

47. Fort M.M., Mozaffarian A., Stover A.G., Correia J.S., Johnson D.A., Crane R.T. et al. A synthetic TLR4 antagonist has anti-inflammatory effects in two murine models of inflammatory bowel disease. *J. Immunol.* 2005; 174(10): 6416—23.
48. Lynn M., Rossignol D.P., Wheeler J.L., Kao R.J., Perdomo C.A., Noveck R. et al. Blocking of responses to endotoxin by E5564 in healthy volunteers with experimental endotoxemia. *J. Infect. Dis.* 2003; 187(4): 631—9.
49. Neal M.D., Jia H., Eyer B., Good M., Guerriero C.J., Sodhi C.P. et al. Discovery and validation of a new class of small molecule Toll-like receptor 4 (TLR4) inhibitors. *PLoS One.* 2013; 37(6): 518—25.
50. Vaziri N.D., Yuan J., Khazaeli M., Masuda Y., Ichii H., Liu S. Oral activated charcoal adsorbent (AST-120) ameliorates chronic kidney disease-induced intestinal epithelial barrier disruption. *Am. J. Nephrol.* 2013; 37(6): 518—25.
51. Miyazaki T., Aoyama I., Ise M., Seo H., Niwa T. An oral sorbent reduces overload of indoxyl sulphate and gene expression of TGF-beta 1 in uremic rat kidneys. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15(11): 1773—81.
52. Niwa T., Emoto Y., Maeda K., Uehara Y., Yamada N., Shibata M. Oral sorbent suppresses accumulation of albumin-bound indoxyl sulphate in serum of haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1991; 6(2): 105—9.
53. Niwa T., Nomura T., Sugiyama S., Miyazaki T., Tsukushi S., Tsutsui S. The protein metabolite hypothesis, a model for the progression of renal failure: An oral adsorbent lowers indoxyl sulphate levels in undialyzed uremic patients. *Kidney Int. Suppl.* 1997; 62: S23—8.
54. Hatakeyama S., Yamamoto H., Okamoto A., Imanishi K., Tokui N., Okamoto T. et al. Effect of an Oral Adsorbent, AST-120, on Dialysis Initiation and Survival in Patients with Chronic Kidney Disease. *Int. J. Nephrol.* 2012; 2012: 376128.
55. Abe M., Matsuda M., Kobayashi H., Miyata Y., Nakayama Y., Komuro R. et al. Effects of statins on adipose tissue inflammation. Their inhibitory effect on MyD88-independent IRF3/IFN-beta pathway in macrophages. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28(5): 871—7.
56. Chansrichavala P., Chantharaksri U., Sritara P., Ngaosuwankul N., Chaiyaroj S.C. Atorvastatin affects TLR4 clustering via lipid raft modulation. *Int. Immunopharmacol.* 2010; 10(8): 892—9.
57. John S.G., Owen P.J., Harrison L.E., Szeto C.C., Lai K.B., Li P.K. et al. The impact of antihypertensive drug therapy on endotoxemia in elderly patients with chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6(10): 2389—94.

Поступила 03.02.16
Принята к печати 22.03.16

© АЛЯУТДИН Р.Н., РОМАНОВ Б.К., 2016

УДК 615.2.3:681.518

Аляутдин Р.Н., Романов Б.К.

ФОРМИРОВАНИЕ СИСТЕМЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИИ О ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ: QUO VADIS?

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава РФ, 127051, Москва, Россия

♦ Современные технологии предоставляют широкие возможности для получения информации о лекарственных препаратах. Однако достоверность этих сведений не гарантирована. За источник официальной информации часто принимают подготовленный производителем и регуляторными органами документ о лекарственном препарате. Качество содержания таких документов критикуется профессиональным сообществом. В Европейском союзе принято доверять краткой характеристике продукта (SmPC), которая является официальным источником информации о лекарственном препарате. В обзоре приведены разделы SmPC, в отношении которых критические замечания высказываются наиболее часто.

