

## **ФАРМАКОНАДЗОР - ВАЖНЫЙ ИНСТРУМЕНТ В ОБЕСПЕЧЕНИИ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

**Калиева Шолпан Сабатаевна**

канд. мед. наук, ассоциированный профессор, Заведующая кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Некоммерческое Акционерное Общество Медицинский университет Караганды, РК, г. Караганда

**Балхашева Айгерим Еркеновна**

магистрант, Некоммерческое Акционерное Общество Медицинский университет Караганды, РК, г. Караганда

### **PHARMACOVIGILANCE IS AN ESSENTIAL TOOL IN ENSURING THE SAFETY OF MEDICINES**

***Sholpan Kalieva***

*Candidate of Medicine Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, NC JSC Karaganda medical university, Kazakhstan, Karaganda city*

***Aygerim Balkhasheva***

*Master student of NC JSC Karaganda medical university, Kazakhstan, Karaganda city*

**Аннотация.** В статье предоставлено краткое изложение вопросов, обосновывающих важность изучения системы фармаконадзора для обеспечения безопасного применения лекарственных препаратов пациентами. Надзор за безопасностью лекарственных средств в значительной степени опирается на спонтанное сообщение о побочных реакциях на лекарственные средства и, таким образом, зависит от мотивации медицинских работников сообщать о наблюдаемых неблагоприятных побочных реакциях и их активного участия в этом процессе. Повышение активности медицинских работников в предоставлении сообщений о побочных действиях лекарственных средств является одной из самых приоритетных задач для надлежащего функционирования фармаконадзора.

**Abstract.** The article presents a summary of issues that justify the importance of studying the pharmacovigilance system to ensure the safe use of medicines by patients. Drug safety surveillance relies heavily on spontaneous reporting of adverse drug reactions, and thus depends on the motivation of health professionals to report observed adverse reactions and their active participation in this process. Increasing the activity of healthcare professionals in reporting side effects of medicines is one of the highest priorities for the proper functioning of pharmacovigilance.

**Ключевые слова:** фармаконадзор; мониторинг побочных действий; осведомленность; медицинские работники.

**Keywords:** pharmacovigilance; drug safety monitoring; awareness; medical workers.

По мнению ВОЗ, развитие нежелательных лекарственных реакций – одна из самых значительных общемедицинских проблем [65]. Например, в США, где служба учета и обработки сведений о нежелательных реакциях хорошо налажена, ежегодно от различных их видов погибают 106 000 человек [42]. По результатам исследований в США, у больных стационаров нежелательные реакции отмечают в 10,9% случаев, из них 2,1% случаев тяжелые, в 0,2%. Комплексный мета анализ показал, что НПР могут встречаться у 16,9% госпитализированных пациентов [43]. В 4,7% случаев побочные действия лекарственных средств приводят к госпитализации, а для 0,27% пациентов они становятся причиной летального исхода [3]. Наиболее частые причины летальных исходов в связи с применением лекарственных средств – желудочно-кишечные кровотечения и язвы желудка, другие виды кровотечений, поражения печени, снижение резистентности к инфекциям, аллергические реакции.

Многочисленными исследованиями было установлено, что выявление всего спектра нежелательных реакций на лекарственные средства возможно только в процессе широкого клинического применения препаратов [29]. Информация, собранная на стадии разработки фармацевтического продукта до выпуска на рынок, остается ограниченной в отношении вероятных побочных действий по нескольким причинам:

- доклинические исследования (испытания на животных) не обеспечивают гарантию безопасности лекарств для людей;
- в клинической фазе исследований участвует лимитированное количество пациентов, а условия проведения исследований отличаются от условий их использования в реальной клинической практике; помимо того, исследования проводятся в ограниченный промежуток времени;
- сведения о тяжелых и редких побочных эффектах, канцерогенности, использовании в ограниченных популяциях (к примеру, беременные женщины, дети, пожилые люди) и взаимодействиях между лекарствами зачастую недоступны в полной мере [28].

В связи с этим, возникает потребность продолжения изучения побочных эффектов фармацевтических продуктов в пострегистрационный период. Для этих целей во многих странах созданы специальные центры и службы по контролю безопасности лекарств в системе фармаконадзора.

Фармаконадзор, по определению ВОЗ, это организация деятельности, по выявлению, оценке, анализу и предотвращению нежелательных реакций на лекарства или любых других проблем, связанных с лекарствами [1]. Важнейшей задачей фармаконадзора является обеспечение безопасности выпущенных на рынок и обширно используемых для лечения лекарственных препаратов, фармаконадзор позволяет выявить не качественные, не эффективные и контрафактные лекарственные средства, а также проводить мониторинг побочных действий лекарств [2].

В настоящее время фармаконадзор включает в себя собственные научные принципы и методологию, международные и национальные центры, научные общества, специальные журналы и веб-сайты [9], и помимо неблагоприятных побочных реакций рассматривает и другие вопросы (рисунок 1) [10]:

- ошибки применения лекарств,
- фальсифицированные и некачественные лекарственные препараты,
- недостаточная эффективность лекарств,
- злоупотребление лекарственными препаратами,
- взаимодействие между лекарственными средствами,
- смертность, вызванная применением лекарств.



