

Клиническая фармакология и лекарственные средства

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 615.2/3.035.2:656-051

Ю.А. Исакова^{1*}, В.В. Попов^{1,2}, Б.К. Романов³

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У РАБОТНИКОВ, ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ КОТОРЫХ СВЯЗАНА С ДВИЖЕНИЕМ ТРАНСПОРТА

¹НУЗ "Научный клинический центр ОАО "РЖД", 135215, Москва, Россия; ²НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 119992, г. Москва, Россия; ³ФГБУ "Научный центр экспертизы средств медицинского применения" Минздрава России, 127051, г. Москва, Россия

*Исакова Юлия Алексеевна. E-mail: julia-isakova@mail.ru

♦ Мониторинг безопасности применения лекарственных средств (фармаконадзор) является важнейшим элементом рациональной фармакотерапии. К сожалению, существующая система фармаконадзора не предусматривает специальных исследований по оценке влияния лекарственных средств (ЛС) на профессионально значимые качества у лиц, профессиональная деятельность которых связана с движением транспорта (лица операторских профессий). В то же время известно, что зрительные, когнитивные и психомоторные функции обеспечивают основные этапы операторской деятельности, а нежелательные лекарственные реакции могут их ухудшать. Перечень ЛС, небезопасных для применения лицами операторских профессий, широк.

Ключевые слова: профессионально важные качества; транспорт; лица операторских профессий; операторская деятельность; фармаконадзор; нежелательные реакции; нежелательные явления; мониторинг безопасности; лекарственные средства; лекарственные препараты; безопасность лекарственных средств; Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения; клиническое исследование; дорожно-транспортные происшествия

Yu. A. Isakova¹, V. V. Popov^{1,2}, B. K. Romanov³

THE SAFETY OF APPLICATION OF PHARMACEUTICALS IN EMPLOYEES PROFESSIONALLY RELATED TO TRANSPORT TRAFFIC

¹The research clinical center "Russian Railways", 135215, Moscow, Russia

²The research center of the I.M. Sechenov first Moscow medical university of Minzdrav of Russia, 119992, Moscow, Russia

³The research center of expertise of means of medical application of Minzdrav of Russia, 127051, Moscow, Russia

♦ The monitoring of safety of application of pharmaceuticals (Pharmakonadzor) is the major element of rational pharmacotherapy. Unfortunately, the actual system of Pharmakonadzor does not provide special studies concerning evaluation of effect of pharmaceuticals on professionally valuable qualities in persons professionally involved into transport traffic (persons of operator professions). At the same time, it is well known that visual, cognitive and psycho-motor functions support main stages of operator activities. The undesirable medicinal reactions can deteriorate these functions. The listing of pharmaceuticals unsafe to be used by persons of operator professions is wide.

Key words: professionally valuable qualities; transport; person of operator profession; operator activity; Pharmakonadzor; undesirable reactions; safety monitoring; pharmaceutical; medicinal preparations; safety of pharmaceuticals; clinical study; traffic accident

Безопасность применения лекарственных средств (ЛС) является актуальной проблемой современной медицины. Это связано прежде всего с внедрением в клиническую практику большого числа инновационных препаратов с высокой биологической активностью, нерациональным использованием лекарственных препаратов, полипрагмазией, медицинскими ошибками, применением ЛС off-label, а также использованием недоброкачественных и фальсифицированных препаратов [1]. Побочные эффекты фармакотерапии могут ухудшать качество жизни пациента, наносить вред здоровью, становиться причиной госпитализации, стойкой потери трудоспособности или смерти, а также отрицательно влиять на профессионально значимые качества (ПЗК) у категории лиц операторских профессий — негативно воздействовать на способность управлять транспортным средством или сложными механизмами [2—4]. В связи с этим существуют ограничения по применению психотропных ЛС у водителей и лиц операторских профессий. В то же время показано, что лекарственные препараты из других фармакологических групп могут также существенно ухудшать ПЗК лиц операторских

профессий [2, 3, 5—12]. В настоящее время, когда большое количество ЛС находится в сфере безрецептурного оборота и пациенты имеют неограниченный доступ практически к любому препарату, крайне сложно ограничивать прием данных ЛС и выявлять нежелательные реакции.