Ключевые слова: обзор; краткая характеристика продукта; взаимодействие лекарственных веществ; нежелательное влияние на плод; взаимодействие лекарственных веществ с пищей; корректировка дозы лекарственного препарата при почечной недостаточности.

Для цитирования: Аляутдин Р.Н., Романов Б.К. Формирование системы профессиональной информации о лекарственных препаратах: quo vadis? *Российский медицинский журнал.* 2016; 22(3): 162—165. DOI 10.18821/0869-2106-2016-22-4-162-165.

Для корреспонденции: Аляутдин Ренат Николаевич, заместитель директора Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, 127051, Москва. E-mail: alyautdin@expmed.ru

Alyautdin R.N., Romanov B.K.

THE DEVELOPMENT OF SYSTEM OF PROFESSIONAL INFORMATION ABOUT PHARMACEUTICALS: QUO VADIS?

The Research center of expertise of means of medical application, 127051, Moscow, Russia

♦ The modern technologies provide broad possibilities for acquiring information about pharmaceuticals. However, reliability of this data has no guarantee. The document about pharmaceutical developed by manufacturer and regulatory authorities is taken very often for the source of official information. The quality of content of these documents is criticized by professional community. In the European Union it is taken for trusting the short characteristic of product (SmPC) that is an official source of information about pharmaceutical. The review presents sections of SmPC criticized more often.

Keywords: review; short characteristic of product; interaction of medicinal substances; undesirable effect on fetus; interaction of medicinal substances with food; adjustment of dosage of pharmaceutical under renal impairment.

For citation: Alyautdin R.N., Romanov B.K. The development of system of professional information about pharmaceuticals: Quo vadis? *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal).* 2016; 22(3): 162—165. (In Russ.) DOI 10.18821/0869-2106-2016-22-3-162-165.

For correspondence: Renad N. Alyautdin, vice-director of the center of expertise of safety of pharmaceuticals, 127051, Moscow, Russia. E-mail: alyautdin@expmed.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 16.02.16
Accepted 22.03.16

Развитие информационных технологий создает широкие возможности для получения как врачами, так и пациентами сведений о лекарственных средствах. Однако анализ этой информации показывает, что представленные на веб-сайтах данные часто бывают искаженными, неполными и переносятся с одного сайта на другой, умножая таким образом ошибки [1]. Эти проблемы остаются общими для развитых стран, что предполагает принятие приблизительно одинаковых организационных мер по повышению качества медицинской информации для врачей и пациентов. В соответствии со статьей 8 (3) директивы 2001/83/ЕС Европейской комиссии по лекарственным средствам официальная информация о лекарственном препарате (ЛП) для врачей представляется исключительно в краткой характеристике продукта (Summary of product characteristics; SmPC), а для потребителей — в информационном листке-вкладыше для пациентов (Patient information leaflet; PIL) [2]. Эти документы имеют значение не только как первичные источники информации, но также должны способствовать улучшению взаимопонимания («комплаинс») между медицинским работником и пациентом. Вместе с тем полезность и понятность существующих SmPC и PIL остаются предметом дискуссий [3].

Необходимость создания SmPC и PIL не вызывает сомнений, и попытки сформировать оптимальную первичную информационную систему с возможностью обновления представленных данных отражены в директивах Европейской комиссии (Директива 2010/84/ЕС и Директива о внесении изменений в документ 2001/83/ЕС) [2, 4]. Эти документы предусматривают отчет об имеющихся текущих недостатках в информационных ресурсах SmPC и PIL. В случае необходимости следует вносить поправки для улучшения структуры, читаемости и содержания документов с привлечением соответствующих партнеров.

