

# АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ ПАЦИЕНТОВ: РОЛЬ ФАРМАКОНАДЗОРА

С.К. ЗЫРЯНОВ<sup>1</sup>, К.Э. ЗАТОЛОЧИНА<sup>1</sup>, А.С. КАЗАКОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия.

УДК: 614.2

DOI: 10.21045/2782-1676-2021-2-3-25-34

## Аннотация

В современных условиях пандемии во всех странах существенно увеличилась нагрузка на систему здравоохранения, в том числе и на систему фармаконадзора, осуществляющую мониторинг безопасности фармакотерапии. Неотъемлемым компонентом в обеспечении безопасности фармакотерапии является выявление и предотвращение развития нежелательных реакций (НР), которые представляют собой серьезную проблему здравоохранения во всем мире. Одной из современных проблем здравоохранения, в том числе и фармаконадзора, стало отсутствие вакцин и препаратов для лечения и профилактики COVID-19 в первые волны пандемии, что привело к использованию off-label большого количества препаратов (гидроксихлорохин, азитромицин, ивермектин) для лечения пациентов с COVID-19 несмотря на то, что научные данные об их пользе были низкого качества и основаны на исследованиях in vitro. Ускоренное одобрение вакцин для борьбы с пандемией COVID-19 также подчеркнуло необходимость быстрого получения данных о безопасности препаратов в постмаркетинговом периоде. Однако несмотря на то, что фармаконадзор развивается, все же он отстает от научных и технологических достижений, достигнутых в других направлениях медицины. К сожалению, добровольная отчетность плохо оценивает истинную распространенность НР, поскольку показатели отчетности могут значительно варьировать в зависимости от мотивации, наличия времени, квалификации, страха перед наказанием и подобных факторов у отправителя. Учитывая эти известные ограничения метода спонтанных сообщений, часто используются дополнительные стратегии выявления НР, включая триггерные инструменты, ручной просмотр медицинских карт и автоматизированное наблюдение.

**Ключевые слова:** фармаконадзор, безопасность лекарственных средств, спонтанные сообщения, вакцина, нежелательные реакции.

**Для цитирования:** Зырянов С.К., Затолочина К.Э., Казаков А.С. Актуальные вопросы обеспечения безопасности пациентов: роль фармаконадзора // Общественное здоровье. 2022, 2(3):25–34. DOI: 10.21045/2782-1676-2021-2-3-25-34

**Контактная информация:** Казаков Александр Сергеевич, e-mail: kazakov\_as@rudn.university

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Статья поступила в редакцию:** 12.08.2022. **Статья принята к печати:** 15.08.2022. **Дата публикации:** 12.09.2022.

UDC: 614.2

DOI: 10.21045/2782-1676-2021-2-3-25-34

## CURRENT PATIENT SAFETY ISSUES: THE ROLE OF PHARMACOVIGILANCE

S.K. Zyryanov<sup>1</sup>, K.E. Zatolochina<sup>1</sup>, A.S. Kazakov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia.

## Abstract

In the current conditions of the pandemic, the burden on the healthcare system, including the pharmacovigilance system monitoring the safety of pharmacotherapy, has significantly increased in all countries. An integral component in ensuring the safety of pharmacotherapy is the identification and prevention of the development of adverse drug reactions (ADR), which are a serious health problem worldwide. One of the modern problems of healthcare, including pharmacovigilance, was the lack of vaccines and drugs for the treatment and prevention of COVID-19 in the first waves of the pandemic, which led to the use of off-label a large number of drugs (hydroxychloroquine, azithromycin, ivermectin) for the treatment of patients with COVID-19 despite the fact that scientific data their benefits were of poor quality and based on in vitro studies. The accelerated approval of drugs and vaccines to combat the COVID-19 pandemic also highlighted the need for rapid data on the safety of drugs in the post-marketing period. However, despite the fact that pharmacovigilance is developing, it still lags behind the impressive scientific and technological

achievements achieved in other areas of medicine. Unfortunately, spontaneous reporting does not assess the true prevalence of ADR well, since reporting indicators can vary significantly depending on the motivation, availability of time, qualifications, fear of punishment and similar factors of the sender. Given these known limitations of the spontaneous messaging method, additional strategies for detecting ADR are often used, including trigger tools, manual viewing of medical records and automated monitoring.

**Keywords:** pharmacovigilance, drug safety, spontaneous reporting, vaccine, adverse reactions.

**For citation:** Zyryanov S. K., Zatolochina K. E., Kazakov A. S. Current patient safety issues: the role of pharmacovigilance // Public health. 2022; 2(3):25–34. DOI: 10.21045/2782-1676-2021-2-3-25-34.

**Corresponding author:** Alexander S. Kazakov, e-mail: kazakov\_as@rudn.university

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interests.