Фармакотерапия по медицинским показаниям водителей транспортных средств и других лиц операторских профессий, так же как и "обычных" пациентов, связана с риском возникновения нежелательных реакций. Основной особенностью фармакотерапии у лиц операторских профессий является то, что некоторые нежелательные реакции могут создавать значительные трудности для выполнения пациентом-оператором его работы, приводя к грубым ошибкам и даже аварийным ситуациям. Операторская деятельность — это комплекс динамических задач, требующих способности специалиста быстро обрабатывать поступающую извне информацию (для водителя или машиниста локомотива: дорожные знаки, сигналы, разметка, позиция других транспортных средств, дистанция), которая постоянно, с различной частотой, меняется на протяжении всего пути. Поэтому здоровье и функцио-

нальное состояние работника — важные компоненты системы предупреждения и уменьшения риска возникновения аварий и аварийных ситуаций на дороге.

Профессионально важные качества, отвечающие за безопасность движения, — это зрительные, когнитивные и психомоторные функции работника, обеспечивающие основные этапы деятельности: восприятие информации, принятие решения и двигательная реакция. Нарушение любой из трех функций может привести к дорожно-транспортному происшествию. Причиной могут быть хронические или острые заболевания, возрастные изменения организма, переутомление, снижение бдительности, состояние возбуждения или заторможенности, воздействие наркотических, психотропных веществ, алкоголя, а также нежелательные реакции, возникшие в связи с приемом лекарственного препарата [13, 14]. Среди прочих причин в первую очередь выделяют те, которые представляют опасность развития острых, пароксизмальных состояний и ведут к потере сознания (например, анафилактические реакции, синкопальные состояния, удлинение интервала QT с возникновением пароксизмальной желудочковой тахикардии и т. д.). Если у пациента при приеме ЛС появилось удлинение на 30—60 мс интервала QT на ЭКГ, врач должен подумать о безопасности продолжения терапии больному выбранным ЛС [15, 16]. Помимо острых состояний, к "опасным" для операторов можно отнести нежелательные реакции со стороны центральной нервной системы и психики, органов зрения и слуха, скелетно-мышечной и соединительной ткани, желудочно-кишечного тракта и др. (табл. 1). К нежелательным реакциям со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани, ухудшающим ПЗК лиц операторских профессий, относятся: мышечная слабость, сниженный или повышенный мышечный тонус. Очень часто пациенты не связывают данные симптомы с приемом ЛС.

При оценке соотношения рисков приема того или иного ЛС у лиц операторских профессий необходимо учиты-

вать соотношение риска и пользы фармакотерапии, оценивать профиль безопасности лекарственного препарата и возможность лечения без отрыва от производства. При назначении ЛС лицам операторских профессий необходимо тщательно следить за состоянием больного и его жалобами, особенно в первые дни фармакотерапии и в случае изменения дозировки препарата [10]. Таким образом, решение врача о применении ЛС конкретным пациентом должно быть определено индивидуально через соотношение польза—риск, которое зависит не только от свойств выбранного лекарственного препарата, но и от показаний, по которому оно применяется, а также от наличия на рынке альтернативных ЛС, назначаемых по данному показанию и имеющих отличный профиль безопасности или эффективности. При назначении фармакотерапии лицам операторских профессий рекомендуется: избегать назначения ЛС без четких показаний, назначать минимальное количество ЛС одновременно, по возможности использовать давно применяемые и хорошо известные ЛС и быть готовым столкнуться с непредвиденными нежелательными реакциями при назначении инновационного ЛС. В связи с тем что законодательно не закреплены четкие требования по проведению специальных исследований с целью выявления негативного влияния ЛС на ПЗК, основным методом сбора информации для установления категории "опасности" ЛС для лиц операторских профессий являются данные по фармаконадзору: по безопасности применения ЛС в клинических исследованиях и врачебной практике [17].

Фармаконадзор — это точные исследования и виды деятельности, направленной на выявление, оценку и предупреждение нежелательных реакций или других возможных проблем, связанных с ЛС. В настоящее время 111 стран мира, включая все страны Таможенного союза, в том числе и Российскую Федерацию (РФ), являются участниками международной программы ВОЗ по мониторингу безопасности ЛС. Практические врачи и работники фармацевтической отрасли должны знать основные понятия и определения фармаконадзора и своевременно уведомлять регуляторные органы о случаях нежелательных явлений.

Различают несколько видов нежелательных реакций: нежелательные, серьезные нежелательные и непредвиденные нежелательные.