Очевидно, что информационный ресурс SmPC — основной справочный материал для европейских специалистов в сфере здравоохранения: он содержит всю необходимую информацию по применению ЛП. Изначально SmPC в составе регистрационного досье представляется заявителем (фирмой-разработчиком и/или производителем), затем глубоко анализируется и в случае необходимости пересматривается в деталях регуляторными органами (Европейским агентством по лекарственным средствам, ЕМА).

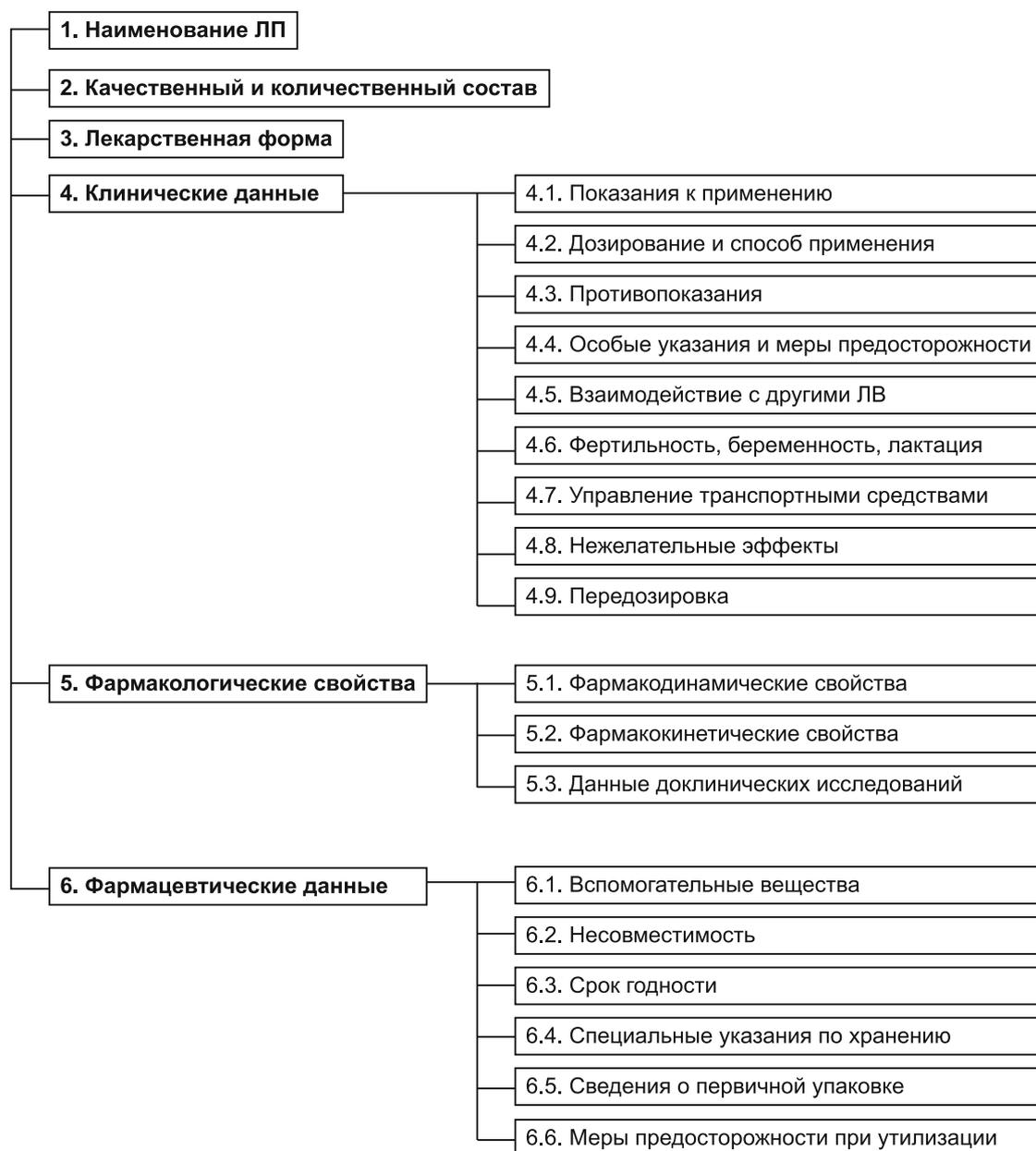
SmPC состоит из 12 разделов, каждый из которых включает несколько пунктов. Разделы 1—3 представляют данные о МНН, дозировке, качественном и количественном составе, лекарственной форме препарата. Раздел 4 посвящен клиническим данным: показаниям к применению, режиму дозирования и способу применения, противопоказаниям, особым указаниям и мерам предосторожности при применении, взаимодействию, значению для фертильности, контрацепции, применению в период беременности и лактации, воздействию на способность управлять транспортными средствами и механизмами, нежелательным реакциям и риску, связанному с передозировкой. Раздел 5 описывает фармакологические свойства (фармакодинамика и фармакокинетика) и доклинические данные о безопасности. Раздел 6 содержит сведения о вспомогательных веществах, лекарственной несовместимости, сроках хранения, характере упаковки, специальных мерах предосторожности для утилизации (см. рисунок). Разделы 7—10 относятся