*Рисунок 1. Сфера рассматриваемых вопросов фармаконадзора*

История глобального фармаконадзора насчитывает более 50 лет. После катастрофы, вызванной препаратом «талидомид» в 1961 году, когда из-за тератогенного эффекта препарата более тысячи новорождённых родились с физическими уродствами, были предприняты первые систематические международные усилия по решению проблем безопасности лекарственных средств [7]. Общество и специалисты здравоохранения пересмотрели свои взгляды на проблемы нежелательных побочных реакций при применении лекарственных препаратов вследствие этой тяжелой медицинской катастрофы [5].

16-й Всемирная ассамблея здравоохранения в 1963 году приняла резолюцию 16.36, которая содержала предложение организации систематического сбора информации о серьезных побочных реакциях на лекарственные средства, наблюдаемых в ходе разработки лекарственного средства и, в частности, после его выпуска для общего применения [6]. Данная резолюция привела к созданию в 1968 году экспериментального исследовательского проекта ВОЗ – Программы по международному мониторингу лекарственных средств (Программа) [7]. Программа ВОЗ началась в 1968 году с 10 странами-партнерами. Важность фармаконадзора для общественного здравоохранения подтверждается расширением этой Программы [7]. На начало 2020 г. 138 стран – полноправных участников представляют отчеты о побочных реакциях, связанных с лекарственными средствами, в глобальную базу данных ВОЗ VigiBase, а 32 страны являются ассоциированными членами Программы.

Программа состоит из Сотрудничающего центра ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств в Упсале, Швеция (УМС) и Департамента фармаконадзора ВОЗ, Женева, Швейцария, и функционирует на базе координируемых национальных центров фармаконадзора [8].

В каждом государстве-участнике Программы действует свой национальный центр фармаконадзора, который ведет сбор сообщений о побочных реакциях каждый в своей стране через вовлечение всех участников системы фармаконадзора.



**Рисунок 2. Схема взаимодействия участников системы фармаконадзора**

На рисунке 2 представлена принципиальная схема взаимодействия участников системы фармаконадзора на местном, региональном, национальном и международном уровнях. На местном уровне медицинские работники и пациенты направляют сообщения о подозреваемых побочных действиях лекарственных средств (ПДЛС) в соответствующие региональные или национальные центры фармаконадзора для сопоставления, анализа и оценки.

Фармацевтические производители, держатели регистрационных удостоверений выполняют ту же функцию [18]. Сообщения подвергаются анализу специалистами в национальном центре фармаконадзора, эксперты устанавливают, есть ли связь между лекарством и побочным действием, оценивают риск приема препарата в свете того, что выяснились новые нежелательные подробности их применения [24]. И если связь есть и риск оценен, как недопустимый, эксперты национального органа направляют информацию в надзорный орган о том, что в отношении препарата необходимы регуляторные меры [25]. Надзорный орган предпринимает такие меры, как внесение изменений в инструкцию по применению или иные меры, вплоть до изъятия препарата с рынка.

Данная информация также направляется в базу данных ВОЗ по отчетам о безопасности отдельных случаев (ICSR) – VigiBase. Национальные центры фармаконадзора незамедлительно получают обратную связь от УМС об итогах их сообщения, для принятия соответствующих мер. Информация о новых опасных аспектах препаратов также передается в рамках Программы между странами, тем самым предупреждая возникновение нежелательных событий. Так, например, в 2018 году органами по контролю обращения лекарственных средств и медицинских изделий Европейского союза и США (EMA и FDA) произведен отзыв с рынка серий препаратов с активным веществом «Валсартан», действующая субстанция которого изготовлена китайским производителем «Zhejiang Huahai Pharmaceuticals». Причиной регуляторных мер стало присутствие опасных веществ в некоторых партиях активной лекарственной субстанции, которую указанная фармацевтическая компания поставляет изготовителям валсартана. В субстанции был обнаружен N-нитрозодиметиламина, который опасен, как вероятный гепатотропный яд и токсичен для человека. В связи с рекомендациями международных регуляторных органов, в Казахстане приняты меры по изъятию с рынка препаратов, содержащих упомянутую субстанцию. Препараты, содержащие

«Валсартан», применялись для лечения серьезных заболеваний сердечно-сосудистой системы большим количеством пациентов. Так, Программа помогла предотвратить возможные тяжелые последствия приема данных препаратов.

Таким образом, фармаконадзор состоит из структурированных процессов, в том числе: сбор сообщений о случаях НПР на лекарственные средства, анализ данных, выявление и оценка новых рисков и принятие решений о стратегиях управления рисками и их применение в здравоохранении [18,21,25,26] (рисунок 3).

Для сбора сообщений о случаях ПДДС используются различные методы выявления неблагоприятных побочных эффектов, которые классифицируются по симптоматике, причинам и частоте возникновения.