Нежелательная реакция (НР) — это любая неблагоприятная реакция организма на препарат в зарегистрированной дозе (или в любой дозе для исследуемого препарата). Это частный случай нежелательного явления, когда нельзя исключить его причинно-следственную связь с приемом препарата. К серьезным нежелательным реакциям (СНР) относятся: смерть, жизнеугрожающее состояние, госпитализация или продление текущей госпитализации, стойкая или значительная утрата трудоспособности (дееспособности), невынашивание плода, досрочное прерывание беременности, в том числе по медицинским показаниям, которые возникли в ходе проведения терапии, появление дефекта развития или другое значимое с медицинской точки зрения событие. Непредвиденные нежелательные реакции (ННР) — это НР, появление или наблюдающаяся тяжесть которых не описаны ранее в доступных материалах о препарате (для зарегистрированного препарата — в инструкции по его применению). Помимо клинических проявлений, к НР относятся клинически значимые изменения лабораторных показателей, осложнения, отсутствие терапевтического эффекта, случаи развития резистентности. Также учет подлежат: увеличение частоты возникновения НР, изменения характера НР, а также НР, связанные с качеством препарата и применением фальсифицированных ЛС.

Одним из основных методов фармаконадзора во всех странах мира и ВОЗ по сбору информации о НР является метод спонтанных сообщений (синоним этого термина — метод желтой карты). Система сбора информации о

Таблица 1

Список нежелательных реакций, "опасных" для лиц операторских профессий [11, 17]

Заболевания	Нежелательные реакции, влияющие на способность управлять транспортным средством
Заболевания нервной системы	Сонливость, головокружение, дремота; спутанное сознание — когнитивное нарушение — нарушение ориентации; нарушения произвольных движений: атаксия, тремор, паркинсонизм, острая дистоническая (дискинезия) и дискинетическая реакции (дистония); конвульсии
Психические заболевания	Нарушение восприятия (галлюцинации зрительные, слуховые); ошибочное восприятие; психотические реакции и психотическое расстройство (включая параноидальный психоз); эмоциональная лабильность, колебания настроения; агрессия, нервозность, раздражительность, расстройства личности, патология мышления, патология поведения, эйфорическое настроение, возбужденное состояние (эмоциональное состояние возбуждения), деперсонализация
Заболевания глаз	Диплопия или двойное зрение; расфокусированное зрение; нарушение аккомодации; снижение четкости зрения; фотофобия; дефект поля зрения, потеря периферического зрения, нарушение объемного зрения, окулогирный криз
Заболевания уха и лабиринта	Головокружение; потеря слуха; шум в ушах, тиннит
Метаболические заболевания	Гипогликемия
Сердечно-сосудистые заболевания	Гипотензия

Список интернет-сайтов, содержащих информацию по безопасности применения лекарственных препаратов

Сайт	Описание
http://grls.rosminzdrav.ru	Государственный реестр ЛС
www.roszdravnadzor.ru	Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)
www.regmed.ru	ФГБУ "НЦЭСМП" Минздрава России
www.who.int/medicines/publications/newsletter/en/index.html	Сайт ВОЗ (раздел информационных отчетов по безопасности ЛС)
www.druid-project.eu	Сайт европейского проекта DRUID (Вождение под воздействием наркотиков, алкоголя и ЛС)
www.icadts.nl	Международный совет по алкоголю, наркотикам и безопасности движения
http://nccrzd.ru	НУЗ "Научный клинический центр ОАО "РЖД"