к заявителю и держателю регистрационного удостоверения, а 11 и 12 являются специфическими для радиофармацевтических препаратов. SmPC находится в бесплатном доступе на веб-сайтах национальных европейских регуляторных агентств и на веб-сайте ЕМА.

Таким образом, создание SmPC предусматривает включение значительного объема сведений относительно фармакологических, клинических, фармацевтических свойств ЛП и позиционируется как основной источник профессиональной информации для клиницистов [5]. Врачи в повседневной практике могут использовать интернет-контент для профессионалов (электронные базы данных, специализированные электронные издания, веб-сайты). Несмотря на то что этот источник предоставляет обширные сведения, существует очевидная неопределенность в отношении достоверности информации [6].

Для оценки объективности информации, доступной на указанных ресурсах, Dzioba L. и Stanczak A. (2012) было проведено сопоставление уровня знаний врачей-кардиологов и врачей-интернистов о лекарственных средствах из группы антиагрегантов. Авторами показано, что результаты тестирования указанных групп врачей достоверно не различаются, но, что значительно важнее, уровень знаний в обеих группах был значительно ниже ожидаемого. Полученный результат позволил сделать вывод о недостаточной доступности данных из SmPC, а также о том, что в связи с высокой загруженностью врачи пользуются ими нечасто. Авторы считают необходимым создание справочника, включающего SmPC, либо специализированного сайта для размещения документов о ЛП [7].

Серьезная проблема, требующая дополнительного информационного сопровождения, — назначение лекарственной терапии беременным и кормящим женщинам [5, 6]. Действительно, выраженные врожденные аномалии встречаются в 2—4% всех беременностей, в числе которых 10% обусловлены внешними воздействиями (применение ЛП, сахарный диабет, алкогольная зависимость). Более 80% женщин получают по крайней мере один ЛП за время беременности, а если исключить фолиевую кислоту и препараты железа, этот показатель снижается незначительно — до 69%. Несмотря на то что медикаментозное тератогенное действие встречается лишь у 1% детей с врожденными дефектами, эта проблема требует постоянного внимания и информационной поддержки. Для назначения ЛП при беременности или лактации врачу необходима информация о безопасности препарата, основанная на принципах доказательности. Однако, по мнению специалистов, информация о безопасности лекарств в антенатальном периоде часто недоступна. Кроме того, сведения о возможном влиянии на плод или проникновении препарата в грудное молоко могут не совпадать в различных источниках информации. Согласно Директиве ЕС SmPC является частью регистрационного досье и основным источником информации о ЛП, обеспечивающим его безопасное и эффективное применение. Вопросы безопасности применения ЛП у беременных и кормящих женщин в SmPC выделены в отдельный раздел 4.6. Однако структура и объем сведений в этом разделе остаются предметом серьезной критики. Несмотря на то что существуют несколько классификаций ЛП по влиянию на плод, ни одна из них не отражена в SmPC, материалы в разделе «Фертильность, бере-



Структура краткой характеристики продукта (SmPC).