**Рисунок 3. Система фармаконадзора: связь участников, функций, организаций, ожидаемый результат и влияние**

По определению Всемирной организации здравоохранения, неблагоприятная побочная реакция – это любая внезапная и небезопасная для человека реакция, возникающая, когда фармацевтический препарат принимался в общеустановленных дозах для профилактики, лечения и диагностики [10]. Исторически НПР классифицировали на два типа: А и В. Реакции типа А предсказуемы из-за известного действия препарата, встречаются чаще всего и редко приводят к смертности. Реакции типа В являются специфическими или новыми реакциями, их нельзя предсказать из-за неизвестного действия препарата, связаны с высокой смертностью и встречаются редко. Но не все побочные реакции отнесены к категориям А и В, поэтому были разработаны дополнительные категории, такие как тип С (продолжающиеся), тип D (отложенное воздействие) [23].

В работе служб и центров по фармаконадзору, так и в Программе ВОЗ используется

классификация по вышеуказанным типам [11].

Достаточная численность больных, принимающих препарат, является одним из важных условий выявления НПР, в особенности редко встречающихся. Размер популяции, необходимой для выявления НПР, значительно увеличивается с повышением базовой частоты спонтанно возникающих эффектов, сходных с НПР. Следовательно, многие побочные реакции могут быть выявлены только на стадии широкого обращения препаратов на рынке [11].

Методы выявления НПР разделяются на пассивные, когда идет добровольный сбор информации от репортеров, кто участвует в приеме и назначении лекарства – пациент, медработник, производитель по мере того, как они встречаются с побочными действиями, то есть спонтанно. И активные методы, когда целенаправленно изучаются побочные действия или в определенной больнице, или по определенному препарату, или по определенной группе пациентов. Среди таких методов:

- когортные исследования,
- наблюдение типа «случай-контроль»,
- мониторинг выписываемых рецептов,
- метод учета медицинских записей о больном,
- ведение регистра пациентов,
- целенаправленные клинические исследования [44, 58].

Пассивный фармакологический надзор, основой которого считается сбор спонтанных извещений о побочных эффектах, используется в большинстве случаев пост-маркетингового наблюдения за профилем безопасности препаратов и рассматривается как рутинный метод [12].

Наиболее характерной особенностью метода спонтанных сообщений является то, что направляются не запрошенные и не смоделированные сообщения, т. е. неблагоприятные лекарственные реакции сообщаются врачами самостоятельно и не являются частью организованного сбора данных, например, клинического исследования или когортного исследования [13, 14].

С помощью данного метода может быть охвачено большое число лекарственных препаратов, пациентов различных медицинских организаций в длительной перспективе. Кроме того, метод спонтанных сообщений прост в реализации, практически не требует финансовых затрат, позволяет выявить редкие и неизвестные НПР на всем сроке пребывания препарата на рынке и быстро фиксировать клинические подозрения, которые в противном случае могут остаться незамеченными [22].

В течение последних десятилетий основой надзора за безопасностью препаратов были извещения о предполагаемых побочных эффектах лекарств от потребителей и работников практического здравоохранения [19]. Спонтанный метод сбора остается наиболее используемым в современных системах контроля обращения фармацевтических продуктов; например, во Франции и США значительная часть регулирующих действий, связанных с безопасностью, основана на спонтанных сообщениях [27, 28].

Ценность спонтанного сообщения главным образом заключается в подозрении отправителем, что лекарство вызвало определенное нежелательное событие. Большинство национальных центров фармаконадзора в настоящее время получают сообщения от всех медицинских работников и ДРУ лекарственных препаратов [22].

Чтобы лекарственный препарат получил доступ для обращения на рынке какого-то государства, производитель должен зарегистрировать его в этой стране, при этом он получает регистрационное удостоверение. Представитель производителя в какой-либо стране называется держателем регистрационного удостоверения. Держатель регистрационного удостоверения (ДРУ) в этой стране тоже может получать сообщения от пациентов или медработников и обязан об этом сообщить национальному органу.

ДРУ помимо того, что передают спонтанные сообщения, должны регулярно отчитываться

национальному органу, что их препарат не превысил лимит рисков в виде плана управления рисками – Risk Management Plan (ПУР) и Periodic Safety Update Report – периодически обновляемого отчета по безопасности (ПООБ). ПУР содержит развернутое обобщение серьезных выявленных и потенциальных опасных аспектах препаратов и планирование действий по анализу, профилактике и снижению рисков из-за применения лекарственного средства. ПООБ разработан как независимый инструмент, позволяющий проводить регулярную исчерпывающую оценку мировых данных соотношения «польза-риск» и фармацевтических продуктов [3].

На основании поступающей информации о побочных действиях эксперты проводят обнаружение и оценку сигнала. «Сигнал определяется как «информация, полученная из одного или нескольких источников, включая наблюдения и эксперименты, которые предполагают новую потенциально причинную связь или новый аспект известной связи между вмешательством и событием или набором связанных событий, либо неблагоприятных, либо выгодно, что считается достаточным для обоснования подтверждающих действий». Как только потенциальный сигнал обнаружен, проводится дальнейшая оценка для подтверждения сигнала, чтобы убедиться, что имеется достаточно доказательств для обоснования дальнейшего анализа [67], [68].