## ВВЕДЕНИЕ

В современных условиях пандемии во всех странах существенно увеличилась нагрузка на систему здравоохранения, в том числе и на систему фармаконадзора, осуществляющую мониторинг безопасности фармакотерапии. Неотъемлемым компонентом в обеспечении безопасности фармакотерапии является выявление и предотвращение развития нежелательных реакций (НР), которые представляют собой серьезную проблему здравоохранения во всем мире. Подсчитано, что 5% всех пациентов, госпитализированных в Европе, испытывают НР во время пребывания в больнице, 5% госпитализаций связаны с НР [1]. В Европейском Союзе НР остаются пятой по частоте причиной смерти в условиях стационара, а общая стоимость НР для общества оценивается в 79 миллиардов евро [1]. В США отмечаются сопоставимые показатели. Так, причинами 3,2–6,5% госпитализаций оказываются НР, а среди основных причин смерти НР занимают четвертое-шестое место [2]. Не менее 250 000 госпитализаций в Австралии ежегодно связаны с приемом лекарственных средств (ЛС), на ассоциированные с такими случаями расходы системы здравоохранения приходится 1,4 миллиарда австралийских долларов ежегодно [3]. При этом по результатам множества исследований от 50% до 80% НР и связанные с ними госпитализации оказываются потенциально предотвратимыми [1, 2], что дает убедительные доказательства значимости постмаркетингового надзора за лекарственными препаратами. Кроме того, пандемия COVID-19, как чрезвычайная ситуация

в области общественного здравоохранения, показала, насколько важны фармаконадзор и надлежащее информирование о рисках ЛС для лучшего определения их профиля безопасности в реальных условиях.

**ЦЕЛЮ** данной публикации является представление роли фармаконадзора и перспектив его развития в обеспечении безопасности пациентов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ нормативно-правовых актов, литературных данных, данных зарубежных и российский исследований в области мониторинга безопасности ЛС.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Основа фармаконадзора – идентификация сигналов о безопасности применения лекарственных средств. К «сигналам» относят предполагаемые НР или побочные проявления после иммунизации (ПППИ), которые не были или не могли быть идентифицированы на этапе клинических исследований и/или которые не были предсказаны на основании механизма действия препарата. Классическими примерами НР/ПППИ, выявленными методами фармаконадзора, являются нарушения ЧСС и ритма при приеме антигистаминного препарата терфенадина, инвагинация кишечника при использовании ротавирусной вакцины, рабдомиолиз при применении церивастатина и кашель на фоне терапии ингибиторами

АПФ [4]. Несмотря на то, что многие проблемы безопасности обнаруживаются во время клинической разработки препаратов, предмаркетинговая оценка безопасности имеет ограничения и не позволяет выявить все возможные НР/НППИ [4]. Поэтому постмаркетинговый надзор имеет решающее значение в обеспечении безопасности как нового ЛС/вакцины, так и контроля благоприятного соотношения пользы/риска уже используемых ЛС.

Наиболее широко применяемой во всех странах мира и ВОЗ методологией обнаружения НР является добровольное информирование – метод спонтанных сообщений, имеющих такие преимущества как экономическая доступность, простота, способность выявлять новые и редкие НР, большой охват больных и ЛС, возможность осуществлять надзор на протяжении всего времени нахождения лекарственного препарата на рынке.

Согласно российскому законодательству специалистам здравоохранения необходимо информировать регуляторные органы (Росздравнадзора) о выявляемых НР на лекарственные препараты [5]. В первую очередь, отчетности требуют серьезные НР – приведшие к госпитализации, стойкой утрате трудоспособности и/или инвалидности, смерти, врожденным аномалиям или порокам развития или представляющие собой угрозу жизни. Репортирование о несерьезных НР также необходимо, поскольку позволяет выявлять увеличение частоты развития подобных НР, что также относится к сигналам о безопасности ЛС и требует тщательного расследования. Кроме этого, Росздравнадзор рекомендует сообщать о всех НР, возникших при применении новых ЛС (менее 5 лет на рынке), случаях применения ЛС, противопоказанных при беременности на фоне беременности, случаях передозировки и злоупотребления ЛС, случаях неэффективности ЛС при применении препаратов для лечения жизнеугрожающих заболеваний, контрацептивов, вакцин и т.п., случаях подозрительных на несоответствие качества лекарственного препарата (ЛП) нормативной документации [5].

Результатом деятельности по мониторингу безопасности ЛС, при необходимости, могут

быть внесение новой информации в инструкцию по медицинскому применению ЛП, мероприятия по управлению рисками, связанными с применением ЛП, проведение доклинических или клинических исследований ЛП, приостановление применения и отмена государственной регистрации ЛП.

В России функционируют два классических способа предоставления информации о подозреваемой НР/неэффективности в регуляторный орган: дистанционно через Интернет в систему «Фармаконадзор 2.0» АИС Росздравнадзора или на бумажном носителе.

Надлежаще организованная система фармаконадзора на уровне ЛПУ включает в себя назначенного ответственного специалиста по мониторингу безопасности ЛС, которым является врач-клинический фармаколог, осуществляющий как выявление НР, так и информирование о них регуляторного органа [6].

Поскольку индивидуальные спонтанные сообщения (СС) о развитии НР или неэффективности ЛС остаются краеугольным камнем фармаконадзора, качество заполнения карт-извещений в любом формате требует максимальной полноты и профессиональности.