менность и лактация» приведены в повествовательном ключе.

Для оценки качества информационных материалов, включенных в этот раздел, Arguello и соавт. провели анализ 534 SmPC. Оказалось, что 89,3% документов не содержали информацию о проникновении ЛП через плацентарный барьер, при этом 8,6% указывали на проникновение через плаценту, 1,3% констатировали отсутствие такового, а в 0,7% SmPC указывалось на отсутствие достоверной информации. В 76,4% SmPC были приведены результаты доклинических исследований, в 9% — указано, что исследования на животных не проводились. Информация о наличии клинического опыта использования препарата у беременных женщин содержалась в 16,7% SmPC, а 67,6% документов констатировали, что такой опыт отсутствует. Запрет на использование ЛП при беременности содержался в 94,6%, на возможное использование ЛП указывалось в 3,7%; но в 1,7% SmPC не содержалось необходимой информации.

Сведения о применении у женщин детородного возраста были отмечены в 70,6% SmPC. Из 534 SmPC лишь 88 (16,5%) содержали информацию о проникновении ЛП в грудное молоко, 3 (0,6%) документа — об отсутствии экскреции с молоком, в то время как в 328 (64,4%) SmPC сообщалось, что такой информации не имеется. Авторы указывают, что в исследование были включены ЛП, присутствующие на рынке не менее 5 лет. Вместе с тем информационные пробелы в исследованных SmPC свидетельствуют о недостаточной информационной редакции приведенных сведений в постмаркетинговом периоде [6].

Мы не отрицаем важность и роль SmPC как основного источника информации о ЛП, однако анализ содержания статей в них вызывает критику со стороны ряда авторов из-за недостаточного объема важных клинических данных [8]. Значительные информационные пробелы содержатся в разделе 4.6. «Взаимодействие с другими ЛП». Так, в исследовании V. Bergk и соавт. (2005)

сравнивалось качество соответствующей информации, представленной в SmPC и трех базах данных по лекарственному взаимодействию (DRUGDEX, Hansten/Horn's Drug Interactions Analysis and Management, Stockley's Drug Interactions). Оценивались такие параметры, как наличие указания на взаимодействие, тип взаимодействия, описание реакции, рекомендации по устранению нежелательных реакций и по изменению дозы ЛП. Оказалось, что лишь 33% из описанных в литературе взаимодействий были приведены в SmPC. Из клинически значимых взаимодействий 16% отсутствовали полностью, а 51% были представлены в недостаточном объеме. Рекомендаций не было или они отличались от признанных в 18% документов [9]. Взаимодействие ЛП с пищей может оказать влияние на безопасность и эффективность лекарственной терапии. Однако, по мнению М. San Miguel и соавт (2005), представленные в SmPC данные в этом разделе недостаточны, или не предлагаются альтернатива в случае нежелательного взаимодействия. Так, информация о взаимодействии ЛП с пищей представлена лишь в 72,6% случаев, когда это указание необходимо, и в 36% всех документов, а указания с рекомендациями соответственно в 36 и 49% [10].

Информация о корректировке дозирования у пациентов с хронической почечной недостаточностью чрезвычайно важна, поскольку позволяет избежать токсического воздействия ряда ЛП. Целью исследования Т. Salgado и соавт. (2013) стала оценка значимости инструкций в отношении коррекции доз в SmPC. Только 13,8 и 37,4% проанализированных 356 SmPCs были классифицированы как предоставляющие некачественную информацию или точную, но недостаточную соответственно. Всего 48,8% SmPCs предлагают точные и актуальные сведения по использованию ЛП при почечной недостаточности. Не обнаружено разницы в среднем времени с момента последнего обновления SmPCs, классифицированных как содержащие точную или некачественную информацию, а также классифицированных как содержащие значимую или нет информацию. Кроме того, не найдена связь между клинической значимостью информации и отношением ее к орфанным препаратам. Около 80% SmPCs не предоставляют информацию об использовании ЛП у пациентов, находящихся на гемодиализе [11].