безопасности ЛС, сформированная данным методом, является основой системы фармаконадзора в РФ. Принцип метода — информирование медицинскими и фармацевтическими работниками соответствующих регуляторных органов о выявленных случаях НР [1, 10]. В РФ все субъекты обращения ЛС обязаны сообщить в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) о ставших им известными случаях СНР и ННР, а также об особенностях взаимодействия ЛС, случаях недостаточной эффективности не позднее 15 календарных дней (со дня, когда стала известна соответствующая информация в минимальном объеме), а если они привели к смерти или представляли угрозу для жизни, — не позднее 7 календарных дней [1, 18, 19]. Врачи, выявившие НР, заполняют извещение и передают его в Росздравнадзор как можно скорее. Карту-извещение о побочном действии, НР или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта ЛС можно найти на интернет-сайте Росздравнадзора в рубрике "Лекарственные средства" (раздел "Карта-извещение" в подрубке "Мониторинг безопасности лекарственных средств, находящихся в обращении на территории РФ") [20]. Памятку по заполнению карты-извещения можно найти в справочнике VIDAL [21]. Заполненная карта-извещение направляется в отдел мониторинга эффективности и безопасности лекарственных средств Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по почте (109074, Москва, Славянская пл., д.4, стр. 1), по электронной почте (pharm@roszdravnadzor.ru), по факсу (8-495-689-25-73) или через интернет. Предпочтительным форматом направления информации о НР является последний: заполнение в режиме он-лайн "Извещения о побочном действии, нежелательной реакции или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта лекарственного средства", размещенного на интернет-сайте Росздравнадзора. Все сообщения, поступающие в базу данных спонтанных сообщений, проходят научную экспертизу в ФГБУ "Научный центр экспертизы средств медицинского применения ("НЦЭСМП")" Минздрава России [1]. На основании полученной информации и выработанных рекомендаций Росздравнадзор и Минздрав России размещают на своем официальном интернет-сайте информацию о принятых административных решениях о внесении изменения в инструкцию по применению лекарственного препарата, о приостановлении применения, изъятии из обращения или возобновлении применения ЛС [22]. Кроме того, на интернет-сайте Росздравнадзора публикуются информационные письма заявителей государственной регистрации ЛС, адресованные специалистам в области здравоохранения и фармацевтики, содержание которых согласовано с Росздравнадзором и при необходимости его подведомственными экспертными организациями [23].

На основании данных по фармаконадзору врач может самостоятельно оценить уровень безопасности применения того или иного ЛС для лечения пациентов операторских профессий. Однако самым простым и удобным способом установить приемлемость выбранной фармакотерапии остается обращение к категоризационным спискам, в которых ЛС разделены на классы опасности в зависимости от влияния на способность управлять транспортным средством или другими сложными механизмами. В Европейском союзе в настоящее время используется категоризационная система DRUID (Driving under the influence of alcohol, drugs, and medicines, 2011) с пятиступенчатой методологией распределения ЛС по четырем классам опасности, охватывающая более 1500 ЛС [3, 11, 17]. В РФ на кафедре "железнодорожная медицина" РАПС Московского государственного университета путей сообщения под руководством проф. А.З. Цфасмана был разработан список ЛС ("Лекарственные средства и безопасность движения по-

ездов"), применяемых у работников железных дорог, деятельность которых связана с движением поездов [2].

Помимо инструкций по медицинскому применению и научных публикаций, врачи практического здравоохранения, лечащие лиц операторских профессий, могут получать обновленные данные по безопасности применения лекарственных препаратов на интернет-ресурсах открытого доступа. Здесь приведены ссылки на некоторые из них (табл. 2).

Для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии лиц операторских профессий необходима и целесообразна систематизация знаний о безопасности применения ЛС у данной категории пациентов. Крайне важно, чтобы практикующие врачи понимали основные принципы системы фармаконадзора и должным образом применяли их, для того чтобы минимизировать возможность отрицательного воздействия назначаемой терапии на способность пациента управлять транспортным средством и (или) другими сложными механизмами.

Только взаимная помощь и отлаженная работа регуляторных органов здравоохранения РФ, региональных центров мониторинга безопасности ЛС и отраслевых учреждений здравоохранения в лице практикующих врачей могут обеспечить эффективный мониторинг НР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лепяхин В.К., Романов Б.К., Снегирева И.И. *Методы выявления и экспертной оценки нежелательных реакций на лекарственные средства*. Методические рекомендации. М.: Федеральное государственное бюджетное учреждение "Научный центр экспертизы средств медицинского применения" Минздрава России; 2013.
2. Цфасман А.З., Гутникова О.В., Горохова С.Г., Ильина Т.В., Пфаф В.Ф. *Лекарственные средства и безопасность движения поездов*. Учебно-методическое пособие. 4-е изд. М.: МГУПС кафедре "Железнодорожная медицина"; 2011.
3. Де Гир Й.Й. Лекарственные средства и вождение: результаты европейского проекта DRUID. *Железнодорожная медицина*. 2012; 21: 16—49.
4. Батищева Г.А., Чернов Ю.Н., Митичкин А.В., Гончарова Н.Ю. Безопасность использования антигипертензивных средств у лиц операторских профессий. В кн.: *Материалы научно-практической конференции с международным участием "Клиническая фармакология в России: достижения и перспективы 30 лет"*. М.: 2004: 16—7.
5. Laddha A., Saini N.K., Sharma P.K., Garg A. Drugs impairment on driving performance: an overview. *Pharmacology online*. 2011; 1: 737—47.
6. Berghaus G., Sticht G., Grellner W. Meta-analysis of empirical studies concerning the effects of medicines and illegal drugs including

