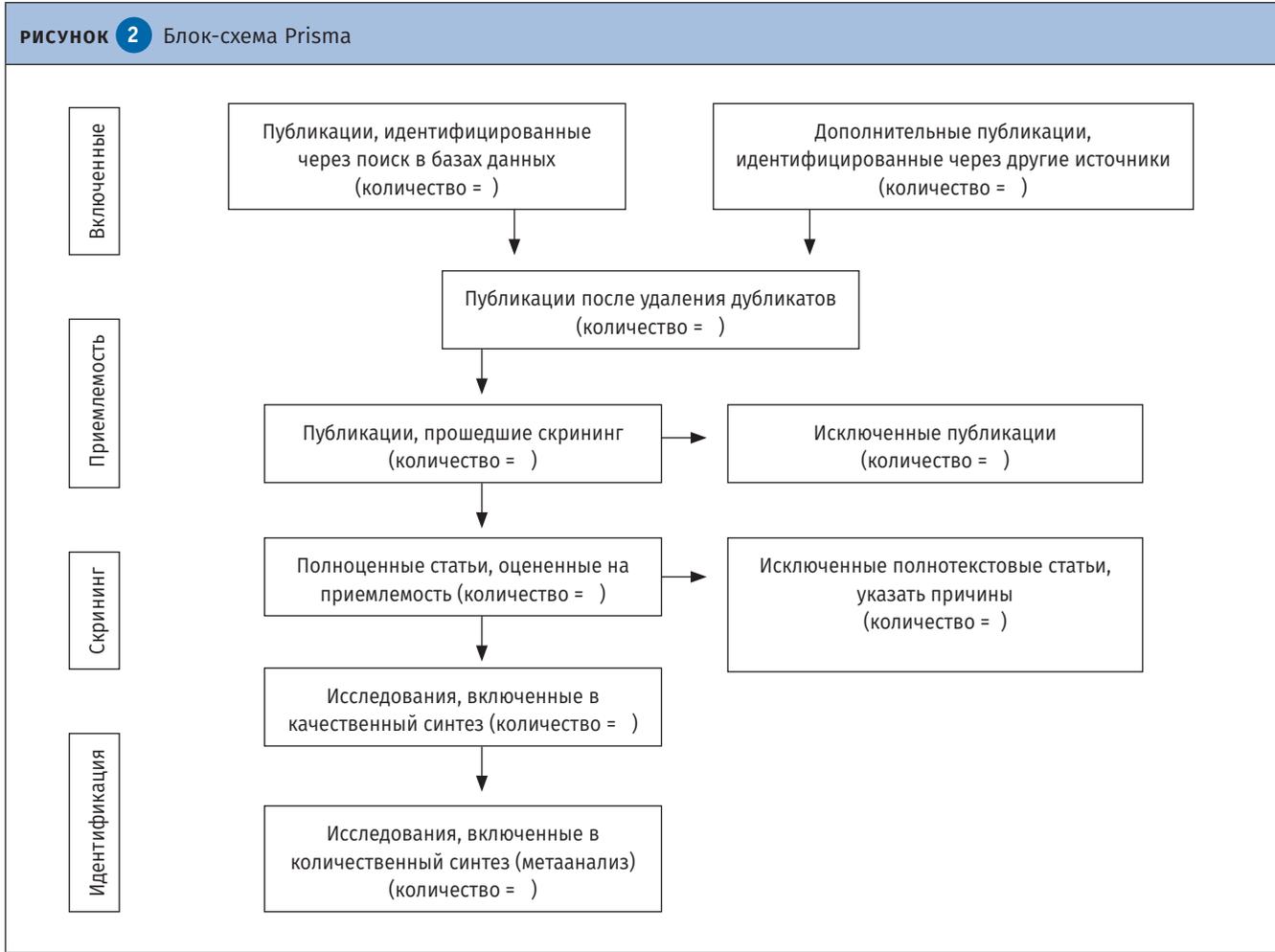
выбранных лекарственных средств по международным непатентованным наименованиям (кеторолак, метопролол, цефтриаксон). Анализ информации по безопасности ЛП проводился за 5-летний период с использованием широко известных научных баз данных (PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, Researchgate) (рис. 1). Результаты исследования показали, что наибольшее количество ссылок, содержащих информацию по безопасности метопролола, находилось в базе данных PubMed (22 ссылки, 49% от общего количества). Практически половина информации о НР цефтриаксона (47%, 35 ссылок) и кеторолака (46%, 11 ссылок) содержалась в базе данных Google Scholar. Результаты проведенного исследования позволяют считать данные электронные ресурсы значимыми для еженедельного мониторинга и для подготовки ПОБ ЛП. Кроме того, в качестве источников информации о НР ЛП могут быть использованы следующие электронные ресурсы: SCOPUS; SciELO; базы издательств: Wiley & Sons, ScienceDirect (Elsevier), SAGE, Springer, Mary Ann Liebert, Taylor & Francis, Bentham Science, BMC, HINDAWI, Directory of Open Access Journals (DOAJ); сайты отдельных журналов и серий (Frontiers, PLoS, др.); eLibrary; «КиберЛенинка»; база данных Центральной