Заключение

Создание законодательно регулируемой системы подготовки SmPC позволило повысить качество информации о ЛП для врачей, сформировать их «каноническое» описание. Вместе с тем стало очевидно, что SmPC должны быть собраны в справочник и/или представлены на сайте, что в значительной степени увеличит их доступность для врачей. Владельцы регистрационных удостоверений не должны прекращать информационное редактирование статей после выхода ЛП на рынок — напротив, необходимо вносить в SmPC данные, полученные в постмаркетинговый период. Наконец, регуляторные органы должны контролировать качество подготовки имеющих большое клиническое значение и

недостаточно представленных в информационном поле разделов SmPC, как, например, «Фертильность, беременность и лактация», «Взаимодействие лекарственных веществ».

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

(п. п. 3, 5—11 см. References)

1. Аляутдин Р.Н., Романов Б.К., Переверзев А.П., Бунятян Н.Д. Электронная система выписывания рецептов и безопасность лекарственной терапии. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2014; (2): 30—3.
2. Директива 2001/83/ЕС Европейского Парламента и Совета ЕС. Available at: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf.
4. Директива EC2010/84/EU5 Европейского Парламента и Совета ЕС. Available at: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_en.pdf.

REFERENCES

1. Alyautdin R.N., Romanov B.K., Pereverzev A.P., Bunyatyan N.D. Electronic prescribing system and the safety of drug therapy. *Vedomosti Nauchnogo tseentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya*. 2014; (2): 30—3. (in Russian)
2. Directive 2001/83/ec of the european parliament and of the council. Available at: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf. (in Russian)
3. Vromans L., Doyle G., Petak-Opel S., Rödiger A., Röttgermann M., Schlüssel E. Shaping medicinal product information: a before and after study exploring physicians' perspectives on the summary of product characteristics. *BMJ Open*. 2013; 3(8): e003033.
4. Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council. Available at: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_en.pdf. (in Russian)
5. Colaceci S., Giusti A., Chapin E.M., Notarangelo M., De Angelis A., Vellone E. et al. The Difficulties in Antihypertensive Drug Prescription During Lactation: Is the Information Consistent? *Breastfeed. Med.* 2015; 10: 468—72.
6. Arguello B., Salgado T. Assessing the information in the Summaries of Product Characteristics for the use of 1 medicines in pregnancy and lactation. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2015; 79(3): 537—44.
7. Dzioba U., Staczak A. Summary of product characteristics (SmPC) n study on utilization of information presented in smpc by different groups of physicians. *Acta Pol. Pharm.* 2012; 69(2): 341—6.
8. Maxwell S., Eichler H.G., Bucsis A., Haefeli W.E., Gustafsson L.L.; e-SPC Consortium. E-SPC delivering drug information in the 21st century: developing new approach to deliver drug information to prescribers. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2011; 73(1): 12—5.
9. Bergk V., Haefeli W.E., Gasse C., Brenner H., Martin-Facklam M. Information deficits in the summary of product characteristics preclude an optimal management of drug interactions: a comparison with evidence from the literature. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2005; 61(5-6): 327—35.
10. San Miguel M.T., Martínez J.A., Vargas E. Food-drug interactions in the summary of product characteristics of proprietary medicinal products. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2005; 61(2): 77—83.
11. Salgado T.M., Arguello B., Martinez-Martinez F., Benrimoj S.I., Fernandez-Llimos F. Clinical relevance of information in the Summaries of Product Characteristics for dose adjustment in renal impairment. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2013; 69(11): 1973—9.