- pharmacokinetics on safe driving. *Driving under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines*. DRUID. 2011.
- Ramaekers J. Effects of medicinal drugs on actual and simulated driving. *Driving under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines*. DRUID. 2011.
 - Hargutt V., Krüger H.-P., Knoche A. Driving under the influence of alcohol, illicit drugs and medicines. Risk estimations from different methodological approaches. *Driving under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines*. DRUID. 2011.
 - Staplin L., Lococo K.H., Gish K.W., Martell C. *A pilot study to test multiple medication usage and driving functioning*. Final report, Washington DC: National Highway Traffic Safety Administration; 2008. Available at: <http://www.nhtsa.gov/>
 - Pharmacovigilance Working Party (PhVWP)*. EMA. Monthly report Issue number: 1106. Plenary meeting, June 2011. EMA/CHMP/PhVWP/486894/2011.
 - Driving Under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines*. DRUID. 2011. Available at: <http://www.druid-project.eu/>
 - Alvarez F.J., Del Rio M.C. Drugs and driving (Commentary). *Lancet*. 1994; 344: 282.
 - Lococo K., Renee T. Functional abilities and safe driving, module 1. *Medscape Education*; 2010. Available at: <http://greatpharmacist.blogspot.ru>
 - Isakova J.A., Popov V.V. Safe use of cardiovascular drugs in drivers suffering from cardiovascular diseases. *JRSM Cardiovascular disease*. Selected abstracts presented at the 18th International congress of the ISCP. Rome, Italy. 2013; 2: 5—6.
 - Уранов В.Н., Попов В.В., Коняхин А.Ю. Синдром удлиненного интервала QT и внезапная сердечная смерть: Учебное пособие для врачей. Радзевича А.Э., ред. М.: Московский государственный медико-стоматологический университет; 2006: 137.
 - Попов В.В. Удлинение QT интервала под влиянием лекарственных средств и риск внезапной сердечной смерти. *Вестник гигиены и эпидемиологии*. 2005; 9 (2, приложение): 163—73.
 - Исакова Ю.А., Попов В.В. Категоризация лекарственных средств, влияющих на способность к управлению транспортным средством. *Железнодорожная медицина*. 2013; 23: 24—40.
 - Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств (с изменениями и дополнениями)".
 - Юргель Н.В., Ушкалова Е.А., Балдин В.В., Юргель Е.Н., Хубиева А.Ю., Хубиева М.Ю. и др. Алгоритм взаимодействия участников системы фармаконадзора по выявлению и работе со спонтанными сообщениями. Методические рекомендации. М.: Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития; 2009.
 - Available at: <http://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/files/1308641445.19876-26263.doc>.
 - Лекарственные препараты в России*. Справочник Видаль 2013. М.: "ЮБМ Медика Рус"; 2013. Available at: <http://www.vidal.ru>
 - Порядок осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 757 от 26 августа 2010.
 - Юргель Н.В., Ушкалова Е.А., Балдин В.В., Юргель Е.Н., Хубиева А.Ю., Кукес В.Г. и др. *Руководство по организации системы мониторинга безопасности лекарственных средств (фармаконадзора) в компаниях-производителях лекарственных средств или держателях регистрационных удостоверений*. М.: Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития; 2009.
 - De Gir J.J. Drugs and driving: the results of the European project DRUID. *Zheleznodorozhnaya meditsina*. 2012; 21: 16—49 (in Russian).
 - Batishheva G.A., Chernov Ju.N., Mitichkin A.V., Goncharova N.Ju. Safe use of antihypertensive drugs in operators: Materialy nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem "Klinicheskaya farmakologiya v Rossii: dostizheniya i perspektivy 30 let". Moscow; 2004: 16—7 (in Russian).
 - Laddha A., Saini N.K., Sharma P.K., Garg A. Drugs impairment on driving performance: an overview. *Pharmacology online*. 2011; 1: 737—47.
 - Berghaus G., Sticht G., Grellner W. Meta-analysis of empirical studies concerning the effects of medicines and illegal drugs including pharmacokinetics on safe driving. *Driving under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines*. DRUID. 2011.
