

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Ростовский государственный медицинский
университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ Ростгму Минздрава России)**



НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ



«Если препарат
лишен побочных
эффектов, стоит
задуматься есть ли
у него какие-либо
эффекты вообще»

Академик АМН СССР Б.Е. Вотчал

Безопасность лекарственного средства и побочное действие

- Федеральный закон от 12.04.2010 года №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» статья 4 содержит следующие определения:
- **Безопасность лекарственного средства** - характеристика лекарственного средства, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью.
- **Побочное действие** - реакция организма, возникшая в связи с применением лекарственного препарата в дозах, рекомендуемых в инструкции по его применению, для профилактики, диагностики, лечения заболевания или для реабилитации.

Нежелательная реакция

- Решение совета Евразийской Экономической Комиссии от 3 ноября 2016 года №87 Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза
- **Нежелательная реакция** - непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, связанная с применением лекарственного (исследуемого) препарата и предполагающая наличие, как минимум, возможной взаимосвязи с применением подозреваемого лекарственного (исследуемого) препарата
- Нежелательные реакции могут возникать при применении лекарственного препарата в соответствии с одобренной общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению или с их нарушением либо в результате воздействия, связанного с родом занятий. Случаи применения с нарушением общей характеристики лекарственного препарата или инструкции по медицинскому применению включают в себя применение, не соответствующее общей характеристике или инструкции, передозировку, злоупотребление, неправильное употребление и медицинскую ошибку

Нежелательное явление

- Решение совета Евразийской Экономической Комиссии от 3 ноября 2016 года №87 Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза.
- **Нежелательное явление** - любое неблагоприятное изменение в состоянии здоровья пациента или субъекта клинического исследования, которому назначался лекарственный (исследуемый) препарат, независимо от причинно-следственной связи с его применением.
- Нежелательное явление может представлять собой любое неблагоприятное и непреднамеренное изменение (в том числе отклонение лабораторного показателя от нормы), симптом или заболевание, время возникновения которых не исключает причинно-следственной связи с применением лекарственного препарата, вне зависимости от наличия или отсутствия взаимосвязи с применением лекарственного препарата.

Серьезная и непредвиденная реакция

- Федеральный закон от 12.04.2010 года №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» статья 4 содержит следующие определения:
- **Серьезная нежелательная реакция** - нежелательная реакция организма, связанная с применением лекарственного препарата, приведшая к смерти, врожденным аномалиям или порокам развития либо представляющая собой угрозу жизни, требующая госпитализации или приведшая к стойкой утрате трудоспособности и (или) инвалидности
- **Непредвиденная нежелательная реакция** - нежелательная реакция организма (в том числе связанная с применением лекарственного препарата в соответствии с инструкцией по его применению), сущность и тяжесть которой не соответствуют информации о лекарственном препарате, содержащейся в

Классификация нежелательных побочных реакций

классификация Роулинса-Томпсона с 4-мя типами реакций (ABCD)

- 1. Тип А- предсказуемые**
- 2. Тип В- непредсказуемые**
- 3. Тип С- при длительном применении (зависимость, синдром отмены)**
- 4. Тип D- отсроченные (канцерогенность, тератогенность и др.)**

Классификация нежелательных побочных реакций

Характеристика	Тип А	Тип В
Зависимость от дозы	Да	Нет
Предсказуемость	Да	Нет
Частота	Чаще	Реже
Смертность	Низкая	Высокая
Выявление	На этапе клинических исследований	В пострегистрационный период
Терапевтический подход	Отменить лекарственное средство или снизить дозу	Отменить лекарственное средство
Пример	Брадикардия после приема метопролола	Анафилактический шок после введения цефтриаксона

Классификация НПР: тип А

1. Тип А

- Предсказуемое действие
- Дозозависимое действие
- Более распространены (90% НПР)
- Есть реакция на коррекцию дозы

НПР тип А: механизмы развития

- Связаны с фармакодинамикой
- Связаны со «специфической», органоселективной токсичностью

Серьезная НПР при применении варфарина: массивные подкожные кровоизлияния у пациентки



2010/02/11 12:54

Возможные НПР при применении ЛП, рекомендованных для лечения COVID 19

- Хлорохин и гидроксихлорохин обладают кардиотоксичностью
- Обязательна регистрация ЭКГ
- Для контроля **кардиотоксичности** необходимо проведение инструментального и клинического мониторинга, в том числе **интервала QT**, у следующих групп пациентов с повышенным риском:
 - мужчины старше 55 лет
 - женщины старше 65 лет
 - лица любого возраста, имеющие в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания
- ЭКГ назначается перед началом лечения, контроль осуществляется 1 раз в 5 дней

