

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России)

Утверждено  
решением Ученого совета  
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России  
«31» октября 2023 г. (протокол № 5)

**Методические рекомендации  
«Управление рисками применения антимикробных (антибактериальных)  
препаратов»**

Москва 2023

## СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Ответственный исполнитель, Начальник Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р мед. наук, проф.	Р.Н. Аляутдин
Исполнители: Главный эксперт Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук,	Т.М. Букатина
Главный эксперт Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук	Е. В. Шубникова
Заместитель начальника научного отдела клинической фармакологии, Института исследований и разработок, д-р мед. наук, проф.	М.В. Журавлева
Ведущий аналитик научного отдела клинической фармакологии, Института исследований и разработок, канд. фарм. наук	Е.Ю. Демченкова
Ведущий научный сотрудник отдела научно- методического обеспечения экспертизы ЛС и интеллектуальной собственности, Института исследований и разработок, канд. фарм. наук	А.А. Таубэ
Старший аналитик научного отдела клинической фармакологии, Института исследований и разработок	В.А. Евтеев

## СОДЕРЖАНИЕ

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ .....	226
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	231
НОРМАТИВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ .....	233
ВВЕДЕНИЕ .....	234
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ .....	235
1 Основные понятия об антибиотиках .....	235
2 Безопасность применения антибактериальных препаратов.....	238
3 Система и процесс управление рисками в фармаконадзоре .....	243
4 Принципы экспертной оценки плана управления рисками .....	249
4.1 Обзорная информация по лекарственному препарату .....	252
4.2 Спецификация по безопасности лекарственного препарата .....	253
4.3 План по фармаконадзору .....	254
4.4 План пострегистрационных исследований эффективности лекарственного препарата .....	255
4.5 Меры минимизации рисков и оценка их эффективности .....	255
4.6 Результаты экспертной оценки плана управления рисками .....	258
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	259
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ .....	260

## ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящих методических рекомендациях приняты следующие термины и определения.

Антибиотики	–	это химические соединения биологического происхождения, оказывающие избирательное повреждающее (бактериостатическое) или губительное (бактерицидное) действие на микроорганизмы
Антибиотикорезистентность	–	феномен устойчивости штамма возбудителей инфекции к действию одного или нескольких антибактериальных препаратов, снижение чувствительности (устойчивость, невосприимчивость) культуры микроорганизмов к действию антибактериального вещества
Бактериостатическое действие	–	это задержка роста и размножения бактерий, вызванная действием неблагоприятных химических или физических факторов
Бактерицидное действие	–	способность лекарственных препаратов вызывать гибель микроорганизмов
Безопасность лекарственного препарата (соотношение «польза – риск»)	–	оценка положительных терапевтических эффектов лекарственного препарата по отношению к рискам, связанным с его применением (понятие риска включает любой риск, связанный с качеством, безопасностью или эффективностью лекарственного препарата по отношению к здоровью пациента или населения)
Важный идентифицированный риск	–	идентифицированный риск или потенциальный риск применения лекарственного препарата, которые могут оказать влияние на соотношение "польза - риск" или иметь последствия для общественного здоровья
Держатель владелец	или –	разработчик лекарственного средства, производитель лекарственных средств или иное юридическое лицо,



регистрационного удостоверения лекарственного препарата	обладающее правом владения регистрационным удостоверением, которые несут ответственность за качество, эффективность и безопасность лекарственного препарата
Клиническое исследование	– научное исследование с участием людей, которое проводится с целью оценки эффективности и безопасности нового лекарственного препарата или расширения показаний к применению уже известного лекарственного препарата
Лекарственный препарат	– лекарственное средство в виде лекарственной формы, вступающее в контакт с организмом человека
Мастер-файл системы фармаконадзора	– подробное описание системы фармаконадзора, применяемой держателем регистрационного удостоверения в отношении данных об одном или нескольких зарегистрированных лекарственных препаратах
Меры минимизации риска	– комплекс мероприятий, направленных на предотвращение или уменьшение вероятности возникновения нежелательных реакций, связанных с воздействием лекарственного препарата, либо на уменьшение степени тяжести или влияния нежелательных реакций на пациента в случае их развития
Надлежащая практика фармаконадзора	– руководство по осуществлению фармаконадзора в государствах-членах, требования которого распространяются на держателей регистрационных удостоверений и уполномоченные органы в сфере фармаконадзора
Нежелательная реакция	– непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, связанная с применением лекарственного препарата и предполагающая наличие взаимосвязи с применением подозреваемого лекарственного

		препарата
Нежелательное явление	–	любое неблагоприятное изменение в состоянии здоровья пациента или субъекта клинического исследования, произошедшее после применения лекарственного препарата, независимо от причинноследственной связи с его применением
Неинтервенционное исследование		клинические исследования, когда лекарственное средство назначается врачом обычным способом в соответствии с инструкцией к препарату и в которых исследователь собирает данные путём простого наблюдения событий в их естественном течении, не вмешиваясь в них активно
Общая характеристика лекарственного препарата	–	документ, утверждаемый уполномоченным органом государства-члена ЕАЭС, в соответствии с актами органов Союза, содержащий информацию для медицинских работников о безопасном и эффективном применении лекарственного препарата
Отсутствующая информация	–	недостаток сведений о безопасности или об особенностях применения лекарственного препарата у определенных групп пациентов, которые могут являться клинически значимыми
План управления рисками	–	подробное описание системы управления рисками
Пострегистрационное исследование безопасности	–	исследование, имеющее отношение к зарегистрированному лекарственному препарату, проведенное в целях определения характеристики или количественной оценки угрозы безопасности, подтверждения профиля безопасности лекарственного препарата или оценки эффективности мер по управлению рисками
Потенциальный риск	–	нежелательное последствие фармакотерапии, в отношении которого имеются основания для

		подозрений на наличие взаимосвязи с лекарственным препаратом, которая надлежащим образом не была подтверждена
Потребитель	–	пациент, лицо, осуществляющее уход за пациентом, взаимодействующее с ним, при этом не являющееся специалистом системы здравоохранения
Проблема безопасности	по –	важный идентифицированный риск, важный потенциальный риск или отсутствующая информация
Регистрация лекарственного препарата	–	процесс получения разрешения для медицинского применения лекарственного препарата на территориях одного или нескольких государств-членов ЕАЭС, осуществляемый в соответствии с настоящими Правилами
Резистентность микроорганизмов	–	способность микроорганизма переносить значительно большие концентрации препарата, чем остальные микроорганизмы данного штамма (вида), или развиваться при таких концентрациях, которые превышают достигаемые в макроорганизме при введении антибиотиков, сульфаниламидов и нитрофуранов в терапевтических дозах
Риски, связанные с применением лекарственного препарата	с –	риски, связанные с качеством, безопасностью или эффективностью лекарственного препарата по отношению к здоровью пациентов или населения или ведущие к нежелательному воздействию на окружающую среду
Система управления рисками	–	комплекс действий и мероприятий по фармаконадзору, направленных на выявление, характеристику, предотвращение или минимизацию рисков, связанных с лекарственными препаратами, включая оценку эффективности этих действий и мероприятий
Спонтанное	–	добровольная передача специалистом системы

сообщение  
(спонтанное  
извещение)

здравоохранения или потребителем уполномоченному органу в сфере фармаконадзора, держателю регистрационного удостоверения лекарственного препарата или другой уполномоченной организации данных, которые содержат описание одной или нескольких нежелательных реакций у пациента, принимавшего один или несколько лекарственных препаратов, и которые не были получены в ходе проведения клинического исследования или применения иного метода организованного сбора данных

Фармаконадзор

— вид научной и практической деятельности, направленный на выявление, оценку, понимание и предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных препаратов

## ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

В настоящих методических рекомендациях приняты следующие сокращения и определения.

ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВП	– внебольничная пневмония
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ДРУ	– держатель регистрационного удостоверения
ИМП	– инструкция по медицинскому применению
КИ	– клиническое(ие) исследование(ия)
ЛВ	– листок вкладыш
ЛП	– лекарственный препарат
НР	– нежелательная реакция
ОХЛП	– общая характеристика лекарственного препарата
ПРИБ	– пострегистрационное исследование безопасности
ПУР	– План управления рисками
РНК	– рибонуклеиновая кислота
ESBL/ESBLs	– extended-spectrum $\beta$ -lactamases (бета-лактамазы расширенного спектра)
Eudravigilance	– System for managing and analysing information on suspected adverse reactions to medicines which have been authorised or being studied in clinical trials in the European Economic Area (Система управления и анализа информации о подозреваемых побочных реакциях на лекарственные препараты, разрешенных или изучающихся в клинических исследованиях в Европейской экономической зоне)
FAERS	– FDA Adverse Event Reporting System (Система отчетности FDA о нежелательных явлениях)
FDA	– Food and Drug Administration (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств)



MDR	Multidrug Resistance (эффлюксные насосы множественной устойчивости к антибиотикам разного действия)
MRSA	– methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (метициллин-резистентный <i>S. aureus</i> )
ParC	– DNA topoisomerase IV (ДНК-топоизомераза IV)
QRDR	– quinolone resistance determining region (область, определяющая устойчивость к хинолонам)
RpoB	– RNA polymerase beta-subunit (бета-субъединица РНК-полимеразы)
Vigimed/Vigiflow	– Global e-mail system for the exchange of pharmacovigilance information /web-based pharmacovigilance management system with streamlined easy-to-follow workflows that uses integrated standardised medical terminologies such as WHODrug Global and MedDRA (Бразильская база данных спонтанных сообщений ADE (база данных фармаконадзора))
Vigiaccess	– International Medicines Safety Database (Международная база данных по безопасности лекарственных средств)



## **НОРМАТИВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ**

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 87 (ред. от 19.05.2022) «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

2. Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора».

3. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 78 (ред. от 23.09.2022) «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

4. Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 28.04.2023) «Об обращении лекарственных средств».

## ВВЕДЕНИЕ

Антибактериальные лекарственные препараты (АБП) остаются одним из самых востребованных классов лекарственных препаратов, применяемых в современной медицинской практике. Высокая медицинская и социальная значимость инфекций, их склонность к эпидемическому распространению предъявляют высокие требования к эффективности и безопасности антибактериальной терапии.

Настоящие методические рекомендации разработаны с целью повышения безопасности применения АБП, в их основе лежит характеристика и описание процесса управления рисками, в рамках составления и оценки плана управления рисками в соответствии с требованиями Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87.

Изложенный в методических рекомендациях материал, представлен на основании проведенного анализа современных нормативно-правовых документов, экспертной оценки планов управления рисками АБП, поданных заявителями в составе регистрационных досье в рамках процедур регистрации и приведения в соответствие с требованиями Союза, а также литературных данных и публикаций.

Целью настоящих рекомендаций является анализ данных по безопасности антибактериальных препаратов, описание процесса управления рисками в рамках фармаконадзора, и подготовка основных рекомендаций, необходимых эксперту и специалисту по фармаконадзору, при проведении оценки плана управления рисками для данной фармакотерапевтической группы лекарственных препаратов.

Данные материалы представляют интерес при проведении оценки принципов управления рисками при применении АБП, составлении планов управления рисками для данного класса лекарственных препаратов, и могут быть использованы специалистами и экспертами в сфере экспертизы лекарственных средств, а также специалистами, занимающимися фармаконадзором.

Методические рекомендации необходимо рассматривать в сочетании с другими документами, регламентирующими фармаконадзор, действующими на территории Российской Федерации.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### 1 Основные понятия об антибиотиках

Антибиотики – это химические соединения биологического происхождения, оказывающие избирательное повреждающее (бактериостатическое) или губительное (бактерицидное) действие на микроорганизмы.

Существуют различные принципы классификации антибиотиков: по химическому строению, источникам получения, характеру и механизму действия, спектру антимикробного действия [1, 2, 3].

По химическому строению выделяют следующие группы [1, 2, 3]:

- β-лактамы (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы),
- макролиды,
- аминогликозиды,
- тетрациклины,
- полимиксины,
- полиены,
- препараты хлорамфеникола (левомицетин),
- гликопептидные антибиотики,
- антибиотики разных химических групп.

В зависимости от источников получения антибиотики подразделяют на природные и полусинтетические.

Бактерицидные или бактериостатический характер действия антибиотиков во многом определяется особенностями механизма их действия. Влияние антибиотиков основано на нарушении в микроорганизмах [1, 2, 3]:

- синтеза клеточной стенки,
- проницаемости цитоплазматической мембраны,
- синтеза РНК,
- синтеза белка.

Бактерицидный эффект оказывают преимущественно антибиотики, которые нарушают синтез клеточной стенки, изменяют проницаемость цитоплазматической мембраны или нарушают синтез РНК в микроорганизмах. Все β-лактамы антибиотики обладают бактерицидным эффектом, в основе которого лежит

угнетение синтеза клеточной стенки бактерий. Для антибиотиков, нарушающих внутриклеточный синтез белка характерно бактериостатическое действие. Примеры механизмов действия представлены в таблице В.1.

Таблица В.1 – Классификация антибактериальных препаратов по механизму и характеру антимикробного действия [1, 2, 3]

Класс антибиотика	Пример антибиотика	Механизм действия	Преимущественный характер действия
1	2	3	4
β-лактамы	Пенициллины (природные и полусинтетические) цефалоспорины (I-V поколение). Карбапенемы (эртапенем, имипенем / циластатин, меропенем, дорипенем). Монобактамы (азтреонам)	Нарушение синтеза клеточной стенки	Бактерицидный
Гликопептидные антибиотики	Ванкомицин, тейкопланин, далбаванцин, телаванцин	Нарушение проницаемости цитоплазматической мембраны	Бактерицидный
Аминогликозиды	I поколение: стрептомицин, неомицин, канамицин (не используется) II поколение: гентамицин, тобрамицин, нетилмицин III поколение: амикацин	Нарушение синтеза белка на рибосомах (связываются с 30S-субъединицей)	Бактерицидный
Макролиды	14-членные: эритромицин, кларитромицин, рокситромицин 15-членные: азитромицин 16-членные: спирамицин, джозамицин, mideкамицин	Нарушение синтеза белка на рибосомах (связываются с 50S-субъединицей)	Бактериостатический
Хинолоны	Первое поколение (нефторированные): налидиксовая кислота, нипемидовая кислота. Второе поколение: ломефлоксацин, цiproфлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин. Третье поколение: левофлоксацин Четвертое поколение: моксифлоксацин, гемифлоксацин	Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот (ингибиторы репликации ДНК)	Бактерицидный
Полимиксины	Полимиксин В, полимиксин Е (колистин)	Нарушение внутриклеточного синтеза белка	Бактериостатический
Сульфаниламиды и ко-тримоксазол	Системные (ко-тримоксазол, сульфадиметоксин, сульфален). Местные (сульфадiazин серебра, сульфатиазол серебра)	Ингибирование синтеза фолиевой кислоты	Бактериостатический
Тетрациклины	Тетрациклин, доксициклин, миноциклин	Нарушение синтеза белка на рибосомах (связываются с 30S-субъединицей)	Бактериостатический



По спектру антимикробного действия антибиотики делят на препараты широкого спектра действия (действующие на грамположительную и грамотрицательную микрофлору: тетрациклины, левомицетин, аминогликозиды, цефалоспорины, полусинтетические пенициллины) и препараты сравнительно узкого спектра действия. Вторую группу условно делят на антибиотики, действующие преимущественно на грамположительную микрофлору (биосинтетические пенициллины, макролиды) и действующие преимущественно на грамотрицательную микрофлору (полимиксины). Также разделяют противогрибковые и противоопухолевые антибиотики.

В процессе применения антибиотиков к ним может развиваться устойчивость (резистентность) микроорганизмов. Под приобретенной устойчивостью понимают свойство отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность. Такая приобретенная резистентность является либо результатом спонтанных мутаций в геноме бактериальной клетки, либо связана с передачей плазмид от естественно–устойчивых бактерий к чувствительным штаммам.

В соответствии с классификацией ВОЗ<sup>18</sup> антибиотики подразделяют на три группы: доступа (Access), наблюдения (Watch) и резерва (Reserve). Группа доступа – антибиотики выбора, широкого спектра действия, применяемые в первую очередь, сводя к минимуму возможность возникновения резистентности микроорганизмов к ним. Например, ампициллины являются по классификации ВОЗ антибиотиками группы доступа (Access) при лечении ВП<sup>19,20</sup>. Вторую группу наблюдения (Watch) составляют антибиотики первого или второго выбора, назначаются при терапии определенного ограниченного числа инфекционных синдромов. К этой группе относят антибиотики, которые более склонны становиться мишенью устойчивости к антибиотикам. К группе наблюдения (Watch) относятся азитромицин. К группе резерва (Reserve) «highest–priority critically important antimicrobials», «крайнее средство» относят антибиотики, которые назначаются отдельным пациентам для терапии опасных для жизни инфекций, вызванных микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью. Их

---

<sup>18</sup> aware. <https://adoptaware.org/>

<sup>19</sup> global action plan on antimicrobial resistance. who; 2015. <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en/>

<sup>20</sup> <https://list.essentialmeds.org/antibiotics/access>

следует использовать только в тех случаях, когда остальные группы антибиотиков неэффективны. В зависимости от возбудителя предпочтительными для назначения терапии могут быть разные антибиотики. Пример выбора антибиотика в соответствии с программой ВОЗ представлен в таблице В.2.