 - Ramaekers J. Effects of medicinal drugs on actual and simulated driving. *Driving under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines*. DRUID. 2011.
 - Hargutt V., Krüger H.-P., Knoche A. Driving under the influence of alcohol, illicit drugs and medicines. Risk estimations from different methodological approaches. *Driving under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines*. DRUID. 2011.
 - Staplin L., Lococo K.H., Gish K.W., Martell C. *A pilot study to test multiple medication usage and driving functioning*. Final report, Washington DC: National Highway Traffic Safety Administration; 2008. Available at: <http://www.nhtsa.gov/>
 - Pharmacovigilance Working Party (PhVWP)*. EMA. Monthly report Issue number: 1106. Plenary meeting, June 2011. EMA/CHMP/PhVWP/486894/2011.
 - Driving Under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines*. DRUID. 2011. Available at: <http://www.druid-project.eu/>
 - Alvarez F.J., Del Rio M.C. *Drugs and driving* (Commentary). *Lancet*. 1994; 344: 282.
 - Lococo K., Renee T. Functional abilities and safe driving, module 1. *Medscape Education*; 2010. Available at: <http://greatpharmacist.blogspot.ru>
 - Isakova J.A., Popov V.V. Safe use of cardiovascular drugs in drivers suffering from cardiovascular diseases. *JRSM Cardiovascular disease*. Selected abstracts presented at the 18th International congress of the ISCP. Rome, Italy. 2013; 2: 5—6.
 - Uranov V.N., Popov V.V., Konyahin A.Ju. Prolonged QT syndrome and sudden cardiac death. Radzевич A., ed. Moscow: *Moskovskij gosudarstvennyj mediko-stomatologicheskij universitet*; 2006: 137 (in Russian).
 - Popov V.V. QT interval prolongation under the influence of drugs and the risk of sudden cardiac death. *Vestnik gigiyeny i jepidemiologii*. 2005; 9 (2, Suppl.): 163—73.
 - Isakova Ju.A., Popov V. V. Categorization of drugs that affect ability to drive. *Zheleznodorozhnaya meditsina*. 2013; 23: 24—40 (in Russian).
 - Federal'nyj zakon ot 12 aprelja 2010 g. N 61-FZ "On circulation of medicines (s izmenenijami i dopolnenijami)". cit. po pravovoj sisteme "Garant", data obrashhenija 14.07.2013 (in Russian).
 - Jurgel' N.V., Ushkalova E.A., Baldin V.V., Jurgel' E.N., Hubieva A.Ju., Hubieva M.Ju. et al. *The algorithm of interaction of participants of the pharmacovigilance system to identify and work with individual case safety reports*. Metodicheskie rekomendatsii. Moscow: Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zdravooxranenija i social'nogo razvitija; 2009 (in Russian).
 - Available at: <http://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/files/1308641445.19876-26263.doc>
 - Drugs in Russia*. Vidal 2013. Moscow: "JuBM Medika Rus"; 2013. Available at: www.vidal.ru (in Russian).
 - An order of safety monitoring of pharmaceutical products, registration of adverse events, serious adverse drug reactions, unexpected adverse drug reactions*. Prikaz Ministerstva zdravooxranenija i social'nogo razvitija RF N 757 of 26 avgusta 2010 (in Russian).
 - Jurgel' N.V., Ushkalova E.A., Baldin V.V., Jurgel' E.N., Hubieva A.Ju., Kukes V.G. et al. *Guide of safety monitoring (pharmacovigilance) of the pharmaceutical manufacturers or certificates holders*. Moscow: Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zdravooxranenija i social'nogo razvitija; 2009 (in Russian).

REFERENCES

- Lepakhin V.K., Romanov B.K., Snegireva I.I. *Methods of detection and expert assessment of adverse drug reactions*. Metodicheskie rekomendacii. Moscow: Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe uchrezhdenie "Nauchnyj centr jekspertizy sredstv medicinskogo primenenija" Minzdrava Rossii; 2013 (in Russian).
- Tsfasman A.Z., Gutnikova O.V., Gorohova S.G., Il'ina T.V., Pfaf V.F. *Drugs and traffic safety*. Uchebno-metodicheskoe posobie. Moscow: MGUPS kafedra "Zheleznodorozhnaja medicina"; 2011 (in Russian).

Поступила 22.01.14
Received 22.01.14