В целом, работа по развитию систем, основанных на методе спонтанных сообщений, в основном сосредоточена на таких аспектах как повышение качества данных, увеличение общего объема отчетности и разработке методов для более быстрого и эффективного получения информации. Увеличение объема СС может повысить эффективность количественных методов обнаружения статистических сигналов о безопасности, однако количественные методы в настоящее время обычно используются для дополнения клинического анализа и оценки СС. Ценность же СС во многом определяется новизной и информативностью конкретных зарегистрированных сведений, однако это может варьироваться в зависимости от конкретного ЛС или НР.

Стоит отметить появившиеся сравнительно недавно альтернативные (поступающими не из учреждений здравоохранения) источники получения информации о НР, выявленные случаи из которых рассматриваются и анализируются как

«истинные» СС: научная и медицинская литература, сведения из немедицинских источников, информация социальных медиа, текстовые/аудио/видеообсуждения с чат-ботами или поставщиками медицинских услуг [7]. Кроме того, рядом исследований продемонстрирована ценность пациентов как репортеров и во многих странах расширены возможности (приложение для смартфонов, электронные формы карт-извещений на сайтах центров фармаконадзора) для направления пациентами СС в центры мониторинга безопасности ЛС и национальные базы данных [8, 9].

Однако несмотря на то, что фармаконадзор развивается, все же он отстает от впечатляющих научных и технологических достижений, достигнутых в других направлениях медицины. К сожалению, добровольная отчетность плохо оценивает истинную распространенность НР, поскольку показатели отчетности могут значительно варьировать в зависимости от мотивации, наличия времени, квалификации, страха перед наказанием и подобных факторов у отправителя [10]. Учитывая эти известные ограничения метода спонтанных сообщений, часто используются дополнительные стратегии выявления НР, включая триггерные инструменты, ручной просмотр медицинских карт и автоматизированное наблюдение.

Просмотр медицинских карт вручную требует больших ресурсов, и его трудно поддерживать длительное время, несмотря на свою высокую эффективность в обнаружении НР [10].

Термин «триггерный инструмент» впервые введен в США в начале 1990-х годов, позднее Institute for Healthcare Improvement (IHI, USA) усовершенствовал и разработал различные варианты триггерных инструментов, такие как метод глобальных триггеров (Global trigger tool – GTT), триггерный инструмент для отделений интенсивной терапии (Intensive Care Unit Adverse Event Trigger Tool), педиатрический триггерный инструмент (Pediatric Trigger Toolkit: Measuring Adverse Drug Events in the Children's Hospital), перинатальный триггерный инструмент (Perinatal Trigger Tool) [11]. Медицинские учреждения могут применять этот метод для регулярного мониторинга медицинской

документации с целью быстрого поиска конкретной информации («триггера» – показателя, косвенно указывающего на возможное наличие НР) о пациенте, которая поможет идентифицировать НР.

Автоматизированное наблюдение за НР расширяет концепцию триггерных инструментов, используя компьютерные программы для запроса триггеров в клинической информационной системе больницы. При выявлении потенциального НР или обнаружении развивающихся неблагоприятных условий система автоматизированного наблюдения предупреждает о возможном возникновении НР. Автоматизированная стратегия позволяет следить за всеми картами стационара, тем самым увеличивая вероятность обнаружения событий [10].

Доступ к крупномасштабным сетям баз данных предоставляет новые способы и возможности для мониторинга безопасности ЛС на пострегистрационном этапе и получения реальной информации для поддержки принятия решений. В мае 2008 года FDA запустило инициативу Sentinel, инфраструктуру, анализирующую электронные медицинские данные для оценки безопасности зарегистрированных медицинских продуктов [12]. На сегодняшний день Sentinel разработала одну из крупнейших сетей баз данных для оценки безопасности ЛС FDA.

Проведение фармакоэпидемиологических исследований, объединяющих несколько баз данных, особенно полезно, когда исходы или интересующие воздействия редки или необходимы доказательства из разных стран. Сочетание информации из нескольких баз данных может обеспечить статистическую мощь, необходимую для доказательства связи между клиническим событием и воздействием конкретного лекарственного препарата. Примером подобной сети является ITA-COVID19, итальянская межрегиональная сеть, созданная для проведения фармакоэпидемиологических исследований с целью оценки связи между ЛС, вакцинами и COVID-19 [13]. Английская аналитическая платформа для анализа данных электронных медицинских карт OpenSAFELY и междисциплинарное сотрудничество Observational



Health Data Sciences and Informatics (OHDSI) широко используются для поддержки исследований COVID-19 [14, 15].

Очевидно, что доступность медицинских данных значительно возросла и будет увеличиваться в ближайшем будущем. Огромные объемы электронных данных дают возможность применять методы искусственного интеллекта (ИИ) для улучшения оценки безопасности ЛС. Извлечение информации с использованием методов обработки естественного языка (NLP – Natural Language Processing) и анализа текста для сбора соответствующих сведений из доступных источников приобретает все большее значение в области клинических исследований. Однако методы анализа текста и NLP могут быть очень полезны для сбора информации о НР и межлекарственных взаимодействиях, помогая, в том числе, клиницистам в мониторинге безопасности ЛС [16]. Как государственные, так и частные организации в настоящее время пытаются разработать инструменты ИИ, которые могут позволить автоматическое извлечение взаимосвязей между ЛС и нежелательными явлениями в текстовых данных [17].

Перспективным представляется использование ИИ и машинного обучения в фармаконадзоре для автоматического выполнения рутинных задач, связанных с вводом и обработкой истории болезни, выявления кластеров НР, представляющих собой симптомы синдромов, прогнозирование и предотвращение неблагоприятных событий с помощью конкретных моделей с использованием реальных данных и проведения фармакоэпидемиологических исследований [18].

Одной из современных проблем здравоохранения, в том числе и фармаконадзора, стало отсутствие вакцин и препаратов для лечения и профилактики COVID-19 в первые волны пандемии, что привело к использованию off-label большого количества препаратов (гидроксихлорохин, азитромицин, ивермектин) для лечения пациентов с COVID-19 несмотря на то, что научные данные об их пользе были низкого качества и основаны на исследованиях *in vitro*. В этом контексте фармаконадзор имел решающее значение для выявления рисков,

связанных с использованием лекарств off-label. Так, известная проаритмогенная активность азитромицина, широко используемого для лечения пациентов с COVID-19, которая может усиливаться при его сочетании с другими ЛС, предлагаемыми для лечения COVID-19 (гидроксихлорохином), побудила регулирующие органы в большинстве стран оперативно выпустить предупреждения против использования этого препарата, за исключением случаев возникновения бактериальной суперинфекции [19].

Еще одной проблемой для органов здравоохранения в целом стало неконтролируемое распространение информации («инфодемии») о пандемии COVID-19, часто сенсационного и искаженного характера, через печать, Интернет и социальные сети. В частности, массово информация распространилась о таких ЛС, одобренных по другим показаниям, как хлорохин, гидроксихлорохин, НПВС, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, фавипиравир и умифеновир, что могло привести к их нецелевому и, следовательно, опасному применению [20].

Ускоренное одобрение ЛС и вакцин для борьбы с пандемией COVID-19 также подчеркнуло необходимость быстрого получения данных о безопасности ЛС в постмаркетинговом периоде.

В мае 2020 года Глобальный консультативный комитет по безопасности вакцин (ВОЗ) рассмотрел вопрос о готовности фармаконадзора к выпуску будущих вакцин против COVID-19, где была подчеркнута необходимость создания во всех странах инфраструктуры и возможностей для надзора за безопасностью вакцин против COVID-19, а также реактивации и задействования существующей инфраструктуры до внедрения вакцин в клиническую практику [21].

Россия имеет большой опыт работы по мониторингу и расследованию поствакцинальных реакций и осложнений. Существовавшая до 2010 года система функционировала в рамках эпидемиологического надзора и предусматривала направление внеочередных донесений о развитии поствакцинальных осложнений (ПВО) территориальными Управлениями Роспотребнадзора в федеральную

службу Роспотребнадзора. Расследование ПВО осуществлялось территориальными органами, проводившими санитарно-эпидемиологический надзор в субъекте Российской Федерации. С сентября 2010 г. функция мониторинга безопасности ЛС/вакцин была возложена на Росздравнадзор, который по настоящее время осуществляет мониторинг с помощью метода спонтанных сообщений [22].

Согласно Методическим рекомендациям по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации [22], утверждённым Минздравом России в 2019 году, в случае развития серьезных, непредвиденных или кластерных случаев ПППИ иммунологические комиссии медицинских организаций проводят первичное расследование данных случаев, а также решается вопрос о приостановлении применения вакцины в организации. Далее Акт расследования ПППИ направляется в региональную иммунологическую комиссию, а также дистанционно в базу данных «Фармаконадзор 2.0» Росздравнадзора и в Роспотребнадзор [22, 23].

Кроме того, в июне 2020 года Росздравнадзор опубликовал Информационное письмо № 01И-1196/20 «О безопасности применения лекарственных препаратов, предназначенных для лечения COVID-19 и его последствий» [24]. Документ предлагает всем субъектам обращения ЛС (включая медицинские организации) сообщать в Росздравнадзор о каждом факте развития НР или неэффективности ЛС, применяемых при лечении коронавирусной инфекции COVID-19, которые указаны во Временных методических рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России.

Подобные условия мониторинга ЛС кажутся особенно актуальными в свете Постановления Правительства РФ от 03.04.2020 № 441, которое предусматривает ускоренную временную регистрацию препаратов для профилактики и лечения COVID-19, разрешение обращения партий/серий лекарственных препаратов, незарегистрированных в РФ, и возможность off label применения лекарственных препаратов в медицинских организациях с целью изучения их эффективности для проведения

профилактических и лечебных мероприятий при COVID-19 [25].

Также для оперативного наблюдения за состоянием здоровья добровольцев в рамках клинических исследований и пациентов, получающих вакцину и ЛС для лечения COVID-19 в реальной клинической практике, и контроля НР в России создана цифровая инфраструктура, включающая регистр всех вакцинированных в системе ЕГИСЗ, систему мониторинга движения ЛП и дистанционный дневник самонаблюдения, доступный для заполнения вакцинированным лицам [26]. Такая система позволяет отслеживать безопасность и качество вакцин/ЛС на всех этапах их жизненного цикла.

Безопасность зарегистрированных вакцин против COVID-19 постоянно контролируется во всех странах, в том числе по данным спонтанной отчетности, и регулярно публикуется обновленная информация. Так, в конце апреля 2022 года Европейская база данных СС о предполагаемых НР на ЛС (EudraVigilance) содержала в общей сложности: 743 735 случаев ПППИ на вакцину Comirnaty (BioNTech), 48 410 случаев ПППИ на вакцину Jcovden (Janssen-Cilag), 294 случая ПППИ на вакцину Nuvaxovid (Novavax CZ), 206 920 случаев ПППИ на вакцину Spikevax (Moderna) и 276 697 случаев ПППИ на вакцину Vaxzevria (AstraZeneca) [26]. В России под постоянным контролем находятся вакцины для иммунопрофилактики COVID-19 (Гам КОВИД Вак, Гам КОВИД Вак Лео, ЭпиВакКорона, КовиВак, Спутник Лайт), противовирусные ЛС Фавипиравир (Авифавир, Арепливир, Коронавир, Фавибирин) и Ремдесивир (Ремдеформ, Веклур), ингибитор интерлейкина Левилимаб (Илсира). К сожалению, опубликованных данных, поступающих в российскую базу спонтанных сообщений о случаях ПППИ на отечественные вакцины, нам найти не удалось.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Система мониторинга безопасности ЛС по-прежнему играет важную роль в современной системе здравоохранения, позволяя своевременно выявлять, оценивать и анализировать

возможные риски применения ЛС и предотвращать развитие НР, что значительно улучшает качество оказываемой современной медицинской помощи, а также повышает уровень безопасности получаемой пациентами фармакотерапии.

За последнее десятилетие были достигнуты значительные успехи в развитии российской системы фармаконадзора, однако работа по обеспечению безопасности пациентов требует непрерывного совершенствования, что, в том числе, подчеркивается в Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года. Нам представляется целесообразным развитие таких направлений, как автоматизация выявления сигналов о безопасности в отечественной базе данных спонтанной отчетности, оптимизация способов отправки информации, расширение источников получения сведений, привлечение пациентов к репортированию, повышение активности медицинских работников в области фармаконадзора. Внедрение описанных в статье

новых подходов открывает возможности к лучшему пониманию НР, их большей предсказуемости и, следовательно, предотвратимости, что, в конечном итоге, позволяет повысить безопасность пациентов.

## ВКЛАД АВТОРОВ

С. К. Зырянов – формулировка идеи, написание рукописи, окончательное редактирование и утверждение публикуемой версии рукописи; К. Э. Затолочина – написание и редактирование рукописи; А. С. Казаков – написание и редактирование рукописи.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Sergey K. Zyryanov – formulation of the idea, final editing and approval of the published version of the manuscript; Karina E. Zatolochina – writing and editing of the manuscript; Alexander S. Kazakov – writing and editing of the manuscript.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Giardina C., Cutroneo P.M., Mocciaro E. et al. Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: Results of the FORWARD (Facilitation of Reporting in Hospital Ward) // Study. *Front. Pharmacol.* 2018; 9:350. DOI: 10.3389/fphar.2018.00350
2. Geer M. I., Koul P. A., Tanki S. A. et al. Frequency, types, severity, preventability and costs of Adverse Drug Reactions at a tertiary care hospital // *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2016;81:323–334. DOI: 10.1016/j.vascn.2016.04.011. Epub 2016 Apr 20. PMID: 27109493.
3. Lim R., Ellett L. M. K., Semple S. et al. The Extent of Medication-Related Hospital Admissions in Australia: A Review from 1988 to 2021 // *Drug Saf.* 2022;45(3):249–257. DOI: 10.1007/s40264-021-01144-1. Epub 2022 Jan 28. PMID: 35089582; PMCID: PMC8933367.
4. Bate A., Stegmann J. U. Safety of medicines and vaccines – building next generation capability // *Trends Pharmacol Sci.* 2021;42(12):1051–1063. DOI: 10.1016/j.tips.2021.09.007. Epub 2021 Oct 9. PMID: 34635346.
5. Мурашко М. А., Пархоменко Д. В., Асеев И. Л., Носенко В. В., Поливанов В. А., Глаголев С. В. Роль и практика фармаконадзора в российском здравоохранении // *Вестник Росздравнадзора*. 2014; 3:54–61.
6. Журавлева М. В., Кокушкин К. А., Курносова Т. И. и др. Стандартная операционная процедура мониторинга эффективности и безопасности лекарственных препаратов в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы для врачей общей практики и среднего медицинского персонала. Методические рекомендации. Москва, 2019. – 62 с.
7. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Module VI (Rev1) EMA/873138/2011. Rev1. 2014. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/09/WC500172402.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/09/WC500172402.pdf) (Accessed: 10 Jan 2017).
8. Download the Yellow Card mobile app to report suspected adverse drug reactions. 2015. [Electronic resource]. URL: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/download-the-yellow-card-mobile-app-to-report-suspected-adverse-drug-reactions>. (Accessed: 10.07.2022).
9. WEB-RADR. IMI – Innovative Medicines Initiative. 2014. [Electronic resource]. URL: <https://www.imi.europa.eu/content/web-radr> (Accessed: 10.07.2022).
10. Ferranti J., Horvath M., Cozart H. et al. A Multifaceted Approach to Safety: The Synergistic Detection of

- Adverse Drug Events in Adult Inpatients // *Journal of Patient Safety*. 4(3):184–190, September 2008. DOI: 10.1097/PTS.0b013e318184a9d5
11. Introduction to Trigger Tools for Identifying Adverse Events. [Electronic resource]. URL: [www.ihl.org/resources/Pages/Tools/IntrotoTriggerToolsforIdentifyingAEs.aspx](http://www.ihl.org/resources/Pages/Tools/IntrotoTriggerToolsforIdentifyingAEs.aspx) (Accessed: 10.07.2022).
  12. FDA's Sentinel Initiative. [Electronic resource]. URL: <https://www.fda.gov/safety/fdas-sentinel-initiative> (Accessed: 10.07.2022).
  13. Trifirò G., Massari M., Da Cas R. et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Death in Patients Hospitalised with COVID-19: A Retrospective Italian Cohort Study of 43,000 Patients // *Drug Saf.* 2020; 43 (12), 1297–1308. DOI: 10.1007/s40264-020-00994-5.
  14. Williamson E. J., Walker A. J., Bhaskaran K. et al. Factors Associated with COVID-19-Related Death Using OpenSAFELY // *Nature*. 2020; 584 (7821), 430–436. DOI: 10.1038/s41586-020-2521-4.
  15. Lane J. C. E., Weaver J., Kostka K. et al. Risk of Hydroxychloroquine Alone and in Combination with Azithromycin in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: a Multinational, Retrospective study *The Lancet* // *Lancet Rheumatol.* 2020; 2 (11), e698–e711. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30276-9.
  16. Wong A., Plasek J. M., Montecalvo S. P. et al. Natural Language Processing and its Implications for the Future of Medication Safety: A Narrative Review of Recent Advances and Challenges // *Pharmacotherapy*. 2018; 38 (8), 822–841. DOI: 10.1002/phar.2151
  17. Basile A. O., Yahi A., Tatonetti N. P. Artificial Intelligence for Drug Toxicity and Safety // *Trends Pharmacol. Sci.* 2019;40 (9), 624–635. DOI: 10.1016/j.tips.2019.07.005.
  18. Bate A., Hobbiger S. F. Artificial Intelligence, Real-World Automation and the Safety of Medicines // *Drug Saf.* 2021; 44 (2), 125–132. DOI: 10.1007/s40264-020-01001-7.
  19. Sultana J., Cutroneo P. M., Crisafulli S. et al. Azithromycin in COVID-19 Patients: Pharmacological Mechanism, Clinical Evidence and Prescribing Guidelines // *Drug Saf.* 2020; 43 (8), 691–698. DOI: 10.1007/s40264-020-00976-7
  20. Tuccori M., Convertino I., Ferraro S. et al. The Impact of the COVID-19 “Infodemic” on Drug-Utilization Behaviors: Implications for Pharmacovigilance // *Drug Saf.* 2020; 43, 699–709. URL: <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00965-w>
  21. Covid-19 vaccines: safety surveillance manual. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
  22. Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации (утв. Министерством здравоохранения РФ от 12 апреля 2019 г.). [Электронный ресурс]. URL: <https://www.garant.ru/files/4/9/1299194/mr.rtf?ysclid=I55rzltysv851145432> (Дата обращения: 10.07.2022).
  23. Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации. Москва, 2019. [Электронный ресурс]. URL: <https://roszdravnadzor.gov.ru/i/upload/images/2020/-2/10/1581341711.79709-1-29904.pdf?ysclid=I555-g60dyq316202362> (Дата обращения: 10.07.2022).
  24. Информационное письмо № 01И-1196/20 «О безопасности применения лекарственных препаратов, предназначенных для лечения COVID-19 и его последствий». [Электронный ресурс]. URL: <https://roszdravnadzor.gov.ru/i/upload/images/2020/6/29/1593418346.20727-1-3435.pdf> (Дата обращения: 10.07.2022).
  25. Постановление Правительства РФ от 3 апреля 2020 г. № 441 «Об особенностях обращения лекарственных препаратов для медицинского применения, которые предназначены для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации и для организации оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций, предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов» (с изменениями и дополнениями). [Электронный ресурс]. URL: [https://minzdrav.midural.ru/uploads/%D0%9F%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5%20%D0%9F%D1%80%D0%B0%D0%B2%D0%B8%D1%82%D0%B5%D0%BB%D1%8C%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B0%20%D0%A0%D0%BE%D1%81%D1%81%D0%B8%D0%B8%20%D0%BE%D1%82%2003\\_04\\_2020%20E2%84%96%20441.pdf](https://minzdrav.midural.ru/uploads/%D0%9F%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5%20%D0%9F%D1%80%D0%B0%D0%B2%D0%B8%D1%82%D0%B5%D0%BB%D1%8C%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B0%20%D0%A0%D0%BE%D1%81%D1%81%D0%B8%D0%B8%20%D0%BE%D1%82%2003_04_2020%20E2%84%96%20441.pdf) (Дата обращения: 10.07.2022).
  26. Единая государственная информационная система в сфере здравоохранения. [Электронный ресурс]. URL: <https://egisz.rosminzdrav.ru> (Дата обращения: 10.07.2022).
  27. COVID-19 vaccines safety update. European Medicines Agency, 2022. [Электронный ресурс]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccines-safety-update-12-may-2022\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccines-safety-update-12-may-2022_en.pdf) (Accessed: 10.07.2022).



## REFERENCES

1. Giardina C., Cutroneo P. M., Mocciaro E. et al. Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: Results of the FORWARD (Facilitation of Reporting in Hospital Ward) // Study. *Front. Pharmacol.* 2018; 9:350. DOI: 10.3389/fphar.2018.00350
2. Geer M. I., Koul P. A., Tanki S. A. et al. Frequency, types, severity, preventability and costs of Adverse Drug Reactions at a tertiary care hospital // *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2016;81:323–334. DOI: 10.1016/j.vascn.2016.04.011. Epub 2016 Apr 20. PMID: 27109493.
3. Lim R., Ellett L. M. K., Semple S. et al. The Extent of Medication-Related Hospital Admissions in Australia: A Review from 1988 to 2021 // *Drug Saf.* 2022;45(3):249–257. DOI: 10.1007/s40264-021-01144-1. Epub 2022 Jan 28. PMID: 35089582; PMCID: PMC8933367.
4. Bate A., Stegmann J. U. Safety of medicines and vaccines – building next generation capability // *Trends Pharmacol Sci.* 2021;42(12):1051–1063. DOI: 10.1016/j.tips.2021.09.007. Epub 2021 Oct 9. PMID: 34635346.
5. Murashko M. A., Parhomenko D. V., Aseckaya I. L., Nosenko V. V., Polivanov V. A., Glagolev S. V. The role and practice of pharmacovigilance in Russian healthcare // *Vestnik Roszdravnadzora.* 2014; 3:54–61. (In Russian).
6. Zhuravleva M. V., Kokushkin K. A., Kurnosova T. I. et al. The standard operating procedure for monitoring the effectiveness and safety of medicines in medical organizations of the state healthcare system of the city of Moscow for general practitioners and nursing staff. Methodological recommendations. Moscow, 2019. – 62 p. (In Russian).
7. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Module VI (Rev1) EMA/873138/2011. Rev1.2014. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/09/WC500172402.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/09/WC500172402.pdf). (Accessed: 10 Jan 2017).
8. Download the Yellow Card mobile app to report suspected adverse drug reactions. 2015. [Electronic resource]. URL: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/download-the-yellow-card-mobile-app-to-report-suspected-adverse-drug-reactions>. (Accessed: 10.07.2022).
9. WEB-RADR. IMI–Innovative Medicines Initiative. 2014. [Electronic resource]. URL: <https://www.imi.europa.eu/content/web-radr> (Accessed: 10.07.2022).
10. Ferranti J., Horvath M., Cozart H. et al. A Multifaceted Approach to Safety: The Synergistic Detection of Adverse Drug Events in Adult Inpatients // *Journal of Patient Safety.* 4(3):184–190, September 2008. DOI: 10.1097/PTS.0b013e318184a9d5
11. Introduction to Trigger Tools for Identifying Adverse Events. [Electronic resource]. URL: [www.ihl.org/resources/Pages/Tools/IntrotoTriggerToolsforIdentifyingAEs.aspx](http://www.ihl.org/resources/Pages/Tools/IntrotoTriggerToolsforIdentifyingAEs.aspx) (Accessed: 10.07.2022).
12. FDA's Sentinel Initiative. [Electronic resource]. URL: <https://www.fda.gov/safety/fdas-sentinel-initiative> (Accessed: 10.07.2022).
13. Trifirò G., Massari M., Da Cas R. et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Death in Patients Hospitalised with COVID-19: A Retrospective Italian Cohort Study of 43,000 Patients. *Drug Saf.* 2020; 43 (12), 1297–1308. DOI: 10.1007/s40264-020-00994-5
14. Williamson E. J., Walker A. J., Bhaskaran K. et al. Factors Associated with COVID-19-Related Death Using OpenSAFELY // *Nature.* 2020;584 (7821), 430–436. DOI: 10.1038/s41586-020-2521-4
15. Lane J. C. E., Weaver J., Kostka K. et al. Risk of Hydroxychloroquine Alone and in Combination with Azithromycin in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: a Multinational, Retrospective study *The Lancet // Lancet Rheumatol.* 2020; 2 (11), e698–e711. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30276-9
16. Wong A., Plasek J. M., Montecalvo S. P. et al. Natural Language Processing and its Implications for the Future of Medication Safety: A Narrative Review of Recent Advances and Challenges // *Pharmacotherapy.* 2018;38 (8), 822–841. DOI: 10.1002/phar.2151
17. Basile A. O., Yahi A., Tatonetti N. P. Artificial Intelligence for Drug Toxicity and Safety // *Trends Pharmacol. Sci.* 2019;40 (9), 624–635. DOI: 10.1016/j.tips.2019.07.005
18. Bate A., Hobbiger S. F. Artificial Intelligence, Real-World Automation and the Safety of Medicines // *Drug Saf.* 2021;44(2), 125–132. DOI:10.1007/s40264-020-01001-7.
19. Sultana J., Cutroneo P. M., Crisafulli S. et al. Azithromycin in COVID-19 Patients: Pharmacological Mechanism, Clinical Evidence and Prescribing Guidelines // *Drug Saf.* 2020; 43 (8), 691–698. DOI: 10.1007/s40264-020-00976-7
20. Tuccori M., Convertino I., Ferraro S. et al. The Impact of the COVID-19 “Infodemic” on Drug-Utilization Behaviors: Implications for Pharmacovigilance // *Drug Saf.* 2020; 43, 699–709. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00965-w>
21. Covid-19 vaccines: safety surveillance manual. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
22. Methodological recommendations for the detection, investigation and prevention of adverse events after immunization (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on April 12, 2019) [Electronic resource]. URL: <https://www.garant.ru/files/4/9/1299194/mr.rtf?ysclid=I55r-zltysv851145432> (Accessed: 10.07.2022).
23. Methodological recommendations for the identification, investigation and prevention of side effects after immunization. Moscow, 2019. [Electronic resource]. URL: <https://roszdravnadzor.gov.ru/i/upload/images/2020/2/10/1581341711.79709-1-29904.pdf?ysclid=I555g60dyq316202362> (Accessed: 10.07.2022).
24. Information letter No. 011-1196/20 «On the safety of the use of medicines intended for the treatment

of COVID-19 and its consequences». [Electronic resource]. URL: <https://roszdravnadzor.gov.ru/i/upload/images/2020/6/29/1593418346.20727-1-3435.pdf> (Accessed: 10.07.2022).

25. Decree of the Government of the Russian Federation of April 3, 2020 № 441 «On the specifics of the circulation of medicines for medical use, which are intended for use in conditions of threat of occurrence, occurrence and liquidation of an emergency situation and for the organization of medical care to persons affected by emergency situations, prevention of emergency situations, prevention and treatment of diseases that pose a danger to others, diseases and lesions received in as a result of exposure to adverse chemical, biological, and radiation factors» (with amendments and additions). [Electronic resource]. URL: <https://minzdrav.midural.ru/>

[uploads/%D0%9F%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%BB%D0%B5%D0%B-D%D0%B8%D0%B5%20%D0%9F%D1%80%D0%B0%D0%B2%D0%B8%D1%82%D0%B5%D0%B-B%D1%8C%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B0%20%D0%A0%D0%BE%D1%81%D1%81%D0%B8%D0%B8%20%D0%BE%D1%82%2003\\_04\\_2020%20%E2%84%96%20441.pdf](https://minzdrav.midural.ru/uploads/%D0%9F%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%BB%D0%B5%D0%B-D%D0%B8%D0%B5%20%D0%9F%D1%80%D0%B0%D0%B2%D0%B8%D1%82%D0%B5%D0%B-B%D1%8C%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B0%20%D0%A0%D0%BE%D1%81%D1%81%D0%B8%D0%B8%20%D0%BE%D1%82%2003_04_2020%20%E2%84%96%20441.pdf) (Accessed: 10.07.2022).

26. Uniform State Health Information System (EGISZ) [Electronic resource]. URL: <https://egis.z.rosminzdrav.ru> (Accessed: 10.07.2022).
27. COVID-19 vaccines safety update. European Medicines Agency, 2022. [Electronic resource]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccines-safety-update-12-may-2022\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccines-safety-update-12-may-2022_en.pdf) (Accessed: 10.07.2022).

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/ABOUT THE AUTHORS

**Зырянов Сергей Кенсаринович** – д-р мед. наук, профессор, зав. каф. общей и клин. фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, г. Москва, Россия.

**Sergey K. Zyryanov** – Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Head of Chair of the Department of basic and clinical pharmacology RUDN University, Moscow, Russia.

ORCID: 0000-0002-6348-6867. E-mail: [zyryanov\\_sk@rudn.university](mailto:zyryanov_sk@rudn.university)

**Затолочина Карина Эдуардовна** – канд. мед. наук, доцент каф. общей и клин. фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, г. Москва, Россия.

**Karina E. Zatolochina** – PhD, Associate Professor, Department of basic and clinical pharmacology RUDN University, Moscow, Russia.

ORCID: 0000-0003-0925-0623. E-mail: [W00100@yandex.ru](mailto:W00100@yandex.ru)

**Казаков Александр Сергеевич** – канд. мед. наук, ассистент каф. общей и клин. фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, г. Москва, Россия.

**Alexander S. Kazakov** – PhD, Assistant Professor, Department of basic and clinical pharmacology RUDN University, Moscow, Russia.

ORCID: 0000-0003-2665-796X. E-mail: [kazakov\\_as@rudn.university](mailto:kazakov_as@rudn.university)