Таблица В.2 – Схема выбора терапии инфекционного заболевания ВОЗ (<https://aware.essentialmeds.org/groups>)

	Средний отит	Фарингит	Пиелонефрит
Терапия первой линии	Без антибиотикотерапии		Нет
Антибиотик первого выбора	Амоксициллин	Амоксициллин	Ципрофлоксацин
Антибиотик второго выбора	Амоксициллин+клавулановая кислота	Кларитромицин	Цефотаксим

Как правило, антибиотики в группе доступа (Access) чаще доступны в виде пероральных форм (почти 60% из них), в то время как в двух других группах этот процент ниже. 40% антибиотиков наблюдения (Watch) выпускаются для перорального применения; это число составляет всего 10% в группе резерва (Reserve).

## 2 Безопасность применения антибактериальных препаратов

АБП являются одной из наиболее часто используемых в практическом здравоохранении групп лекарственных средств. В связи с их широким применением в клинической практике необходимо с особой серьезностью относиться к прогнозу и оценке рисков, связанных с антибактериальной терапией.

На пострегистрационном этапе обращения АБП разработка и введение мероприятий по фармаконадзору является одним из обязательных условий для проведения оценки и управления, как новыми, так и установленными рисками с целью обеспечения и поддержания баланса соотношения пользы и риска [4].

Прием АБП может приводить к развитию НР, включая серьезные НР, в том числе с летальными исходами, а также к развитию бактериальной резистентности. НР, характерные для АБП могут быть частыми или редкими, различаться по степени тяжести, зависеть от дозы или продолжительности приема АБП или быть полностью идиосинкразическими. Некоторые НР развиваются после завершения лечения. Поэтому, при отсутствии длительного наблюдения за пациентом,



принимавшем АБП, невозможно установить связь развития НР с приемом АБП. Кроме того, относительно низкая частота развития некоторых НР (выявляются только в крупных исследованиях или при долгосрочных пострегистрационных наблюдениях) осложняет и снижает достоверность установления причинно-следственной связи «НР–АБП» [5, 6].

Наиболее часто применение АБП приводит к развитию аллергических НР и нарушениям со стороны желудочно-кишечного тракта [5]. Чаще всего проявление аллергических реакций носит дерматологический характер (сыпь, крапивница). Например, АБП группы пенициллинов амоксициллин может вызывать обширную пятнисто-папулезную сыпь у пациентов с инфекционным мононуклеозом, лейкозом, ВИЧ-инфекцией. Анафилактические реакции, включая тяжелые случаи анафилаксии, могут возникнуть при приеме любой группы АБП, но детально описаны только при применении АБП из группы пенициллинов [5, 7, 8].

Нарушения кишечной микрофлоры при приеме АБП являются причинами развития таких наиболее частых НР со стороны желудочно-кишечного тракта, как тошнота, рвота, диарея, боль в животе, потеря аппетита, вздутие живота. Антибиотики широкого спектра действия также могут вызывать избыточный рост вторичных видов *Candida*, особенно у пациентов с диабетом, тем самым приводя к развитию кандидоза кишечника. Развитие *Clostridium difficile*-ассоциированных инфекций в основном связано с приемом  $\beta$ -лактамов (пенициллины, цефалоспорины третьего поколения), линкозамидов (клиндамицин) и фторхинолонов (норфлоксацин) [5, 9, 10].

Также по результатам опубликованных данных систематических обзоров, мета-анализов и сетевого мета-анализа сердечно-сосудистой безопасности применения макролидов, было установлено, что прием АБП данной группы, особенно азитромицина, может привести к смертельному исходу, особенно среди пациентов пожилого возраста [4, 11, 12]. Также у пациентов данной возрастной группы с приемом азитромицина связаны риски развития инфекций, нарушений со стороны иммунной системы, нарушения походки, тревожного явления. Возможная причинно-следственная связь между азитромицином и зарегистрированными инфекциями имеет биологическую достоверность. Патологический механизм развития инфекций и нарушений со стороны иммунной системы относится к

локальной модификации микробиоты азитромицином, элиминации бактерий–комменсалов и обеспечению роста и пролиферации грибов и условно–патогенных микроорганизмов. Например, существует риск кандидоза, вызванного азитромицином. Точно так же микробиологический дисбаланс, вызванный предшествующим применением антибиотиков, может вызвать обширные изменения иммунитета и метаболизма, что приведет к рецидивам инфекций, таких как пневмония [4].

Результаты перекрестного исследования на основе реестра с использованием данных из бразильской базы данных спонтанных сообщений ADE (база данных фармаконадзора Vigimed/Vigiflow) показали, что АБП группы полимиксинов, полимиксин В, может приводить к развитию таких ранее незарегистрированных серьезных НР, как угнетение сознания, одышка, острая дыхательная недостаточность, снижение насыщения кислородом и кардиореспираторная остановка. Угнетение сознания и кардиореспираторная остановка могут быть вторичными НР, как следствия развития гипонатриемии при приеме полимиксина В [4, 13]. Взаимодействия полимиксина В с другими препаратами, такими как нервно-мышечные блокаторы и аминогликозиды, могут вызывать респираторные симптомы [4].

Как сигнал, были описаны случаи суицидальных попыток, связанных с применением амоксициллина. Не смотря на отсутствие доказательной базы и литературных данных о риске возникновения суицидальных попыток на фоне приема амоксициллина, сообщения о случаях суицидальных попыток, связанных с применением амоксициллина, помимо базы данных фармаконадзора Vigimed/Vigiflow поступали и в Систему отчетности FDA о нежелательных явлениях (FAERS) [4]. Суицидальное поведение является гетерогенным и многофакторным, на него влияют сложные взаимодействия между биологическими, психологическими и социальными факторами. Некоторые АБП вызывают суицидальные мысли за счет нейрофармакологических взаимодействий с участием ГАМК-эргических рецепторов [14], что не исключает наличие причинно–следственной связи «суицидальное поведение–амоксициллин». Согласно результатам анализа данных спонтанных сообщений о безопасности применения АБП базы данных фармаконадзора Vigimed/Vigiflow прием комбинированного

АБП цефтазидим+авибактам не исключает риск развития сепсиса, угнетения сознания и смертельных исходов. Также сообщения о развитии у пациентов сепсиса при приеме комбинированного АБП цефтазидим+авибактам поступали и в Систему управления и анализа информации о подозреваемых побочных реакциях на лекарственные препараты, разрешенных или изучающихся в клинических исследованиях в Европейской экономической зоне (Eudravigilance) и в Базе данных по безопасности международных лекарственных средств (Vigiaccess). Кроме того, в некоторых сообщениях базы данных VigiAccess описаны случаи угнетения сознания и смертельных исходов при назначении данного препарата. Смертельные исходы, связанные с приемом комбинированного АБП цефтазидим+авибактам смерти, описывались и в сообщениях, поступавших в FAERS [4].

Развитие бактериальной резистентности к АБП как правило связано с повышенным риском неэффективности лечения и рецидивов инфекций, что является важными факторами роста заболеваемости и смертности. Бактерии могут обладать как естественной внутренней, из-за отсутствия или наличия определенных структур, так и приобретенной, в результате мутаций в хромосомных генах или горизонтального переноса генов хромосом или плазмид, резистентностью, что приводит к развитию устойчивости к АБП [15, 16]. Например, клеточная стенка у грамотрицательных бактерии менее проницаема, чем у грамположительных, и они проявляют внутреннюю устойчивость ко многим антибактериальным соединениям, активным, в отношении клеточной стенки, таким как гликопептид ванкомицин. [17]. Большие молекулы ванкомицина не могут проникать через наружную бактериальную мембрану грамотрицательных бактерий и, таким образом, не могут нацеливаться на клеточную стенку грамотрицательных бактерий. Напротив, грамположительный *Staphylococcus aureus* чувствителен почти ко всем АБП. При этом, известно, что он быстро приобретает устойчивость к антибиотикам посредством получения специфических генетических модификаций (мутаций или горизонтального переноса генов), вызывая инфекции, которые приходят эпидемическими волнами [18].

Выделяют три основных молекулярных механизмов развития бактериальной резистентности к АБП: снижение внутриклеточных концентраций, модификация мишени и инактивация АБП.



Одним из молекулярных механизмов уменьшения внутриклеточных концентраций АБП является снижение проницаемости бактериальной клеточной мембраны посредством редукции или мутации белков клеточной мембраны - поринов, которые обеспечивают проникновение АБП в клетку. Например, грамотрицательные бактерии *Enterobacter*, *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* обладают резистентностью к карбапенемам за счет снижения экспрессии поринов или их мутирования без экспрессии карбапенемазы [15, 19]. Другой механизм снижения внутриклеточных концентраций АБП связан с увеличением их выведения бактериальных клеток с помощью эффлюксных насосов множественной устойчивости к антибиотикам разного действия (Multidrug Resistance, MDR), представляющих собой локализованных в цитоплазматической мембране бактериальных клеток либо субстратно-специфичных белковых транспортеров, либо белков-транспортеров, ассоциированных с множественной лекарственной устойчивостью бактерий [20].

Конформационные изменения в бактериальной клетке молекулы-мишени к АБП за счет спонтанных мутаций или посттрансляционных модификаций могут привести к ослаблению связывания с мишенью и, как следствие, к снижению активности АБП. Изменения отдельных аминокислот в непосредственной близости от активного центра тирозина бактериальных ферментов топоизомеразы типа II, ДНК-гиразы GyrA или ДНК-топоизомеразы IV ParC приводят к развитию резистентности к ципрофлоксацину у штаммов *Staphylococcus aureus*. Поэтому этот домен назван областью, определяющей устойчивость к хинолонам (QRDR). При монотерапии рифампицином у клинически устойчивых к метициллину штаммов *Staphylococcus aureus* (MRSA) достаточно быстро развивается резистентность, несмотря на то, что они чувствительны к рифампицину. Точечные мутации в гене, кодирующем  $\beta$ -субъединицу ДНК-зависимой РНК-полимеразы (RpoB), вызывают снижение сродства к рифампицину и быстро вызывают резистентность [15].

Механизм развития антибиотикорезистентности у бактерий может быть приобретенным, путем прямой модификации АБП. АБП инактивируются посредством переноса химических групп в уязвимые места, таким образом, ингибируется связывание и функция молекулы-мишени, или непосредственно разрушается путем гидролиза. Инактивация АБП путем добавления химической

группы, такой как ацильная, нуклеотидная, фосфатная и рибитоильная группы, приводящая к стерическим затруднениям, может вызвать устойчивость к антибиотикам. В частности, такому механизму инактивации подвержены большие молекулы аминогликозидов с большим количеством открытых гидроксильных и амидных групп. Геномный островок, обнаруженный у штаммов *Campylobacter coli*, содержит гены шести ферментов, модифицирующих аминогликозиды, и придает устойчивость к аминогликозидам, включая гентамицин [14, 18].

Разработка новых производных уже известных классов АБП приводит к появлению разнообразных ферментов, способных расщеплять разные антибиотики одного и того же класса. Например, ранние  $\beta$ -лактамазы были активны против  $\beta$ -лактамов 1-го поколения за ними последовали  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра (ESBLs), которые способны гидролизовать оксиминоцефалоспорины расширенного спектра, такие как цефуроксим, цефотаксим, цефменоксим и цефтриаксон [22]. Наряду с увеличением числа бактерий, несущих гены ESBL, использование карбапенемов увеличилось за последние два десятилетия, что привело к появлению штаммов, продуцирующих карбапенемазы [23]. Карбапенемазы могут разлагать различные  $\beta$ -лактамы, включая цефалоспорины расширенного спектра действия, и многие гены карбапенемаз в настоящее время переносятся на плазмиды и были обнаружены у *Enterobacteriaceae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* [24].

### **3 Система и процесс управление рисками в фармаконадзоре**

Для объективной оценки полного профиля безопасности применения ЛП необходимы комплексные методы оценки рисков их применения. Фармаконадзор является ключевым компонентом процессов регулирования безопасности ЛП и имеет первостепенное значение для обеспечения профиля безопасности ЛП, используемых для лечения пациентов. В процесс фармаконадзора должны быть вовлечены все участники системы здравоохранения, включая поставщиков медицинских услуг и потребителей. Интегрирование фармаконадзора в повседневную практику и получение обратной связи от пациентов/потребителей является важным процессом управления рисками применения ЛП [26].

Включение в процесс фармаконадзора всех сторон, участвующих в разработке и использовании ЛП, улучшает полную идентификацию проблем безопасности (дополнение клиницистами списка вопросов для сбора анамнеза у пациента вопрос о наличии каких-либо проблем с приемом ЛП; сообщение пациентами/потребителями о НР/проблемах, возникающих при приеме ЛП врачу, в колл-центр ДРУ ЛП) [27].

Особого внимания заслуживают проблемы безопасности АБП. Применение АБП может иметь неблагоприятные последствия не только для пациента/потребителя (развитие НР, генерализация инфекции в случае неэффективности лечения), но и для здравоохранения в целом, поскольку может приводить к нарастанию резистентности микробов к ЛП. Основные проблемы, связанные с применением АБП, обычно выявляются в пострегистрационный период, поскольку именно использование ЛП в реальной клинической практике является источником информации о их безопасности [27].

Оценка безопасности ЛП начинается с доклинической разработки, продолжается его КИ, в процессе регистрации до пострегистрационного периода.

В то время как оценка безопасности в КИ дает представление о НР, которые могут возникать в исследуемой популяции, эти исследования ограничены продолжительностью и заранее определенной популяцией пациентов, которая представляет собой лишь подмножество от реальной популяции, которой может назначаться ЛП после регистрации. Поэтому в пострегистрационном периоде могут быть выявлены потенциальные риски, которые не возникали во время оценки проблем по безопасности в КИ ЛП. Пострегистрационный фармаконадзор основан на обеспечении сбора, оценки полученной информации, как по новым рискам, так и по ранее выявленным, на разработке отчетов по управлению рисками или обновлении информации в уже имеющиеся документах, включая разработку/обновление плана управления рискам ЛП. Пострегистрационный фармаконадзор за ЛП, включающий пострегистрационные неинтервенционные исследования, способствует дальнейшему управлению рисками путем выявления сигналов безопасности, не выявленных во время клинической разработки ЛП [26].

На момент регистрации ЛП риски и НР, связанные с их применением, полностью не известны. Таким образом, пострегистрационный надзор за



безопасностью имеет решающее значение для обеспечения безопасного и надлежащего применения ЛП. Пострегистрационные отчеты о НР обеспечивают расширенную идентификацию, оценку и сообщение о редких событиях. Новые НР могут быть идентифицированы у лиц с высоким риском их развития, обычно исключаемых из КИ, а серьезность некоторых НР может быть переоценена с использованием дополнительной информации от большей популяции [28, 29].

ДРУ должен проводить постоянную оценку безопасности ЛП и с установленной периодичностью проверять и анализировать базы данных по безопасности регуляторных органов, научно-медицинские публикации на наличие/отсутствие новой/дополнительной информации о риска применения ЛП, а также изучать данные пострегистрационного применения ЛП на территориях зарубежных стран. Обязаны собирать, анализировать и сообщать о НР в регуляторные органы стран, на территориях которых обращается ЛП, тесно с ними сотрудничая для выявления и понимания сигналов проблемам безопасности применения ЛП. Кроме того, информацию о НР ДРУ может непосредственно получать от пациентов или медицинских работников [26].

В дополнение к базам данных по безопасности, которые ведутся непосредственно ДРУ, имеются компьютеризированные базы данных, управляемые регуляторными органами, для сбора сообщений о НР, пострегистрационных отчетов по безопасности ЛП. Эти базы данных также позволяют врачам добровольно предоставлять информацию о проблемах безопасности применения ЛП. Информация о случаях НР, представленная в данных сообщения, также проходит оценку для выявления возможных сигналов проблем безопасности продаваемых ЛП [26, 30].

Отчеты о безопасности ЛП, составленные на основе данных пассивного или активного пострегистрационного фармаконадзора, также являются источником информации медицинским работникам для раннего выявления проблем безопасности ЛП и улучшают выбор и рациональное использование лекарств [26].

В случаях, когда серьезные риски для безопасности были выявлены до или после регистрации ЛП или когда группы риска не были в полной мере изучены, ДРУ самостоятельно или по требованию регуляторного органа должен разработать

и описать в плане управления рисками ЛП план по фармаконадзору с введением и описанием дополнительных мероприятий по фармаконадзору [26].

Пострегистрационный фармаконадзор может включать, обычно для новых ЛП, которые прошли ускоренный путь утверждения, наблюдательные исследования, рандомизированные пострегистрационные исследования безопасности или регистры. Используемый как часть наблюдения за безопасностью ЛП, позволяет последовательно определять воздействие ЛП в популяциях с большими и известными знаменателями пациентов и относительно полную регистрацию рисков медицинскими работниками. Пострегистрационные исследования обычно охватывают более разнообразную популяцию, чем рандомизированные контролируемые исследования, включая тех пациентов, которые могли быть исключены из клинических испытаний, например, пациентов пожилого возраста, имеющих сопутствующие заболевания или принимающих сопутствующие ЛП [31, 32, 33].

Существуют также потенциальные источники данных о безопасности за пределами системы здравоохранения. Социальные сети все чаще становятся источником, который можно использовать для выявления закономерностей в использовании ЛП и НР. Пациенты часто публикуют свой непосредственный опыт в социальных сетях, а также на веб-сайтах, связанных со здоровьем. Эти источники предоставляют индивидуальный опыт с дополнительными данными, включая факторы окружающей среды, отклонения от назначений, а также законную и незаконную полипрагмазию, которые могут быть упущены стандартными процессами надзора за фармаконадзором. Несмотря на большой объем легкодоступных данных, предоставляемых социальными сетями, идентификация сигналов безопасности может быть ограничена проблемами, присущими самой системе. Данные не структурированы и не имеют стандартизированной терминологии. Анонимность форумов также препятствует проверке достоверности таких сообщений. Однако объем данных может помочь выявить потенциальные проблемы, требующие дальнейшего изучения с использованием более тщательной методологии и баз данных [26].

Вся информация по проблемам по безопасности, собранная в процессе разработки лекарственного средства, должна вноситься ДРУ в ОХЛП, ИМП, ЛВ, а

именно в разделы «Противопоказания», «С осторожностью», «Применение при беременности и в период грудного вскармливания», «Побочные реакции», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания», «Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами», что является одной из рутинных мер минимизации рисков развития НР. При выявлении новых рисков или получении дополнительной информации по уже установленным ДРУ должен провести оценку полученных данных и внести в соответствующие разделы ОХЛП, ИМП, ЛВ [25, 26].

Потенциальные сигналы безопасности, выявленные в ходе клинических исследований и в ходе пострегистрационного фармаконадзора, оцениваются с помощью качественного и количественного анализов с последующей клинической оценкой их влияния на общий профиль безопасности ЛП. Первоначально отдельные отчеты качественно изучаются клиницистом, чтобы сделать вывод о причинно-следственной связи на основе их клинического опыта в каждом конкретном случае в неструктурированном анализе. Качественный анализ может быть использован для определения степени родства на основе стандартизированных критериев, таких как время реакции относительно воздействия ЛП, ответ на дозу, фармакокинетика/динамика ЛП или установленные НР, вызванные другими ЛП той же фармакотерапевтической группы. Так же списки спонтанно зарегистрированных НР могут быть просмотрены и исследованы более систематически с использованием тех же качественных оценок. То есть, для определения данных о безопасности, которые должны быть включены в ОХЛП, ИМП, ЛВ, может потребоваться сочетание количественных и качественных критериев. Основываясь на сигналах безопасности, полученных в клинических испытаниях, или на «новой информации о безопасности», регуляторный орган может потребовать от ДРУ проведение дополнительных пострегистрационных исследований, разработку реестров или стратегий оценки и снижения рисков применения ЛП [25, 34, 35].

У потенциальных сигналов безопасности, выявленных ДРУ с использованием доклинических, клинических, пострегистрационных и эпидемиологических данных, проводится оценка фоновой частоты событий в общей популяции или в подгруппе с характеристиками, сходными с



характеристиками популяции, принимающей ЛП. Оценивается причинно-следственная связь, для определения, связи между развитием НР с приемом ЛП, и анализируется соотношение польза/риск, для того, чтобы определить, требуется ли дальнейшее расследование. При необходимости реализуются обязательные стратегии оценки и снижения рисков, чтобы свести к минимуму риск применения ЛП [30].

К рутинным мерам минимизации рисков, помимо ОХЛП, ИМП и ЛВ, относятся размер упаковки и категория отпуска лекарственного препарата. Планирование размера упаковки, позволяющего ограничить доступное количество дозированных единиц лекарственного препарата в одной упаковке. При ограничении количества единиц выписанного ЛП пациент вынужден обращаться к лечащему врачу через меньшие промежутки времени, что повышает вероятность выполнения контроля его состояния и сокращает время его нахождения без соответствующего наблюдения. Выпуск упаковки на небольшое количество дозированных единиц также может быть полезным в случае, если одним из основных рисков считается передозировка. Категория отпуска ЛП, при которой вводится контроль условий его отпуска, может помочь снизить риски, связанные с использованием такого ЛП или его неправильным применением. Это достигается регулированием условий, при которых ЛП может быть назначен, или условий, при которых пациент может получить ЛП. В регистрационное удостоверение необходимо включить подробную информацию о любых условиях, ограничениях дистрибуции или использовании ЛП, включая условия, при которых ЛП может стать доступным для пациентов. Данный статус включает в себя информацию о том, подлежит ЛП отпуску по рецепту или отпуску без рецепта. Он также может ограничивать места распространения ЛП. В отношении ЛП, приобрести которые можно только по рецепту, необходимо ввести дополнительные условия, а именно определить ЛП, которые можно приобрести только по специальному рецепту<sup>21</sup>.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) осуществляет мониторинг безопасности и эффективности лекарственных средств в Российской Федерации. Центр фармаконадзора Росздравнадзора оценивает и

---

<sup>21</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 87 (ред. от 19.05.2022) «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

анализирует информацию, полученную в ходе мониторинга безопасности, в том числе спонтанные сообщения о НР на АБП, поступающие в российскую базу данных фармаконадзора (Автоматизированная информационная система «Фармаконадзор») от медицинских работников, фармацевтических компаний и пациентов. Результаты мониторинга направляются в Минздрав России для принятия решений и нормативных актов. Требование о направлении сообщений о НР в Росздравнадзор закреплено в Федеральном законе «Об обращении лекарственных средств»<sup>22</sup> и в руководстве Евразийского экономического союза «Надлежащая практика фармаконадзора» Национальная база данных по фармаконадзору действует с 2008 г.<sup>23</sup> [27].

Таким образом, процесс управления рисками необходим для обеспечения применения ЛП при максимально возможном превышении пользы определенного ЛП или совокупности ЛП над рисками для каждого пациента и для целевых популяций в целом. Отсутствие процесса управления рисками, связанными с применением ЛП, может неблагоприятно отразиться на состоянии здоровья населения. Единственным способом решения этой проблемы является инициация процесса управления рисками после выявления важного риска [36]. Оценка рисков в фармаконадзоре производится при составлении ПУР. В процессе подготовки ПУР происходит идентификация и оценка рисков, разрабатываются меры по их минимизации и в дальнейшем производится оценка эффективности этих мер.

#### **4 Принципы экспертной оценки плана управления рисками**

ПУР содержит информацию, которая должна соответствовать следующим требованиям: определять и характеризовать профиль безопасности ЛП, указывать, каким образом можно дополнять дальнейшую характеристику профиля безопасности ЛП, документально подтверждать принятие мер по предотвращению или минимизации рисков, связанных с применением ЛП, включая оценку эффективности данных мероприятий [37]. ПУР включает в себя части и модули, представленные в таблице В.3.

---

<sup>22</sup> Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 28.04.2023) «Об обращении лекарственных средств».

<sup>23</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 87 (ред. от 19.05.2022) «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

Таблица В.3 – Структура плана управления рисками

Часть	Модуль/Приложение
Часть I «Обзорная информация по лекарственному препарату»	
Часть II «Спецификация по безопасности»	Модуль CI «Эпидемиология показаний по целевым популяциям» Модуль CII «Доклиническая часть» Модуль CIII «Воздействие лекарственного препарата в клинических исследованиях» Модуль CIV «Популяции, не изученные в ходе клинических исследований» Модуль CV «Пострегистрационный опыт применения» Модуль CVI «Дополнительные требования к спецификации по безопасности» Модуль CVII «Идентифицированные и потенциальные риски» Модуль CVIII «Обобщенная информация по проблемам безопасности»
Часть III «План по фармаконадзору»	
Часть IV «План пострегистрационных исследований эффективности лекарственного препарата»	
Часть V «Меры минимизации рисков (включая оценку эффективности мер минимизации рисков)»	
Часть VI «Резюме плана управления рисками»	
Часть VII «Приложения»	Приложение 1. Электронный вид плана управления рисками Приложение 2. Обобщенные данные по планируемому, выполняемому и завершенным исследованиям плана по фармаконадзору в табличной форме Приложение 3. Протоколы предлагаемых, выполняемых и завершенных исследований плана по фармаконадзору Приложение 4. Специальные формы последующего сбора информации о нежелательных реакциях Приложение 5. Протоколы предлагаемых и выполняемых исследований, включенных в часть IV плана управления рисками Приложение 6. Подробная информация о предлагаемых дополнительных мерах минимизации рисков Приложение 7. Другие вспомогательные данные (включая ссылочный материал) Приложение 8. Обзор изменений, внесенных в план управления рисками Приложение 9. Информация об отличиях планов управления рисками в государствах-членах от действующей версии плана управления рисками Приложение 10. Проект общей характеристики лекарственного препарата Приложение 11. Проект листка - вкладыша лекарственного препарата

При оценке информации представленной в ПУР для лекарственного препарата, эксперту необходимо провести подробный анализ данных



представленных в документе, учитывая профиль соответствующего документа о системе фармаконадзора (мастер–файл системы фармаконадзора), или анализ мероприятий по фармаконадзору.

ПУР ЛП должен состоять из 7 информационных частей и иметь единообразный шаблон, позволяющий выполнить его оценку. Часть II ПУР «Спецификация по безопасности» подразделяется на несколько модулей, что дает возможность адаптировать содержание раздела к специфике ЛП. Модульная структура документа предназначена для облегчения обновления плана ПУР, обеспечения возможности применения упрощенных требований к содержанию определенных модулей, однако ПУР должен быть представлен в виде единого документа, включая все модули и приложения согласно соответствующим требованиям Правил надлежащей практики фармаконадзора (Good pharmacovigilance practices, GVP) ЕАЭС<sup>24</sup>.

Эксперт оценивает содержание основных разделов (частей) ПУР, а именно, обзорной информации по ЛП, спецификации по безопасности ЛП, плана по фармаконадзору, плана пострегистрационных исследований эффективности, мер по минимизации рисков, с целью выявления каких-либо серьезных проблемных вопросов, и выявления необходимости подготовки ДРУ обновления ПУР. Кроме того, определяют наличие взаимосвязи между информацией, приведенной в основных разделах ПУР и в модулях регистрационного досье ЛП в соответствии с таблицей В.4<sup>25</sup>.

Таблица В.4 – Соответствие разделов плана управления рисками и модулей регистрационного досье лекарственного препарата

Раздел плана управления рисками	Модуль регистрационного досье
Часть I «Обзорная информация по лекарственному препарату»	Модуль 2.3 «Общее резюме по качеству» Модуль 3 «Качество»
Часть II, модуль CI «Эпидемиология показаний по целевым популяциям»	Модуль 2.5 «Обзор клинических данных»
Часть II, модуль CII «Доклиническая часть»	Модуль 2.4 «Обзор доклинических данных» Модуль 2.6 «Резюме фармакологических данных в текстовом формате и в виде таблиц»

<sup>24</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 87 (ред. от 19.05.2022) «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

<sup>25</sup> Там же

Продолжение таблицы В.4

Раздел плана управления рисками	Модуль регистрационного досье
	Модуль 4 «Отчеты о доклинических исследованиях»
Часть II, модуль СИИ «Экспозиция лекарственного препарата в клинических исследованиях»	Модуль 2.7 «Резюме клинических данных» Модуль 5 «Отчеты о клинических исследованиях»
Часть II, модуль СИУ «Популяции, не изученные в ходе клинических исследований»	Модуль 2.5 «Обзор клинических данных»
Часть II, модуль СИУ «Пострегистрационный опыт применения»	Модуль 2.5 «Обзор клинических данных»
Часть II, модуль СИУ «Идентифицированные и потенциальные риски»	Модуль 2.5 «Обзор клинических данных (включая заключение об оценке соотношения польза - риск)» Модуль 2.7 «Резюме клинических данных (общая характеристика лекарственного препарата)»
Часть II, модуль СИУ «Обобщенная информация по проблемам по безопасности»	Модуль 2.5 «Обзор клинических данных» Модуль 2.7 «Резюме клинических данных»
Часть III «План по фармаконадзору»	Модуль 2.5 «Обзор клинических данных» Модуль 2.7 «Резюме клинических данных»
Часть IV «План пострегистрационных исследований эффективности»	Модуль 2.5 «Обзор клинических данных» Модуль 2.7 «Резюме клинических данных»
Часть V «Меры минимизации рисков применения лекарственного препарата (включая оценку эффективности мер минимизации рисков)»	Модуль 2.5 «Обзор клинических данных» Модуль 2.7 «Резюме клинических данных»

Проверяют информацию, представленную в ПУР на предмет: точности внесенных данных; полноты заполнения всех необходимых разделов документа в соответствии с применимым шаблоном, а также регуляторными требованиями; логичности и последовательности изложения. Вся представленная в ПУР информация должна быть научно обоснована, не допускается включение элементов информации рекламного характера.

#### 4.1 Обзорная информация по лекарственному препарату

Проверяют актуальность и точность информации представленной в разделе «Обзорная информация по лекарственному препарату» в отношении текущего заявления на регистрацию ЛП, поскольку она будет отражена в регистрационном

удостоверении. Данная часть должна содержать следующее: информацию об активном веществе лекарственного препарата (активные фармацевтические субстанции, фармакотерапевтическую группу); наименование ДРУ; наименование и форму выпуска ЛП; информацию о процедуре регистрации (взаимного признания, децентрализованная); торговое наименование в государствах-членах; краткое описание ЛП (включающее в себя класс химических соединений, к которому он относится, описание механизма действия, важную информацию о его составе); ссылку на раздел регистрационного досье, содержащий информацию о ЛП; показания (одобренные и предлагаемые); режим дозирования; информацию о лекарственных формах и дозировке; указание о наличии у ЛП статуса, подлежащего дополнительному мониторингу.

#### 4.2 Спецификация по безопасности лекарственного препарата

При анализе раздела «Спецификация по безопасности лекарственного препарата» в первую очередь оценивают включение в спецификацию по безопасности всех соответствующих частей. Затем определяют наличие пересмотра всех соответствующих данных по безопасности при составлении раздела «спецификации по безопасности», и наличие важных нерешенных вопросов из других разделов досье, которые не были рассмотрены в спецификации по безопасности. Оценивают основные проблемы по безопасности, в том числе связанные с действующим веществом, способом введения, целевой популяцией. В случае если часть целевой популяции не была изучена, проверяют полноту включения в ПУР соответствующих проблем по безопасности в связи с потенциальными рисками и отсутствующей информацией.

Проверяют базу данных по фармаконадзору, на существующие ограничения в обеспечении правильности оценки профиля безопасности ЛП.

Анализируют включение в спецификацию по безопасности, оценки специфических рисков, таких, например, как применение не по одобренным показаниям, риск неправильного применения и развития зависимости, риск медицинской ошибки, передачи инфекционных агентов, передозировки.

Выясняют, насколько спецификация по безопасности отражает реальное состояние проблем по безопасности (важные идентифицированные риски, важные



потенциальные риски и важную отсутствующую информацию), касающихся применения лекарственных препаратов. Определяют соответствие спецификации по безопасности воспроизведенного ЛП, всем проблемам по безопасности, установленным для референтного ЛП. Выясняют соответствие указанного места ЛП в терапевтическом арсенале предполагаемому назначению и современной медицинской практике.

Обращают внимание на включение в проблемы по безопасности следующих важных рисков и мер по их минимизации (рутинных и дополнительных): риска развития антибиотикорезистентности и соответственно неэффективности антибактериальных ЛП, риска развития псевдомембранозного колита и антибиотик ассоциированных диарей (*Clostridioides difficile* ассоциированная инфекция).

#### 4.3 План по фармаконадзору

При анализе плана по фармаконадзору рассматривают полноту включения в план по фармаконадзору всех проблем по безопасности, устанавливаемых спецификацией по безопасности. Оценивают достаточность объема рутинных мероприятий по фармаконадзору для каждой из проблем по безопасности и необходимость в проведении дополнительных мероприятий по фармаконадзору. Определяют достаточность объема планируемой деятельности по фармаконадзору представленной в плане по фармаконадзору, для идентификации и характеристики рисков и/или отсутствующей информации, таблица В.5. Данный раздел должен содержать, только описание мероприятий по фармаконадзору, описание мер по минимизации рисков приводят в соответствующем разделе (Часть V)<sup>26,27</sup>.

Определяют степень включения и адекватность предложений для мониторинга медицинских ошибок при применении ЛП.

Проверяют необходимость и полезность предложенных дополнительных исследований по фармаконадзору. Также анализируют сроки, и этапы выполнения в отношении предлагаемых мер, представления результатов и обновления плана по фармаконадзору.

---

<sup>26</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev1-superseded\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev1-superseded_en.pdf)

<sup>27</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 87 (ред. от 19.05.2022) «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

Таблица В.5 – Примеры рутинных и дополнительных мероприятий по фармаконадзору

Мероприятия по фармаконадзору	
Рутинные	Дополнительные
<p>Регулярные мероприятия по фармаконадзору, проводимые в отношении всех лекарственных препаратов, включают:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- сбор, последующую оценку и составление отчетов о безопасности отдельных случаев из любого источника;</li> <li>- обнаружение и оценку сигналов для выявления новых рисков;</li> <li>- подготовку и представление сводных отчетов по безопасности, таких как отчеты об обновленных данных по безопасности и периодические отчеты об оценке соотношения выгоды и рисков;</li> <li>- внесение изменений в инструкцию по медицинскому применению на основе информации полученной в пострегистрационном периоде</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Неклинические исследования (в том числе исследования для лучшего понимания механизма токсичности);</li> <li>- Фармакогенетические исследования;</li> <li>- Активное наблюдение (регистры пациентов, исследование электронных записей);</li> <li>- Неинтервенционные/обсервационные исследования: такие как проспективные (когортные), перекрестные (опросы) и ретроспективные (случай-контроль) исследования.</li> <li>- Пострегистрационные исследования безопасности (Post-Authorization Safety Studies/PASS/ПРИБ).</li> </ul>

#### 4.4 План пострегистрационных исследований эффективности лекарственного препарата

Выявляют соответствие описания эффективности ЛП и информации об исследованиях и конечных точках, на которых она основывалась, содержанию регистрационного досье. Оценивают надежность полученных данных об эффективности, и необходимость формирования запроса на проведение дальнейших исследований эффективности в качестве условия для получения регистрационного удостоверения.

#### 4.5 Меры минимизации рисков и оценка их эффективности

Устанавливают соответствие представленной информации о безопасности ЛП, всем важным выявленным рискам и отсутствующей информации. Также оценивают необходимость включения в информацию о ЛП потенциальных рисков, достаточно актуальных в отношении безопасного и эффективного применения ЛП.

Оценивают соответствие предлагаемых формулировок о рисках и их выявлении, информации и рекомендациям, изложенным в ОХЛП; вероятность снижения риска медицинских ошибок при применении ЛП; наличие и достаточность предложенных дополнительных мероприятий по минимизации рисков, а также их соразмерность адекватность рискам; адекватность и



достаточность объема, предложенных мероприятий по минимизации рисков, таблица В.6; наличие подробного описания предложенных методик для измерения и оценки эффективности мероприятий по минимизации рисков и их целесообразность; наличие критериев оценки эффективности дополнительных мероприятий по минимизации рисков<sup>2829</sup>.

Таблица В.6 – Примеры рутинных и дополнительных мер минимизации рисков

Меры минимизации рисков	
Рутинные	Дополнительные
<p>Рутинные меры по минимизации рисков распространяются на следующее:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ОХЛП и ИМП (ЛВ) лекарственного препарата</li> <li>2. Маркировку лекарственного препарата</li> <li>3. Размеры упаковки</li> <li>4. Регуляторный статус лекарственного препарата.</li> </ol> <p>Полное содержание в ИМП, ОХЛП, ЛВ, в особенности разделов «Побочное действие», и «Противопоказания».</p> <p>Нанесение соответствующей маркировки на упаковку ЛП (например: «не содержит консервантов»)</p> <p>Ограниченное количество лекарственных форм в упаковке, рассчитанных на один курс лечения;</p> <p>Регуляторный статус ЛП, при котором вводится контроль условий его отпуска населению (информация об ограничениях поставок, местах распространения, условиях отпуска и т.д.).</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Непосредственное обращение к сотрудникам здравоохранения, размещенные на сайтах регуляторных органов.</li> <li>2. Образовательные программы/материалы для медицинских работников и/или пациентов (например, руководство по применению, контрольный список для назначения, карточка пациента, информационный буклет для пациента). Предупреждения для врача, посредством ИМП, применения препарата у особых групп пациентов (пожилые пациенты, дети, беременные женщины, пациенты с почечной и печеночной недостаточностью); Отслеживание «особых» реакций, характерных для отдельных групп лекарственных препаратов</li> <li>3. Программы контролируемого доступа лекарственных препаратов</li> <li>4. Системы контролируемого распределения лекарственных препаратов</li> <li>5. Программы предотвращения беременности</li> </ol>

Оценка эффективности мер минимизации рисков проводится по каждой мере минимизации рисков и для программы в целом, для установления эффективности мер минимизации риска, а также необходимости корректирующих действий. При оценке эффективности мер рассматривают разные аспекты программы мер минимизации риска, например: выполнение программы, как повлияла программа

<sup>28</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev1-superseded\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev1-superseded_en.pdf)

<sup>29</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 87 (ред. от 19.05.2022) «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

на целевую группу (в какой степени были достигнуты цели и за какой срок). Для оценки эффективности мер минимизации риска используют показатели процесса и показатели результата.

Показатели процесса применяют для сбора доказательств результативности выполнения всех этапов мер минимизации рисков. Показатели процесса включают в себя: показатели процесса (выполнение программы или ее изменение); достижение целевой популяции (информирование целевых популяций); оценку клинических знаний (проведение аналитических опросов); оценку клинических действий (статистический анализ данных электронных медицинских карт, анализ листов назначения ЛП). По результатам процедуры можно сделать вывод о необходимости изменения мер минимизации риска. Случаи, когда необходимо провести изменение мер минимизации риска: если разработанных мер недостаточно, для минимизации риска; несоответствия мер минимизации риска для определенного риска, в том числе направленность программы минимизации риска; непреднамеренные последствия программы минимизации риска, для здоровья населения.

Результатом программы минимизации рисков являются повышение безопасности применения ЛП. Оценка результатов включает в себя: сравнение частоты и степень тяжести нежелательной реакции до и после выполнения мер минимизации риска, уровень спонтанного репортирования, сравнение эпидемиологических данных по частоте нежелательных явлений с данными, полученными в ПРИБ [38].

Оценку эффективности мер по снижению рисков необходимо производить на протяжении всего жизненного цикла ЛП. В случае выявления неэффективности конкретной стратегии по минимизации рисков следует разработать и внедрить альтернативные мероприятия. Возможный результат неэффективных мер минимизации риска – отзыв ЛП с рынка или ограничение его применения только той подгруппой пациентов, в отношении которой польза перевешивает риски.

Оценивают необходимость в подготовке обновления ПУР, путем анализа полноты включения в спецификацию по безопасности новых данных, наличия внесения соответствующих изменений в план по фармаконадзору, оценку эффективности введенных мероприятий по минимизации рисков и их изменений,

определения потребности в оценке соотношения «польза–риск» в связи с новыми данными по безопасности ЛП.

#### 4.6 Результаты экспертной оценки плана управления рисками

В случае положительной оценки ПУР ЛП, эксперт оформляет заключение и итоговую таблицу (таблица В.7), содержащую предлагаемые мероприятия по фармаконадзору и меры минимизации рисков, в отношении проблем по безопасности<sup>30</sup>.

Таблица В.7 – Сводная таблица по мерам минимизации рисков и мероприятиям по фармаконадзору

Проблема по безопасности	Предлагаемые рутинные и дополнительные меры по минимизации рисков	Предлагаемые рутинные и дополнительные мероприятия по фармаконадзору
Важные идентифицированные риски		
Важные потенциальные риски		
Отсутствующая информация		

Если в результате оценки ПУР ЛП, выявляют серьезные вопросы и проблемы, то их отражают в заключении и направляют в виде замечаний в составе запроса держателю регистрационного удостоверения.

---

<sup>30</sup>Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 19.05.2022 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

На основе проведенного анализа нормативной правовой базы, данных по безопасности применения антибактериальных препаратов были разработаны предлагаемые рекомендации по оценке принципов управления рисками в рамках обеспечения фармакотерапевтической безопасности данной группы лекарственных препаратов, внедрение которых позволит оптимизировать нормативное регулирование процедуры определения и оценку принципов управления рисками при применении антибактериальных лекарственных препаратов.

Данные методические рекомендации могут быть использованы в качестве справочного материала при проведении оценки принципов управления рисками при применении антибактериальных препаратов, составлении планов управления рисками для данного класса лекарственных препаратов, и могут быть использованы специалистами и экспертами в сфере экспертизы лекарственных средств, а также специалистами, занимающимися фармаконадзором.



## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Фармакология/ под ред. Р.Н. Аляутдина. - 2-е изд., испр. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. - 592 с.
2. Uddin TM, Chakraborty AJ, Khusro A, Zidan BRM. et al. Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects // J Infect Public Health. – 2021. – Vol. 14. № 12. P. 1750-1766.
3. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова – Смоленск: Межрегиональная ассоц. по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, 2007. - 462 с.
4. Barbosa LHLA., Silva ARO., Carvalho-Assef APD., Lima E.C., et al. Potential safety signals for antibacterial agents from the Brazilian national pharmacovigilance database (Vigimed/VigiFlow) // Front Pharmacol. – 2022. – Vol. 13. 948339.
5. Samiha Mohsen, James A. Dickinson, Ranjani Somayaji. Update on the adverse effects of antimicrobial therapies in community practice // Can Fam Physician. – 2020. – Vol. 66. № 9. P. 651–659.
6. Montastruc J-L., Lafaurie M., de Canecaude C., Durrieu G. et al. Fatal adverse drug reactions: A worldwide perspective in the World health organization pharmacovigilance database // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2021. – Vol. 87. № 11. P. 4334–4340.
7. Стецюк О.У., Андреева И.В., Колосов А.В., Козлов Р.С. Безопасность и переносимость антибиотиков в амбулаторной практике // Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. – 2011. – Т. 13. № 1. С. 67–84.
8. Blumenthal K.G., Peter J.G., Trubiano J.A., Phillips E.J. Antibiotic allergy // Lancet. – 2019. – Vol. 393. № 10167. P. 183–198.
9. Teng C., Reveles K.R., Obodozie-Ofoegbu O.O., Frei C.R. *Clostridium difficile* infection risk with important antibiotic classes: an analysis of the FDA adverse event reporting system // Int J Med Sci. – 2019. – Vol. 16. № 5. P. 630–5.
10. Weiss AJ, Elixhauser A, Bae J, Encinosa W. Origin of Adverse Drug Events in U.S. Hospitals, 2011. 2013 Jul. In: Healthcare Cost and Utilization Project



(HCUP) Statistical Briefs [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006 Feb-. Statistical Brief #158. PMID: 24228291.

11. Gorelik E., Masarwa R., Perlman A., Rotshild V. et al. Systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of the cardiovascular safety of macrolides // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2018. – Vol. 62. № 6. e00438–18.

12. Polgreen L.A., Riedle B.N., Cavanaugh J.E., Girotra S, et al. Estimated cardiac risk associated with macrolides and fluoroquinolones decreases substantially when adjusting for patient characteristics and comorbidities // *J Am Heart Assoc.* – 2018. – Vol. 7. № 9. e008074.

13. Rodriguez V., Green S., Bodey G.P. Serum electrolyte abnormalities associated with the administration of polymyxin B in febrile leukemic patients // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1970. № 1. P. 106–111.

14. Samyde J., Petit P., Hillaire-Buys D., Faillie J-L. Quinolone antibiotics and suicidal behavior: Analysis of the World health organization’s adverse drug reactions database and discussion of potential mechanisms // *Psychopharmacol. (Berl).* – 2016. – Vol. 233. № 13. P. 2503–2511.

15. Huemer M., Mairpady Shambat S., Brugger S.D., Zinkernagel A.S. Antibiotic resistance and persistence-Implications for human health and treatment perspectives // *EMBO Rep.* – 2020. – Vol. 21. № 12. e51034.

16. Blair J.M., Webber M.A., Baylay A.J. et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. // *Nat Rev Microbiol.* – 2015. – Vol. 13. № 1. P. 42–51.

17. Zgurskaya H.I., Lopez C.A., Gnanakaran S. Permeability barrier of gram-negative cell envelopes and approaches to bypass it. // *ACS Infect Dis.* – 2015. – Vol. 1. № 11. P.512–522.

18. Chambers H.F., Deleo F.R. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era // *Nat Rev Microbiol.* – 2009. – Vol. 7 № 9. P. 629–64.

19. Kong H-K., Pan Q., Lo W-U. et al. Fine-tuning carbapenem resistance by reducing porin permeability of bacteria activated in the selection process of conjugation // *Sci Rep.* – 2018. – Vol. 8. № 1. P. 15248.

20. Lv L., Wan M., Wang C. et al. Emergence of a plasmid-encoded resistance-nodulation-division efflux pump conferring resistance to multiple drugs,

including tigecycline, in *Klebsiella pneumonia* // *mBio*. – 2020. – Vol. 11. № 2. e02930-19.

21. Qin S., Wang Y., Zhang Q. et al. Identification of a novel genomic island conferring resistance to multiple aminoglycoside antibiotics in *Campylobacter coli* // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2012. – Vol. 56. № 10. P. 5332–9.

22. Johnson A.P., Woodford N. Global spread of antibiotic resistance: the example of New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM)-mediated carbapenem resistance // *J Med Microbiol*. – 2013. № 62(Pt 4). P. 499–513.

23. Queenan A.M., Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases // *Clin Microbiol Rev*. – 2007. – Vol. 20. № 3. P.440-58, table of contents.

24. Tzouveleki L.S., Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios P.T. et al. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions // *Clin Microbiol Rev*. – 2012. – Vol. 25. № 4. P. 682–707.

25. Таубэ А.А. Надлежащая практика фармаконадзора в медицинских организациях // *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств*. – 2022. – Т. 2. № 36. С. 35-42.

26. Lucas S, Ailani J, Smith TR, Abdrabboh A. et al. Pharmacovigilance: reporting requirements throughout a product’s lifecycle // *Therapeutic Advances in Drug Safety*. – 2022. № 13. 20420986221125006.

27. Kuzmina A.V., Asetskaia I.L., Zyryanov S.K. et al. Detecting medication errors associated with the use of beta-lactams in the Russian Pharmacovigilance database. // *BMC Pharmacol Toxicol*. – 2021. – Vol. 22. № 1. P. 5.

28. Sharrar RG, Dieck GS. Monitoring product safety in the postmarketing environment // *Ther Adv Drug Saf*. – 2013. – Vol. 4. № 5. P. 211-9.

29. Izem R, Sanchez-Kam M, Ma H, et al. Sources of Safety Data and Statistical Strategies for Design and Analysis: Postmarket Surveillance // *Ther Innov Regul Sci*. – 2018. – Vol. 52. № 2. P. 159-169.

30. Beninger P. Pharmacovigilance: An Overview // *Clin Ther*. – 2018. – Vol. 40. № 12. P. 1991-2004.

31. Yusuf A, Chia V, Xue F, et al. Use of existing electronic health care databases to evaluate medication safety in pregnancy: Triptan exposure in pregnancy as a case study // *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. – 2018. – Vol. 27. № 12. P. 1309-1315.

32. Wallach J.D., Egilman A.C., Dhruva S.S. et al. Postmarket studies required by the US Food and Drug Administration for new drugs and biologics approved between 2009 and 2012: cross sectional analysis // *BMJ*. – 2018. 361. k2031.
33. Pascual J, Diener H.C, Massiou H. Value of postmarketing surveillance studies in achieving a complete picture of antimigraine agents: using almotriptan as an example // *J Headache Pain*. – 2006. – Vol. 7. № 1. P. 27-33.
34. Kumar A. Pharmacovigilance: Importance, concepts, and processes // *Am J Health Syst Pharm*. – 2017. – Vol. 74. № 8. P. 606-612.
35. Belhekar M.N., Taur S.R., Munshi R.P. A study of agreement between the Naranjo algorithm and WHO-UMC criteria for causality assessment of adverse drug reactions // *Indian J Pharmacol*. – 2014. – Vol. 46. № 1. P. 117-20.
36. Асецкая И.Л., Зырянов С.К., Колбин А.С., Белоусов Д.Ю. Система фармаконадзора в Европейском экономическом союзе // *Качественная клиническая практика*. – 2018. №. 4. С. 53-72.
37. Букатина Т.М., Шубникова Е.В. Критический анализ содержания планов управления рисками для лекарственных препаратов // *Безопасность и риск фармакотерапии*. – 2022. – Т. 10. № 1. С. 6-12.
38. Комиссарова В.А. Меры минимизации рисков в фармаконадзоре: обзор отечественного и зарубежного опыта // *Качественная клиническая практика*. – 2019. №. 3. С. 33-43.