После обнаружения сигнала, эксперты национальных центров фармаконадзора проверяют гипотезы о наличии причинно-следственной связи между препаратом и клиническими проявлениями, проводят анализ и оценку риска препарата. Поступающие сообщения собираются в базу данных о подозреваемых НПР [17]. Национальный орган также ответственен за распространение информации о рисках применения препарата среди медицинских работников и пациентов [26]. После получения информации от национального органа уполномоченный государственный орган принимает необходимые регуляторные меры.

Таким образом, успешность деятельности по фармаконадзору зависит от получаемых сообщений о побочных действиях [20]. Низкий уровень представления сообщений может задержать выявление новых побочных реакций, что в свою очередь не позволит провести экспертную оценку риска препарата, и не позволит регуляторному органу принять необходимые меры, направленные на профилактику развития побочных действий [16]. Чтобы выявить полный спектр осложнений, связанных с фармацевтическим лечением, и получить репрезентативную картину, все сектора системы здравоохранения должны быть вовлечены в этот процесс [1].

Однако у сбора спонтанных сообщений есть ограничения. Основным недостатком метода являются неизбежные занижения предоставления сообщений, а также качество предоставляемых сообщений. Согласно результатам 37 исследований в 12 странах, средний показатель занижения составил 94% [15]. В странах, где уровень сообщаемости достигает уровня, признанного ВОЗ приемлемым – 200 сообщений в год на 1 млн. жителей, в центры фармаконадзора поступает не более 10% сообщений от числа выявляемых серьезных НПР [16].

В таблице 1 приведены сведения о количестве полученных спонтанных сообщений о НПР в разных странах. К примеру, в Дании в 2016 году получено 7654 сообщения, при населении 5,7 млн. человек уровень сообщаемости составляет 1340 сообщений на 1 млн. жителей, в Новой Зеландии уровень сообщаемости в 2018 году составлял 911 сообщений на 1 млн. жителей, в Финляндии в 2015 году соответственно 475, и в Хорватии – 1004 [45], [46], [47], [48], [4], [59-64].

Перечисленные данные свидетельствуют о разных показателях сообщаемости о побочных действиях ЛС в разных странах. Исследование сообщений о НПР, представленных в глобальной базе VigiBase показало, что в странах с высоким уровнем дохода самые высокие показатели отчетности по НПР, а в странах с низким уровнем доходов самые низкие [54]. Функционирование систем фармаконадзора зависит от ресурсов систем здравоохранения, и в большей степени от того, как в этих странах устроены системы фармаконадзора и как долго они функционируют [49], [50], [4].

Таблица 1.

## Показатели заполнения карт-сообщений разных стран

Страна	Год внедрения системы фармако-надзора	Год	Количество карт-сообщений о ПДЛС	Население страны, млн. человек	За
Канада	1963	2017	64617	36,5	к
Дания	Нет данных	2016	7654	5,7	
Норвегия	Нет данных	2018	5623	5,3	
Хорватия	1974	2018	4017	4,0	
Новая Зеландия	1965	2018	4373	4,8	
Нидерланды	1980	2017	12777	17,1	
Австралия	1963	2015	17000	23,8	
Финляндия	1982	2015	2600	5,5	
Великобритания	1964	2016	17484	65,6	
Германия	1979	2017	15781	82,5	

В некоторых странах наряду с пассивными методами фармаконадзора применяются активные методы [55]. Но их использование требует дополнительных материальных и кадровых ресурсов, и в странах с низким уровнем дохода применение активных методов фармаконадзора затруднительно [56], [57]. В этой связи на первый план выходит принятие всевозможных мер для увеличения количества сообщений при спонтанном методе. Поскольку репортерами сообщений являются потребители, пациенты, медицинские работники и ДРУ, то следует повышать их активность в этом процессе.

Что касается бизнес-процессов ДРУ, то их спонтанная отчетность является косвенной. ДРУ лишь являются передатчиками сообщений от пациентов и медицинских работников. В развитых странах их ответственность повышается в предоставлении информации через ПУР и ПООБ.

Важным репортером спонтанных сообщений являются пациенты. Во многих Европейских странах доступно направление карты-сообщения непосредственно потребителем. К примеру, в Нидерландах 55% сообщений о побочных действиях поступает от пациентов [77]. Хорошим примером служит мобильное приложение Yellow card в Великобритании [4]. На сегодня, вопрос полезности сообщений от потребителей еще является спорным, большинство исследователей склоняется к тому, что в сообщениях от потребителей есть большой потенциал, но однозначно необходимо проводить активное информирование среди потребителей и пациентов [51], [52].

Однако ведущую роль в сборе спонтанных сообщений играют несомненно работники практического здравоохранения. Разные мировые исследования приводят данные о важности их участия в этом процессе [53]. Во-первых, они назначают лекарства, и они выбирают стратегию лечения каждого пациента. Во-вторых, к ним обращаются пациенты при возникновении вопросов в лечении. Третье, они являются важным информационным звеном, именно врачи предупреждают пациентов о недостатках препаратов. И последнее, медицинские работники являются основными репортерами случаев НПР в национальный центр фармаконадзора или фармацевтическому производителю [31], [32]. К примеру, в 2015 году в Финляндии поступило до 85% информации от медицинских работников [4], а в Дании в

2016 году 62% сообщений от медицинских работников [47].