научной медицинской библиотеки при МГМУ им. Сеченова, а также сайты отдельных журналов и серий («Анахарсис», «ГЭОТАР-МЕД», Consilium Medicum, «Медицина», РАН, «Медиа-Сфера», «Династия», «Морион» и др.). Дополнительными ресурсами для скрининга информации о НР ЛП могут служить сайты профессиональных сообществ, форумы пациентов, сайты производителей ЛП, социальные сети, например: IsoP (<http://isoponline.org>), ISPE ([pharmacoepi.org\), ISPOR \(<http://www.ispor.org>\), BPS \(<https://www.bps.ac.uk/>\), ESCMID \(<https://www.escmid.org>\), сайт Кокрановского сообщества \(<http://Cochrane.org>\) и другие, представленные в таблице 2 \[5\]. Информация, представленная на данных электронных ресурсах, может дополнить описание случаев о НР ЛП, полученных от специалистов здравоохранения.](http://</p>
</div>
<div data-bbox=)

Поиск и анализ данных о НР ЛП осуществляются также в рамках подготовки периодического отчета

РИСУНОК 1 Сравнительная диаграмма поиска информации о НР 3 МНН лекарственных препаратов в некоторых базах данных





по безопасности ЛП (ПОБ). Особенность состоит в том, что в данном случае анализ проводится за отчетный период и требует более продолжительного времени для подготовки [6, 7]. Поиск информации по безопасности лекарственных средств с использованием электронных ресурсов имеет ряд преимуществ, таких как простота, удобство, значительное число электронных баз данных для проведения мониторинга. Основными недостатками поиска данных по безопасности ЛП являются сложность определения достоверности информации, неудобство интерфейса и навигации по сайтам, возможность осуществления поиска информации о НР ЛП на некоторых сайтах регуляторных агентств только на национальном языке. В связи с этим мониторинг может занимать продолжительное время, а необходимость специального обучения

сотрудника владению алгоритмами работы с большим объемом информации может потребовать значительных ресурсов компании – производителя ЛП. Одним из алгоритмов работы с информацией о НР ЛП является использование блок-схемы Prisma [8]. Такая блок-схема отображает общее количество идентифицированных, включенных и исключенных записей, а также причины исключения. Это позволяет минимизировать временные затраты на сбор информации, провести критическую оценку процесса поиска и самой информации по безопасности ЛП, а также снизить риск ошибок в работе с данными о НР ЛП (рис. 2). Среди наиболее распространенных ошибок в подходах к поиску информации по безопасности ЛП с помощью электронных ресурсов можно выделить:

- ◆ отсутствие методологии поиска (списка ресурсов, ключевых слов, критериев включения/исключения, отсутствие понимания целей поиска);
- ◆ неправильное толкование терминов при переводе источников с иностранных языков и, соответственно, их дальнейшее использование;
- ◆ отсутствие ведения дневника и архива поиска, что делает возможным повторный поиск по ранее изученным источникам информации, а это ведет к дополнительным затратам времени и трудовых ресурсов;
- ◆ использование при анализе данных информации в виде резюме при игнорировании полнотекстовых источников данных;
- ◆ непонимание методов статистических вычислений и, соответственно, неправильная конечная интерпретация результатов исследований;
- ◆ непонимание методов медицинских оценок (опросников,

шкал и других специальных инструментов);

◆ игнорирование метаанализов и включение в результаты поиска низкокачественных и предвзятых обзоров;

◆ отсутствие навыка или недостаточная подготовка для работы с современными инструментами поиска и анализа информации (библиографические менеджеры, терминология MESH и др.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Систематический мониторинг ДРУ информации о НР ЛП является требованием, позволяющим выполнять регулярную оценку профиля безопасности ЛП.

Полнота сбора информации о НР ЛП напрямую зависит от спектра используемых источников. Все электронные источники информации можно условно разделить на следующие группы: сайты регуляторных агентств, сайты реестров и метареестров клинических исследований,

агрегаторы научной информации и немедицинские источники (форумы пациентов, социальные сети).

Мониторинг литературных данных – ресурсозатратный процесс, требующий наличия надлежащей квалификации у сотрудника

компании – производителя ЛП и технической возможности для предоставления ему доступа к достаточно-му количеству электронных ресурсов, включая платные базы данных.



ИСТОЧНИКИ

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. №87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза». Официальный сайт Евразийского экономического союза. URL: <http://www.eaeunion.org/> (дата обращения: 26.03.2018).
2. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Module VI (Rev 1) EMA/873138/2011 Rev 1. 2014. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2017/08/WC500232767.pdf.
3. Евроинтеграция в сфере обращения лекарственных средств. URL: <http://www.arteka.ua/article/294293>.
4. Медведев О.С. Фармакология и фармация в Интернете – поиск достоверной

информации. Ремедиум, 2007, 2: 6-10.

5. Lardon J, Abdellaoui R, Bellet F, Asfari H, Souvig-net J et al. Adverse Drug Reaction Identification and Extraction in Social Media: A Scoping Review. J Med Internet Res, 2015, 17(7): e171.

6. Sarker A, Ginn R, Nikfarjam A, O'Connor K, Smith K, Jayaraman S et al. Utilizing social media data for pharmacovigilance: A review. J Biomed Inform, 2015, 54: 202–212.

7. Затолочина К.Е., Снегирева И.И., Казаков А.С., Колесникова Е.Ю., Журавлева Е.О. и др. Современные подходы к сбору и репортированию информации о побочном действии лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии, 2017, 5 (1): 32–38.

8. PRISMA transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses. URL: <http://prismastatement.org/prismastatement/flowdiagram.aspx>.



**МЕДИЦИНСКИЙ
СОВЕТ**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



www.med-sovet.pro

- АРХИВ ЖУРНАЛА С УДОБНЫМ ПОИСКОМ
- НОВОСТНОЙ РАЗДЕЛ
- ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ТЕСТАМ И ЗАДАЧАМ

НАШИ ГРУППЫ В СОЦСЕТЯХ



Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Журнал индексируется службой «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ), размещен в Электронной научной библиотеке.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА



105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru