

УДК 615.065

РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ В СИСТЕМУ ФАРМАКОНАДЗОРА ИНФОРМАЦИОННЫХ БАЗ ДАННЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ПОВЫШЕНИИ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

А.Е. Крашенинников¹, А.В. Матвеев^{1,2}, Е.А. Егорова²

¹АНО «Национальный научный центр фармаконадзора», г. Москва;

²Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»

Применение лекарственных средств в практической медицине неразрывно связано с риском возникновения нежелательных реакций. Значительный рост числа спонтанных сообщений о нежелательных реакциях ЛС требует внедрения информационных технологий с целью совершенствования системы фармаконадзора. В данной статье представлена история развития баз данных нежелательных реакций, начиная с момента создания Центром международного мониторинга лекарственных средств Всемирной организацией здравоохранения первой международной базы данных отчетов о безопасности лекарственных средств VigiBase. Отдельное внимание уделено необходимости внедрения информационных технологий в системе сбора и анализа сообщений о НР держателями регистрационных удостоверений. Внедрение автоматизированных программных продуктов для осуществления работы с НР на ЛС ДРУ позволяет оптимизировать и эффективно управлять процессом работы с НР в системе фармаконадзора и обеспечить системный подход к внедрению и поддержанию системы качества фармаконадзора на надлежащем уровне.

Ключевые слова: информационные технологии, база данных, нежелательные реакции, безопасность лекарственных средств, держатель регистрационного удостоверения.

DOI 10.19163/1994-9480-2018-3(67)-8-12

DEVELOPMENT OF ADVERSE REACTIONS DATABASES, THEIR INTRODUCTION INTO PHARMACOVIGILANCE SYSTEMS AND SIGNIFICANCE FOR THE DRUG SAFETY IMPROVE

A.E. Krashennnikov¹, A.V. Matveev^{1,2}, E.A. Egorova²

¹ ANO «National Pharmacovigilance Research Center», Moscow;

² Medical Academy named after S.I. Georgievsky

of FSAEI HE «Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky»

Administration of medicines is inextricably linked to the risk of adverse reactions (ADR). A significant increase in the number of spontaneous reports about ADR requires new technologies to improve the power of pharmacovigilance (PV) systems. The history of development of such databases started by VigiBase of Uppsala International Drug Monitoring Center of WHO is presented in the article. Special attention is paid to the need for the systems, which collect and analyze ADR reports on marketing authorization holder's (MAH) side. Introduction of special PV software allows MAHs to optimize and effectively manage safety systems as well as ensure systemic approach to quality of PV systems and their updates.

Key words: information technology, database, adverse reaction, drug safety, holder of registration certificate.

Применение лекарственных средств (ЛС) в практической медицине неразрывно связано с риском возникновения нежелательных реакций (НР), причиной которых во многих случаях является недостаточно установленный уровень лекарственной безопасности [4]. Изучение и обеспечение безопасности лекарственных препаратов, находящихся на различных этапах жизненного цикла, является важным элементом системы фармаконадзора.

Становление системы фармаконадзора берет свое начало в 1848 г. Далее, мировая система фармаконадзора претерпела несколько этапов развития от организации локальных институтов до формирования в 1949 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) мирового института фармаконадзора в виде Совета Международных организаций в области медицинских наук (Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) [28]. Следующим этапом развития стала

интеграция систем фармаконадзора разных стран мира, инициатором которой выступила в 1968 г. Всемирная организация здравоохранения. Созданный в г. Уппсала (Швеция) Центр международного мониторинга лекарственных средств ВОЗ аккумулировал сообщения о НР, репортируемые всеми странами участниками программы. В рамках организованного Центра была разработана первая международная база данных отчетов по безопасности ЛС – VigiBase, которая объединила информацию обо всех зарегистрированных случаях НР на ЛС, содержащихся в локальных центрах фармаконадзора [6]. Начиная с момента создания, все данные о НР передавались и хранились в VigiBase, в основном, на бумажных носителях. Переход на использование цифровых технологий в системе сбора информации о НР стал возможен в 1990-х гг. на основании модели, предложенной Советом Международных Организаций медицинских наук (CIOMS) [22]. Гармонизация формы электронного сообщения о НР состоялась благодаря принятию в 1997 г. международного стандарта передачи информации по безопасности ЛС E2B, разработанного Международной конференцией по гармонизации технических требований к регистрации ЛС, предназначенных для человека (ICH) [30].

Согласно правилам ВОЗ мониторинг и передача информации о НР ЛС в базу данных VigiBase может осуществляться только организованными в разных странах Национальными центрами фармаконадзора. Каждая страна, желающая стать членом Международной программы ВОЗ по мониторингу безопасности лекарств, обязана организовать базу данных (административную систему для хранения и поиска данных о НР) и осуществлять через нее подачу информации о НР ЛС в базу данных VigiBase [2]. По данным сайта Центра международного мониторинга лекарственных средств ВОЗ на ноябрь 2017 г. в VigiBase содержалось более 16 миллионов сообщений о подозреваемых НР на лекарственные средства, включая вакцины и средства биологического происхождения, поступивших из 131 страны мира [30].

Одновременно с функционированием единой базы данных НР, каждая страна организовывала и совершенствовала локальную систему сбора и обработки информации о НР на лекарственные средства. Так, например, в США в 1969 г. для осуществления мониторинга безопасности лекарственных средств была создана база данных FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) [18], содержащая отчеты о неблагоприятных событиях при применении пищевых продуктов и лекарственных средств, функционирующая на основании данных, представленных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA). Переход на электронное заполнение отчетов о безопасности ЛС в 1997 г. обеспечил рост внесенных в систему сообщений о НР, поступающих от производителей ЛС, специалистов здравоохранения (врачей, фармацевтов, медсестер) и потре-

бителей ЛС. На сегодняшний день FAERS является крупнейшим в мире доступным общественности хранилищем данных о побочных реакциях ЛС с содержанием более чем 4 миллионов отчетов о НР [27].

В отличие от США, история создания единой базы данных EudraVigilance для осуществления мониторинга безопасности ЛС в Европейском союзе (ЕС) началась с создания локальных баз данных на территории отдельных стран. Так, во Франции с 1985 г. функционирует база данных фармаконадзора (French Pharmacovigilance Database (FPVD)), содержащая информацию обо всех случаях НР, зарегистрированных с 1984 г. региональными центрами фармаконадзора, расположенными в клинических отделениях университетских больниц [23, 24]. Специфика расположения региональных центров и требования французского законодательства привели к тому, что основными репортерами данных о случаях серьезных или непредвиденных нежелательных реакций являются практикующие врачи. Благодаря работе специалистов здравоохранения за период с января 1990 года по июнь 2007 года в базу данных фармаконадзора Франции было внесено почти 260 000 случаев НР на лекарственные препараты [14].

Страна-сосед Франции по ЕС – Великобритания создала локальную компьютеризированную базу данных НР ЛС в 1994 г. для использования ее в клинической практике правительственной некоммерческой исследовательской службой по изучению всех случаев оказания первой медико-санитарной помощи населению страны [11, 21]. Отличительной особенностью этой базы данных является наличие в ней не только информации о НР на ЛС, но и реестра пациентов, который по состоянию на июль 2013 г. составил 4,4 млн человек [20, 31].

Отличием базы данных НР ЛС PHARMO, созданной в Нидерландах в 1999 г., от аналогичных продуктов, созданных во Франции и Великобритании, стала консолидация баз данных о НР ЛС лечебных и аптечных учреждений. Интерфейс системы PHARMO расширен реестром жителей населения Нидерландов, что позволяет проводить качественную персонифицированную оценку НР ЛС [26].

Уникальные особенности локальных баз данных стран Европейской экономической зоны (ЕЭЗ), включающей Францию, Великобританию, Нидерланды, были учтены при формировании гармонизированной системы EudraVigilance в 2001 г. Инициатором создания данной информационной онлайн-системы для управления данными по безопасности ЛС, разрешенных в странах ЕЭЗ, выступило Европейское медицинское агентство (EMA), а начиная с 2012 г., согласно директиве 2012/26/EU Европейского парламента, использование EudraVigilance стало обязательным для всех стран ЕС [13, 16, 17, 29]. Унифицированный формат сообщения о НР и электронный обмен между всеми странами-участниками способствовали раннему обнаружению и оценке возможных сигналов безопасности ЛС. Кроме того, открытый формат пользования данной системой

позволил получать сообщения о нежелательных реакциях на лекарственные препараты от большего числа субъектов обращения ЛС (национальные регуляторные органы, медицинские работники, пациенты и потребители ЛС, а также производители ЛС) [16].

Аналогичные базы данных нежелательных реакций ЛС были разработаны на территориях и других стран: Австралии (DAEN – Database of Adverse Event Notification) [12], Канады (MedEffect) [19], Новой Зеландии (CARM - Centre for Adverse Reactions Monitoring) [24], а также Российской Федерации (АИС – Росздравнадзор) [1].

Автоматизированная информационная система – Росздравнадзор (АИС-Росздравнадзор) была создана в 2008 году. Источниками информации о НР, поступающей в систему, являются субъекты обращения ЛС, включая сотрудников территориальных органов Росздравнадзора, экспертных организаций, региональных центров мониторинга лекарственных средств, фармацевтических компаний, лечебно-профилактических и аптечных учреждений [5]. Внедрение и совершенствование информационных технологий в системе фармаконадзора РФ позволило значительно повысить число поступающих спонтанных сообщений о НР ЛС. Например, только в 2017 г. в АИС-Росздравнадзор по данным открытых источников поступило более 20 000 сообщений. Показатель сообщаемости о нежелательных реакциях ряда регионов (Алтайский край, Амурская область, Астраханская область) достиг значения 40–50 сообщений на 100 тыс. населения [9]. При этом более половины сообщений о НР на лекарственные средства поступает в АИС-Росздравнадзор от фармацевтических компаний.

Значительный объем данных спонтанных сообщений о НР ЛС, выявляемых на этапах клинических исследований и пострегистрационного обращения, а также законодательные требования Правил Надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза (ЕАЭС) [10], способствуют внедрению информационных технологий в системе сбора и анализа сообщений о НР держателями регистрационных удостоверений (ДРУ). Эффективность применения ДРУ подобных информационных технологий в системе фармаконадзора была оценена ранее фармацевтическими компаниями стран ЕС и США, где специальные автоматизированные программы по фармаконадзору используются компаниями-производителями ЛС уже на протяжении нескольких лет [7].

Объем рынка программного обеспечения для осуществления фармаконадзора, по данным исследовательской организации Grand View Research, только в 2015 г. оценивался в 117,3 млн долларов США [8]. Прогноз на 2024 г. – это 207,3 млн долларов США, при этом основной рост потребностей предполагается в странах БРИК (Бразилия, Россия, Индия, Китай) [3]. Среди поставщиков программного обеспечения для автоматизации процессов фармаконадзора можно выделить компании Oracle, ArisGlobal, Ennov и FlexDatabase.

Целесообразность применения держателями регистрационных удостоверений информационных технологий обусловлена возможностью оптимизации процессов фармаконадзора и обеспечения эффективного выполнения одного из критических процессов системы фармаконадзора: процедур работы с индивидуальными сообщениями о НР ЛС (сбор, обработка, управление, контроль качества, получение недостающих данных, классификация, контроль дублирования данных, оценка и своевременное репортирование данных). Сдерживающими факторами внедрения программного обеспечения у ДРУ являются затраты на его стоимость, необходимость индивидуальной дополнительной настройки программы и специальной подготовки сотрудника.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значительный рост числа спонтанных сообщений о нежелательных реакциях ЛС требует внедрения информационных технологий с целью совершенствования системы фармаконадзора.

За последние 30 лет произошел переход от локальных (региональных) баз данных к единым консолидированным информационным системам по безопасности ЛС. Отличительными преимуществами таких систем является использование гармонизированных форм сообщений о НР на ЛС, обеспечение возможности автоматизированного обмена информацией и увеличение при их использовании числа субъектов обращения ЛС, репортирующих о НР (специалисты здравоохранения, аптечные организации, население).

Организация и ведение баз данных НР ДРУ является регуляторным требованием Правил Надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС. Широко применяемые в системе обеспечения лекарственной безопасности методы сбора и анализа информации о НР (бумажные носители, программы Microsoft Office) могут не обеспечить качественное выполнение критического процесса фармаконадзора. Внедрение автоматизированных программных продуктов для осуществления работы с НР на ЛС ДРУ позволяет оптимизировать и эффективно управлять процессом работы с НР в системе фармаконадзора и обеспечить системный подход к внедрению и поддержанию системы качества фармаконадзора на надлежащем уровне.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автоматизированная информационная система Росздравнадзора [Электронный ресурс]. URL: db.roszdravnadzor.ru.
2. Безопасность лекарственных средств. Фармаконадзор. Меморандум по национальной стратегии в области безопасных лекарственных средств и их надлежащего использования [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who-umc.org/media/1214/aide-memoire-ru.pdf>.
3. Готовы ли российские компании к новым требованиям по фармаконадзору? Качественная клиническая практика [Электронный ресурс]. URL: <http://m.clinvest.ru/news/item/gotovy-li-rossijskie-kompanii-k-novym-trebovaniyam-po-farmakonadзору?version=mobile>.

4. Елисева Е.В., Феоктистова Ю.В., Поддубный Е.А., Шмыкова И.И., Гончарова Р.К. Фармакоэпидемиология и фармаконадзор у беременных: опыт региональной службы клинической фармакологии // *Гинекология*. – 2013. – № 15 (4). – С. 52–55.
5. Загородникова К.А. Организация мониторинга безопасности лекарственных средств в мире – методологические подходы // *Тихоокеанский медицинский журнал*. – 2015. – № 1. – С. 11–15.
6. Казарян И.А. Рекомендации ВОЗ по организации системы фармаконадзора в разных странах (сообщение 1) // *ФАРМА*. – 2014. – № 9. – С. 42–46.
7. Логиновская О.А., Грошева П.А., Зинкевич А.С. Автоматизированная система по управлению процессами фармаконадзора // *Качественная клиническая практика*. – 2016. – № 4. – С. 43–47.
8. Новости GMP. В ближайшие годы рынок ПО для фармаконадзора увеличится в 2 раза [Электронный ресурс]. URL: <https://gmpnews.ru/2017/02/v-blizhajshie-gody-rynok-po-dlya-farmakonadzora-velichitsya-v-dva-raza/>.
9. О деятельности Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения в 2017 году. Москва, 2018 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.roszdravnadzor.ru/upload/images/2018/4/3/1522744892.13699-1-12938.pdf>.
10. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза. 2015 г.
11. Clinical Practice Research Datalink [Electronic resource]. URL: https://en.wikipedia.org/wiki/Clinical_Practice_Research_Datalink.
12. Database of Adverse Event Notifications (DAEN) [Electronic resource]. URL: <https://www.tga.gov.au/database-adverse-event-notifications-daen>.
13. Directive 2012/26/EU of the European parliament and of the council [Electronic resource]. URL: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2012_26/dir_2012_26_en.pdf. Accessed January 2018.
14. Drugs and dilated cardiomyopathies: A case/noncase study in the French Pharmacovigilance Database [Electronic resource]. URL: <https://www.researchgate.net/publication/42108283>.
15. EudraVigilance – Key activities and developments 2018–20 [Electronic resource]. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000679.jsp&mid=WCOB01ac05800250b5.
16. EudraVigilance – Pharmacovigilance in EEA [Electronic resource]. URL: <https://eudravigilance.ema.europa.eu/human/index.asp/>.
17. European medicines agency [Electronic resource]. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000239.jsp&mid=WCOB01ac05800250b5.
18. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): Latest Quarterly Data Files [Electronic resource]. URL: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm082193.htm>.
19. Government of Canada. MedEffect Canada [Electronic resource]. URL: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada.html>.
20. Herrett E., Gallagher A., Bhaskaran K., Forbes H. Data resource profile: clinical practice research datalink // *International Journal of Epidemiology*. – 2015. – № 44 (3). – P. 827–836.
21. Lawrenson R., Williams T., Farmer R. Clinical information for research; the use of general practice database [Electronic resource] // *J. Pub. Health. Med.* – 1999. – № 21 (3). – P. 299–304. URL: <https://www.cprd.com/bibliography/generalarticles.asp>.
22. Lindquist M. VigiBase, the WHO Global ICSR Database System Basic Facts [Electronic resource] // *SAGE Journals*. URL: <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/009286150804200501>.
23. Moore N., Noblet C., Kreft-Jais C. French pharmacovigilance database system: examples of utilization // *Therapie*. – 1995. – № 50. – P. 557–562.
24. Moulis G., Sommet A., Durrieu G. Trends of reporting of “serious” vs. “non-serious” adverse drug reactions over time: a study in the French Pharmacovigilance Database // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2012. – № 74. – P. 201–204.
25. New Zealand Pharmacovigilance Centre [Electronic resource]. URL: <https://npxphvc.otago.ac.nz/about/>.
26. PHARMO Database Network [Electronic resource]. URL: <https://www.pharmo.nl/what-we-have/pharmo-database-network/>.
27. Sakaeda T., Tamon A., Kadoyama K., Okuno Y. Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System // *nt. J. Med. Sci.* – 2013. – № 10 (7). – P. 796–803.
28. Sciences reporting Adverse Drug Reaction. Definitions of terms and criteria for their use. – Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 1999. – 170 p.
29. The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (revision 1). EMA/95098/2010 [Electronic resource]. URL: http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/documents/ENCePPGuideofMethStandardsinPE.pdf.
30. VigiBase: signaling harm and pointing to safer use [Electronic resource]. URL: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/vigibase-signalling-harm-and-pointing-to-safer-use/>.
31. Williams T., Van Staa T., Puri S., Eaton S. Recent advances in the utility and use of the General Practice Research Database as an example of a UK Primary Care Data resource // *Ther. Adv. Drug. Saf.* – 2012. – № 3 (2). – P. 89–99.

REFERENCES

1. Avtomatizirovannaya informacionnaya sistema Roszdravnadzora [Jelektronnyj resurs] [Automated information system of Roszdravnadzor]. Available at: db.roszdravnadzor.ru.
2. Bezopasnost lekarstvennyh sredstv. Farmakonadzor. Memorandum po nacionalnoj strategii v oblasti bezopasnyh lekarstvennyh sredstv i ih nadlezhashchego ispolzovaniya [Jelektronnyj resurs] [Safety of medicinal products. Pharmacovigilance. Memorandum on the National Strategy for Safe Drugs and their Proper Use]. Available at: <https://www.who-umc.org/media/1214/aide-memoire-ru.pdf>. Accessed January 2018.
3. Gotovy li rossijskie kompanii k novym trebovaniyam po farmakonadзору? Kachestvennaya klinicheskaya praktika [Jelektronnyj resurs] [Are Russian companies ready for new pharmacovigilance requirements? Qualitative clinical practice]. Available at: <http://m.clinvest.ru/news/item/gotovy-li-rossijskie-kompanii-k-novym-trebovaniyam-po-farmakonadзору?version=mobile>.
4. Eliseeva E.V., Feoktistova Yu.V., Poddubnyj E.A., Shmykova I.I., Goncharova R.K. Farmakoehpidemiologiya i farmakonadzor u beremennyh opyt regionalnoj sluzhby klinicheskoy farmakologii [Pharmacoepidemiology and pharmacovigilance in pregnant women experience the regional service of clinical pharmacology]. *Ginekologiya* [Gynecology], 2013, no. 15 (4), pp. 52–55. (In Russ.; abstr. in Engl.).
5. Zagorodnikova K.A. Organizaciya monitoringa bezopasnosti lekarstvennyh sredstv v mire – metodologicheskie podhody [Organization of monitoring the safety of medicines in the world – methodological approaches]. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal* [Pacific Medical Journal], 2015, no. 1, pp. 11–15. (In Russ.; abstr. in Engl.).
6. Kazaryan I.A. Rekomendacii VOZ po organizacii sistemy farmakonadzora v raznyh stranah (soobshchenie 1) [WHO recommendations on the organization of the pharmacovigilance system in different countries]. *FARMA*, 2014, no. 9, pp. 42–46. (In Russ.; abstr. in Engl.).
7. Loginovskaya O.A., Grosheva P.A., Zinkevich A.S. Avtomatizirovannaya sistema po upravleniyu processami farmakonadzora [Automated system for managing pharmacovigilance processes]. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* [Qualitative clinical practice], 2016, no. 4, pp. 43–47. (In Russ.; abstr. in Engl.).

8. Novosti GMP. V blizhajshie gody rynek PO dlya farmakonadzora uvelichitsya v 2 raza [Jelektronnyj resurs] [GMP news. In the coming years, the market for pharmacovigilance software will double]. Available at: <https://gmpnews.ru/2017/02/v-blizhajshie-gody-rynek-po-dlya-farmakonadzora-uvelichitsya-v-dva-raza/>.
9. O deyatelnosti Federalnoj sluzhby po nadzoru v sfere zdravoohraneniya v 2017 godu. Moskva, 2018 [Jelektronnyj resurs]. [On the activities of the Federal Service for Supervision in Health Care in 2017. Moscow, 2018]. Available at: <http://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2018/4/3/1522744892.13699-1-12938.pdf>.
10. Reshenie Soveta Evrazijskoj ehkonomicheskoy komissii ot 03 11 2016 g. No. 87 «Ob utverzhenii Pravil nadležashchej praktiki farmakonadzora Evrazijskogo ehkonomicheskogo soyuza 2015 g.» [Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission of 03.11.2016. No. 87 «On Approval of the Rules of Good Pharmacovigilance Practice of the Eurasian Economic Union. 2015»].
11. Clinical Practice Research Datalink [Electronic resource]. Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/Clinical_Practice_Research_Datalink.
12. Database of Adverse Event Notifications (DAEN) [Electronic resource]. Available at: <https://www.tga.gov.au/database-adverse-event-notifications-daen>.
13. Directive 2012/26/EU of the European parliament and of the council [Electronic resource]. Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2012_26/dir_2012_26_en.pdf. Accessed January 2018.
14. Drugs and dilated cardiomyopathies: A case/noncase study in the French Pharmacovigilance Database [Electronic resource]. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/42108283>.
15. EudraVigilance – Key activities and developments 2018–20 [Electronic resource]. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000679.jsp&mid=WC0b01ac05800250b5.
16. EudraVigilance – Pharmacovigilance in EEA [Electronic resource]. Available at: <https://eudravigilance.ema.europa.eu/human/index.asp/>.
17. European medicines agency [Electronic resource]. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000239.jsp&mid=WC0b01ac05800250b5.
18. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): Latest Quarterly Data Files [Electronic resource]. Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm082193.htm>.
19. Government of Canada. MedEffect Canada [Electronic resource]. Available at: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada.html>.
20. Herrett E., Gallagher A., Bhaskaran K., Forbes H. Data resource profile: clinical practice research datalink. International Journal of Epidemiology, 2015, no. 44 (3), pp. 827–836.
21. Lawrenson R., Williams T., Farmer R. Clinical information for research; the use of general practice database [Electronic resource]. J. Pub. Health. Med., 1999, no. 21 (3), pp. 299–304. Available at: <https://www.cprd.com/bibliography/generalarticles.asp>.
22. Lindquist M. VigiBase, the WHO Global ICSR Database System Basic Facts [Electronic resource]. SAGE Journals. Available at: <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/009286150804200501>.
23. Moore N., Noblet C., Kreft-Jais C. French pharmacovigilance database system: examples of utilization. Therapie, 1995, no. 50, pp. 557–562.
24. Moulis G., Sommet A., Durrieu G. Trends of reporting of “serious” vs. “non-serious” adverse drug reactions over time: a study in the French Pharmacovigilance Database. Br. J. Clin. Pharmacol., 2012, no. 74, pp. 201–204.
25. New Zealand Pharmacovigilance Centre [Electronic resource]. Available at: <https://nxphvc.otago.ac.nz/about/>.
26. PHARMO Database Network [Electronic resource]. Available at: <https://www.pharmo.nl/what-we-have/pharmo-database-network/>.
27. Sakaeda T., Tamon A., Kadoyama K., Okuno Y. Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System. Int. J. Med. Sci., 2013, no. 10 (7), pp. 796–803.
28. Sciences reporting Adverse Drug Reaction. Definitions of terms and criteria for their use. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 1999. 170 p.
29. The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (revision 1). EMA/95098/2010 [Electronic resource]. Available at: http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/documents/ENCePPGuideofMethStandardsinPE.pdf.
30. VigiBase: signaling harm and pointing to safer use [Electronic resource]. Available at: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/vigibase-signalling-harm-and-pointing-to-safer-use/>.
31. Williams T., Van Staa T., Puri S., Eaton S. Recent advances in the utility and use of the General Practice Research Database as an example of a UK Primary Care Data resource. Ther. Adv. Drug Saf., 2012, no. 3 (2), pp. 89–99.

Контактная информация

Егорова Елена Александровна – к. фарм. н., ассистент кафедры внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии, Медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», e-mail: elena212007@rambler.ru