Однако многие работники здравоохранения не в полной мере осознают ту важную роль, которую они играют, помогая определить профиль пользы и риска лекарственного средства [30].

Большое количество исследований посвящено теме оценки знаний практики и отношения медицинских работников к сообщениям о побочных действиях лекарственных средств. Результаты проведенных исследований в разных странах показали, многие врачи хоть и встречаются с побочными действиями в практике, в 80% случаев не сообщают о них. Недостаточному представлению информации о НПР способствуют несколько факторов, таких как отсутствие знаний о фармаконадзоре или конкретной системе отчетности, неопределенность в отношении причинно-следственной связи между НПР и лекарственным средством, нехватка времени и убежденность в том, что следует сообщать только о серьезных или ранее неизвестных НПР и другие. Эти факторы были широко классифицированы как личные и профессиональные характеристики медицинских работников, а также их знания и отношение к предоставлению сообщений о НПР [37].

Исследование знаний об отчетности о побочных действиях лекарственных средств среди медицинских работников в Ирландии показало, что значительная часть врачей, врачей общей практики, медицинских сестер и общественных фармацевтов не обладает достаточной уверенностью в своих собственных знаниях об отчетности по побочным действиям лекарственных средств [33].

По данным исследования среди фармацевтов в Южной Корее, основными препятствиями для предоставления сообщений о побочных действиях являлись: убеждение о том, что нет необходимости сообщать о несерьезных побочных действиях, об уже хорошо известных ПДЛС и неопределенных причинно-следственных связях между побочной реакцией и лекарственным средством [34].

Согласно исследованию предвзятости в спонтанных сообщениях о побочных реакциях на лекарства в Японии, медицинские работники могут с большей вероятностью сообщать о серьезных НПР, чем сообщать о несерьезных НПР [38].

Результаты качественного исследования знаний, отношения и практики в отношении фармаконадзора среди врачей и медсестер в Индии показало, что большинство клиницистов и медперсонала в больнице были осведомлены о существовании системы отчетности НПР в Индии и ее важности, однако не обладали систематизированными знаниями в отношении отчетности о НПР [39].

Таким образом, факторы недостаточного представления информации описаны многими авторами и, хотя эти причины различаются в разных исследованиях и условиях, недостаточное представление информации о НПР является общемировым явлением [33-36].

Многочисленность факторов препятствующих предоставлению сообщений медицинскими работниками диктует необходимость проведения разнообразных мер по повышению активности репортеров [40], [41]. Среди них такие меры, как проведение образовательных мероприятий, улучшение доступности форм сообщений о побочных действиях, упрощение системы отчетности, использование информационных технологий и другие.

Таким образом, вопрос безопасности лекарств очень актуален, его серьезность признает и ВОЗ, о чем свидетельствует действующая и расширяющаяся Программа международного мониторинга безопасности лекарственных препаратов и Третий глобальный вызов безопасности пациентов ВОЗ: лекарства без вреда [66]. Система мониторинга побочных действий лекарственных средств является важным и экономически эффективным средством выявления и сведения к минимуму заболеваемости пациентов и предотвращения потенциальной смертности. Фармаконадзор может помочь лучше оценить и передать информацию об эффективности и рисках лекарств пациентам. Фармаконадзор также позволяет выявить необнаруженные некачественные, неэффективные и поддельные препараты.

Основным процессом фармаконадзора является сбор сообщений о побочных эффектах лекарств, и главный функционал в данном процессе выполняют практикующие медицинские работники. От их сознательного отношения к отчетности о ПДЛС, от их ответственного подхода к контролю безопасности лекарств во многом зависит своевременное выявление осложнений фармакотерапии и принятие необходимых мер по их профилактике. Повышение активности работников медицинских организаций в предоставлении извещений о нежелательных действиях лекарственных препаратов является одной из самых приоритетных задач для надлежащего функционирования фармаконадзора.

И в нашей стране аспект безопасности лекарственных средств актуален и требует изучения. Казахстан стал участником международной программы ВОЗ по мониторингу побочных действий лекарственных средств в 2008 году. Следует отметить, что с момента создания системы до сегодняшнего дня проведена серьезнейшая нормативная и организационная работа, однако, анализ системы фармаконадзора РК выявил ряд проблем, требующих решения и усовершенствования.

Остается актуальным вопрос повышения ответственности и активности участников фармаконадзора. Национальный регуляторный орган, субъекты здравоохранения, держатели регистрационных удостоверений, медицинские работники и пациенты должны быть готовы работать сообща, чтобы обеспечить надлежащее функционирование системы фармаконадзора [21]. Изучение опыта развитых стран поможет перенять и адаптировать наилучшие практики в решении данного вопроса.

#### **Список литературы:**

1. The safety of medicines in public health programmes: pharmacovigilance an essential tool. – URL: <https://www.who.int/hiv/pub/pharmacovigilance/safety/en/> (дата обращения: 28.02.2020).
2. Atul K. Pharmacovigilance: Importance, concepts, and processes // American Journal of Health-System Pharmacy. – 2017. – №74. – С. 606-612.
3. Юргель Н. В., Кукес В. Г. Профилактика неблагоприятных побочных реакций: врачебная тактика рационального выбора и применения лекарственных средств. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 448 с.
4. Kaeding M., Schmälder J., Klika C. Pharmacovigilance in the European Union. Practical Implementation across Member States. – 1 ed. – eBook: Springer, 2017. – 135 с.
5. Казаков А. С., Шубникова Е. В., Дармостукова М. А., Снегирева И. И., Кутехова Г. В., Затолочина К. Э., Вельц Н. Ю., Каперко Д. А., Олефир Ю. В. Международный мониторинг безопасности лекарственных средств // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2019. – №7(3). – С. 120-126.
6. Sixteenth World Health Assembly, Geneva, 7-23 May 1963: part I: resolutions and decisions: annexes. – URL: <https://www.who.int/about/governance/world-health-assembly> (дата обращения 17.03.2020).
7. The Importance of Pharmacovigilance: Safety Monitoring of Medicinal Products. – URL: <http://www.apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4893e/s4893e.pdf>. (дата обращения 17.03.2020).
8. Members of the WHO Programme for International Drug Monitoring. – URL: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme-for-international-drug-monitoring/who-programme-members/> (дата обращения 17.03.2020).
9. Белоусов Ю. Б., Клиническая фармакология: национальное руководство [Электронный ресурс] / под ред. Ю. Б. Белоусова, В. Г. Кукеса, В. К. Лепяхина, В. И. Петрова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 976 с. (Серия "Национальные руководства"). – Режим доступа : <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970428108.html>

10. WHO: pharmacovigilance indicators: a practical manual for the assessment of pharmacovigilance systems. – URL : [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/EMP\\_PV\\_Indicators\\_web\\_ready\\_v2.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/EMP_PV_Indicators_web_ready_v2.pdf) (дата обращения 07.02.2020).
11. Астахова А. В., Лепяхин В. К. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. – 2 изд. – М. : Эксмо, 2008. – 200 с.
12. Furlan G., Edwards B., Mastroianni A. et al. The Future of Pharmacovigilance: Proposals for More Efficient and Effective Systems-Based Approaches // *Pharm Med.* – 2016. – №30. – С. 137-142.
13. Norén G. N., Edwards I. R. Modern methods of pharmacovigilance: detecting adverse effects of drugs // *Clinical medicine.* – 2009. – №9(5). – С. 486-489.
14. Sahu R. K., Yadav R., Prasad P. et al. Adverse drug reactions monitoring: prospects and impending challenges for pharmacovigilance // *SpringerPlus* 3. – 2014. – №695. – С. 1-9.
15. Hazell, L., Shakir, S. A. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions // *Drug Safety.* – 2006. – №29. – С. 385-396 .
16. Safety Monitoring of Medicinal Products: Guidelines for Setting Up and Running a Pharmacovigilance Centre. – URL : <https://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2934e/> (дата обращения 18.01.2020).
17. Pharmacovigilance : ensuring the safe use of medicines. – URL : <https://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6164e/s6164e.pdf> (дата обращения 18.01.2020).
18. Management Sciences for Health, Indicator-Based Pharmacovigilance Assessment Tool: Manual for Conducting Assessments in Developing Countries. – URL : <http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js21303en/> (дата обращения 18.01.2020).
19. Müller M. *Clinical Pharmacology: Current Topics and Case Studies.* – Austria: Springer, 2010. – 429 с.
20. Dal Pan G. J. Ongoing Challenges in Pharmacovigilance // *Drug Safety.* – 2014. – №37. – С. 1-8.
21. Brown P., Bahri P. ‘Engagement’ of patients and healthcare professionals in regulatory pharmacovigilance: establishing a conceptual and methodological framework // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2019. – №75. – С. 1181-1192.
22. Waller P., Harrison-Woolrych M. *An introduction to pharmacovigilance.* – 2 изд. – Oxford : John Wiley & Sons, 2017. – 171 с.
23. Kaufman G. Adverse drug reactions: classification, susceptibility and reporting // *Nurs Standart.* – 2016. – №Aug 10;30(50). – С. 53-63.
24. Ralph Edwards I. Causality Assessment in Pharmacovigilance: Still a Challenge // *Drug Safety.* – 2017. – №40. – С. 365--372.
25. Radawski C., Morrato E., Hornbuckle K., Bahri P., Smith M., Juhaeri J., Mol P., Levitan B., Huang H. Y., Coplan P., Li H., on behalf of the BRACE Special Interest Group (2015) Benefit-risk assessment, communication, and evaluation (BRACE) throughout the life cycle of therapeutic products: overall perspective and role of the pharmacoepidemiologist // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* – 2015. – №24. – С. 1233-1240.
26. Way D., Blazsin H., Löfstedt R. et al. Pharmaceutical Benefit-Risk Communication Tools: A Review of the Literature // *Drug Saf.* – 2017. – №40. – С. 15-36.
27. Paludetto M. N., Olivier-Abbal P., Montastruc J. L. Is spontaneous reporting always the most important information supporting drug withdrawals for pharmacovigilance reasons in France? *Pharmacoepidemiol // Drug Saf.* – 2012. – №21. – С. 1289-1294.

28. Lester J., Neyarapally G. A., Lipowski E., Graham C. F., Hall M., Dal Pan G. Evaluation of FDA safety-related drug label changes in 2010 // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* - 2013. - №22. - C. 302-307.
29. Zulfkar Q., Rehman S. Pharmacovigilance: Process of Detection, Assessment, Understanding and Prevention of Adverse Effects: A Review // *World Journal of Pharmaceutical and Life Sciences.* - 2017. - №3. - C. 78-95.
30. Jacob D., Marrón B., Ehrlich J., Rutherford P.A. Pharmacovigilance as a tool for safety and monitoring: a review of general issues and the specific challenges with end-stage renal failure patients // *Drug Healthc Patient Saf.* - 2013. - №Apr 15;5. - C. 105-117.
31. Santosh K. C., Tragulpiankit P., Gorsanan S. et al. Attitudes among healthcare professionals to the reporting of adverse drug reactions in Nepal // *BMC Pharmacol Toxicol.* - 2013. - №14. - C. 16.
32. Shewale B., Pravin P, Surendra A., Kosalge S., Ravindra F., Nidhi S. Adverse drug reporting: role of health care professionals // *Journal of pharmacy Research.* - 2009. - №2. - C. 327-330.
33. O'Callaghan J., Griffin B. T., Morris J. M., Bermingham M. Knowledge of Adverse Drug Reaction Reporting and the Pharmacovigilance of Biological Medicines: A Survey of Healthcare Professionals in Ireland // *BioDrugs.* - 2018. - №Jun;32(3). - C. 267-280.
34. Yu Y. M., Lee E., Koo B. S., Jeong K. H., Choi K. H., Kang L. K., et al. Predictive Factors of Spontaneous Reporting of Adverse Drug Reactions among Community Pharmacists // *PLoS ONE.* - 2016. - №11(5). - C. 1-13.
35. Schutte T., Tichelaar J., Reumerman M. O., van Eekeren R., Rissmann R., Kramers C., Richir M. C., van Puijenbroek E. P., van Agtmael M. A. Pharmacovigilance Skills, Knowledge and Attitudes in our Future Doctors - A Nationwide Study in the Netherlands // *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* - 2017. - №120. - C. 475-481.
36. Hardeep Bajaj J. K., Rakesh K. A survey on the knowledge, attitude and the practice of pharmacovigilance among the health care professionals in a teaching hospital in northern India // *J Clin Diagn Res.* - 2013. - №Jan;7(1). - C. 97-106.
37. Terblanche A. Pharmacovigilance and the reporting of adverse drug reactions // *S Afr Pharm J.* - 2018. - №Vol 85 No 6. - C. 65-68.
38. Matsuda S., Aoki K., Kawamata T., Kimotsuki T., Kobayashi T., Kuriki H., et al. Bias in Spontaneous Reporting of Adverse Drug Reactions in Japan // *PLoS ONE.* - 2015. - №10(5). - C. 1-11.
39. Gajjar B., Mirza N., Gor A., Mistry M., Shah N. A Qualitative Study of Knowledge, Attitude and Practice towards Pharmacovigilance among Doctors and Nursing Staff in a Tertiary Care Hospital in India // *J Clin Diagn Res.* - 2017. - №11(4). - C. 1-3.
40. Molokhia M., Tanna S., Bell D. Improving reporting of adverse drug reactions: Systematic review // *Clin Epidemiol.* - 2009. - №1. - C. 75-92.
41. Li R., Razi Zaidi S. T., Chen T., Castelino R. Effectiveness of interventions to improve adverse drug reaction reporting by healthcare professionals over the last decade: A systematic review // *The Official Journal of the International Society for Pharmacoepidemiology.* - 2020. - №Volume 29, Issue1. - C. 1-8.
42. Lazarou J., Pomeranz B. H., Corey P. N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies // *JAMA.* - 1998. - №Apr 15; 279(15). - C. 1200-1205.
43. Miguel A., Azevedo L. F., Araújo M., Pereira A. C. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* . -

2012. - №Nov;21(11). - С. 1139-1154.

44. Nour S., Plourde G. Pharmacoeconomics and Pharmacovigilance: Synergistic Tools to Better Investigate Drug Safety. Academic Press, 2019. - 226 с.

45. Farmakovigilancija - budni nadzor nad sigurnošću primjene lijekova. - URL : <http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/40-godina-spontanog-prijavljivanja-nuspojiva-u-Hrvatskoj/Farmakovigilancija-budni-nadzor-nad-sigurnoscu-primjene-lijekova/> (дата обращения: 22.03.2020).

46. . Отчет Агентства по лекарственным средствам и медицинскому оборудованию о выполнении бизнес-плана на 2018 год был утвержден Правительством Республики Хорватия. - URL : <http://www.halmed.hr/O-HALMED-u/Osnovni-podaci-i-dokumenti/Dokumenti/> (дата обращения: 22.03.2020).

47. Annual Pharmacovigilance Report 2016 of the Danish Medicines Agency. - URL : <https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/publications/2017/annual-pharmacovigilance-report-2016-of-the-danish-medicines-agency/> (дата обращения: 22.03.2020).

48. Adverse reaction reporting in New Zealand. - 2018. - URL: <https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/March2019/Adverse%20reaction%20reporting%20in%20New%20Zealand-2018.htm> (дата обращения: 22.03.2020).

49. Hans M., Gupta S. K. Comparative evaluation of pharmacovigilance regulation of the United States, United Kingdom, Canada, India and the need for global harmonized practices // *Perspect Clin Res.* - 2018. - №9(4). - С. 170-174.

50. Dal Pan G. J., Arlett P. R. The US Food and Drug Administration-European Medicines Agency Collaboration in Pharmacovigilance: Common Objectives and Common Challenges // *Drug Saf.* - 2015. - №38. - С. 13-15.

51. Inácio P., Cavaco A., Airaksinen M. The value of patient reporting to the pharmacovigilance system: a systematic review // *Br J Clin Pharmacol.* - 2017. - №83(2). - С. 227-246.

52. Weigmann K. Consumer reporting of adverse drug reactions: Systems that allow patients to report side effects of the drugs they are taking have yielded valuable information for improving drugs safety and health care // *EMBO Rep.* - 2016. - №17(7). - С. 949-952.

53. Güner M. D., Ekmekci P. E. Healthcare professionals' pharmacovigilance knowledge and adverse drug reaction reporting behavior and factors determining the reporting rates // *J Drug Assess.* - 2019. - №8(1). - С. 13-20.

54. Aagaard L., Strandell J., Melskens L. et al. Global Patterns of Adverse Drug Reactions Over a Decade // *Drug Saf.* - 2012. - №35. - С. 1171-1182.

55. Moses C., Celi L. A., Marshall J. Pharmacovigilance: an active surveillance system to proactively identify risks for adverse events. // *Popul Health Manag.* - 2013. - №16(3). - С. 147-149.

56. Mann M., Mengistu A., Gaeseb J. et al. Active Surveillance versus Spontaneous Reporting for First-Line Antiretroviral Medicines in Namibia: A Cost-Utility Analysis. // *Drug Saf.* - 2016. - №36. - С. 859-872.

57. Babigumira J. B., Stergachis A., Choi H. L. et al. A Framework for Assessing the Economic Value of Pharmacovigilance in Low- and Middle-Income Countries // *Drug Saf.* - 2014. - №37. - С. 127-134.

58. Huang Y., Moon J., Segal J. B. A Comparison of Active Adverse Event Surveillance Systems Worldwide // *Drug Saf.* - 2014. - №37. - С. 581-596.

59. About Lareb. Highlights 2017. - URL : <https://www.lareb.nl/en/pages/about-lareb/> (дата

обращения: 22.03.2020).

60. Vaismoradi M., Logan P. A., Jordan S., Sletvold H. Adverse Drug Reactions in Norway: A Systematic Review // Pharmacy (Basel). – 2019. – №7(3). – С. 102.

61. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency Annual Report and Accounts 2016 to 2017. – URL : <https://www.gov.uk/government/publications/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency-annual-report-and-accounts-2016-to-2017> (дата обращения: 22.03.2020).

62. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. – URL : [https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/bulletin-arzneimittelsicherheit/2019/1-2019.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=3](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/bulletin-arzneimittelsicherheit/2019/1-2019.pdf?__blob=publicationFile&v=3)

63. Adverse reaction reporting in New Zealand – 2018. – URL : <https://medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/March2019/Adverse%20reaction%20reporting%20in%20New%20Zealand%20%E2%80%93%202018.htm> (дата обращения: 22.03.2020)

64. Medicines and vaccines post-market vigilance - statistics for 2015. – URL : <https://www.tga.gov.au/medicines-and-vaccines-post-market-vigilance-statistics-2015> (дата обращения: 28.03.2020)

65. WHO launches global effort to halve medication-related errors in 5 years. – URL : <https://www.who.int/en/news-room/detail/29-03-2017-who-launches-global-effort-to-halve-medication-related-errors-in-5-years> (дата обращения: 28.03.2020).

66. Global Patient Safety Challenge. – URL : <https://www.who.int/patientsafety/medication-safety/en/> (дата обращения: 28.03.2020).

67. Potts J., Genov G., Segec A, Raine J., Straus S., Arlett P. Improving the Safety of Medicines in the European Union: From Signals to Action // Clinical Pharmacology & Therapeutics. – 2017. – Volume107, Issue 3. – С. 521-529.

68. Kumar A., Khan H. Signal Detection and their Assessment in Pharmacovigilance // Open Pharmaceutical Sciences Journal. – 2015. – №2. – С. 66-73.