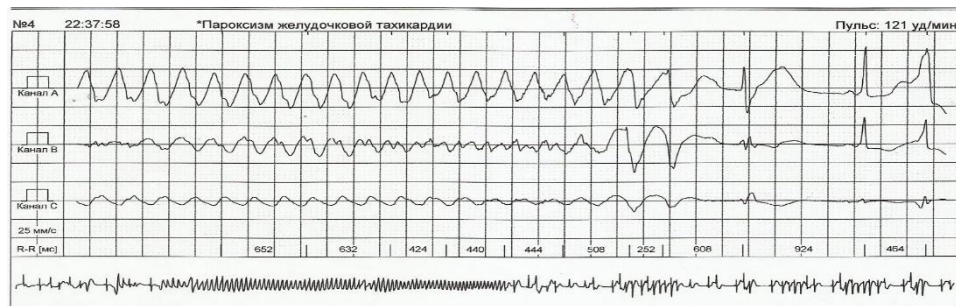
ЭКГ-контроль

Продолжительность интервала QT скорректированного оценивается по формуле Bazett, она не должна превышать 480 мсек. При достижении порогового значения индивидуально назначаются бета-адреноблокаторы: бисопролол, карведилол, небиволол, метопролол

При появлении жалоб на аритмию, ощущение сердцебиения, боли и дискомфорт в области сердца, эпизоды слабости и головокружения, синкопальные состояния назначается внеочередное ЭКГ

Для пациентов, не включенных в группы повышенного риска кардиотоксичности, проводится клинический мониторинг.

При появлении жалоб назначается ЭКГ



Оценка риска развития и потенциальную тяжесть НПР типа А

- Тщательный сбор фармакологического анамнеза
- Оценка наличия факторов риска возникновения НПР
- Оценка состояния элиминирующих органов
- Оценка фармакологических свойств ЛС: широта терапевтического диапазона, прогнозируемые НПР
- Оценка сопутствующей терапии, возможности развития межлекарственного взаимодействия
- При необходимости провести фармакогенетическое исследование

Нежелательные побочные реакции Тип С

- Выделение нового типа реакций – типа С. НПР данного типа возникают при длительном приеме ЛС. Возможно развитие следующих состояний:
 - Толерантности *
 - синдрома отмены
 - лекарственной зависимости
 - кумулятивные эффекты
 - эффекты подавления выработки гормонов.
- * **Толерантность** - снижение реакции на повторное введение лекарств, наркотиков или психоактивных веществ; привыкание организма, ввиду чего требуется всё большая и большая доза для достижения присущего веществу эффекта (Харкевич, 2010).
- **Тахифилаксия** - быстрое прогрессирующее снижение лечебного эффекта, наблюдающееся при длительном применении какого-либо лекарственного вещества или его периодическом повторном назначении (Оксфордский справочник по клинической медицине). Рассматривается некоторыми авторами как острая форма толерантности. Не могут быть рассмотрены как НПР типа С.

Классификация нежелательных побочных реакций

- **Тип D** (отсроченные эффекты), например ...
 - Канцерогенные эффекты
 - Мутагенные эффекты
 - Тератогенные реакции
 - Эмбриотоксическое действие.
- Диагностировать данные НР сложно из-за длительного временного промежутка отделяющего прием ЛС и развитие опухоли или хромосомных и геномных мутаций.

Модификация Grahame-Smith and Aronson (1984)

Выделение новых типов реакций

- **Тип E** – реакции отмены (синдром отмены). По своей сути – разделение категории C на две отдельные категории.
- **Тип F** – неожиданное отсутствие лечебного эффекта

Тип D Талидомид

С 1956 по 1962 г. более 10 тыс. детей по всему миру родились с пороками развития, обусловленными приемом талидомида. Ретроспективные исследования выявили связь между приемом талидомида во время беременности и рождением детей с пороками развития (фокомелия)



Факторы риска развития НПР

- «Крайние» возрастные категории
- Полипрагмазия
- Больные с патологией печени и почек
- Прием ЛС с «узкой» терапевтической шириной
- Тяжесть состояния

Больше характерно для НПР типа

А

Частота возникновения реакций (ВОЗ)

- **Очень частые** возникают более чем у 10% пациентов, принимающих ЛС
 - **Частые** развиваются у 1-10% больных
 - **Менее частые** развиваются у 0,1-1% пациентов
 - **Редкие** развиваются в 0,01-0,1% случаев
 - **Очень редкие** развиваются в менее 0,01% случаев
-
- Частота развития НР определяется в рамках проведенных клинических исследований и отражается в тексте инструкции.
 - Актуальные версии инструкций доступны на сайте Государственного реестра лекарственных средств:
<http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>

Серьезные и несерьезные нежелательные реакции

- **Серьезность реакции** – это мера выраженности (интенсивности) причиненного или возможного вреда человеку
- Серьёзными реакциями считают:
 - Приведшие к смерти пациента
 - Представляющие угрозу для жизни (на момент развития реакции, т.е. реакция не могла представлять, а представляла угрозу жизни)
 - Приведшие к госпитализации амбулаторного больного ИЛИ
 - Продлению сроков госпитализации
 - Временной или стойкой потере трудоспособности (инвалидности)
 - Врожденным аномалиям развития
- Несерьёзными считают ...
 - Все остальные реакции, не отвечающие критериям серьёзности

Тяжесть нежелательной реакции

- **Тяжесть реакции** – это мера выраженности (интенсивности) протекания самой реакции
- Современный подход к оценке тяжести каждой конкретной реакции должен базироваться на клинических показателях (например, количество эритроцитов и гемоглобина при анемии, активность трансаминаз, щелочной фосфатазы, степень выраженности фиброза при поражениях печени, цифры артериального давления при гипотензии или гипертензии, значение температуры при лихорадке и т. д.), что не всегда возможно.
- Был разработан ряд методов, позволяющих дать оценку тяжести любых НР, посредством оценки влияния на такие показатели как качество жизни, потребность в антидоте или медикаментозной коррекции, отмене препарата и т.д. (шкала Hartwig-Siegel, шкала госпиталя Солт-Лейк-Сити - LDS и др.). Их применение в рутинной клинической практике затруднено.

Тяжесть нежелательной реакции

- **Тяжесть и серьезность** – это разные характеристики реакции!
- ✓ Нежелательная реакция может быть тяжелой, но не серьезной (например, эпизод желудочковой тахикардии у больного в отделении, которая не представляла угрозу его жизни и не привела к продлению госпитализации)
- ✓ Нежелательная реакция может быть серьёзной, но не тяжелой (появление папулёзной сыпи у ребенка, по поводу которой родители вызвали скорую и ребенок был госпитализирован для уточнения диагноза)

Предвиденность и предсказуемость реакций. Обратимость реакций.

- Предвиденность, также в литературе используются термин ожидаемость, указывает на наличие указания риска развития реакции в инструкции по медицинскому применению (предвиденные указаны, непредвиденные – не указаны)
 - ▣ *Предсказуемость – это возможность предвидения, прогнозирования развития НЛР, исходя из имеющихся знаний о механизме ее развития, состоянии пациента, механизме действия ЛС, его свойствах и свойствах его лекарственной формы, фармакокинетики и способности к взаимодействию*
- Предсказуемые – реакции типа А, С, D (некоторые)
- Непредсказуемые – реакции типа В, псевдоаллергические реакции, идиосинкразия
- ▣ *Обратимость – свойство события протекать в обратном направлении с возвратом в исходные условия*

Актуальность определения причинно-следственной связи

- Определение причинно-следственной связи «лекарство-реакция» предполагает получение доказательств причастности конкретного препарата к возникшим у больного осложнениям, связанным с фармакотерапией.
- В разных странах имеются различия как в классификациях степеней достоверности и смыслового содержания терминов оценки причинно-следственной связи, так и в используемых методах их оценки
- Оценка связи, ее степени достоверности, крайне важна для определения дальнейшей тактики лечения пациента, разработки планов управления рисками со стороны производящей компании и принятия регуляторных решений ответственным государственным органом.

Степени достоверности причинно-следственной связи Упсальского Центра мониторинга ВОЗ (WHO-UMC)

Определенная

- Клинические проявления реакции, нарушения лабораторных показателей возникают в период приема препарата
- Не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов
- Проявления реакции регрессируют после отмены лекарства
- Возникают вновь при повторном назначении

Вероятная

- Клинические проявления реакции, нарушения лабораторных показателей связаны по времени с приемом лекарства
- Вряд ли имеют отношение к сопутствующим заболеваниям или другим факторам
- Регрессируют с отменой препарата
- Ответная реакция на повторное назначение препарата неизвестна

Степени достоверности причинно-следственной связи (WHO-UMC)

Условная

- Клинические проявления реакции, нарушения лабораторных показателей, отнесенные к проявлениям реакции, трудно оценить
- Необходимы дополнительные данные для оценки, или же эти данные в настоящее время анализируются

Не подлежащая классификации

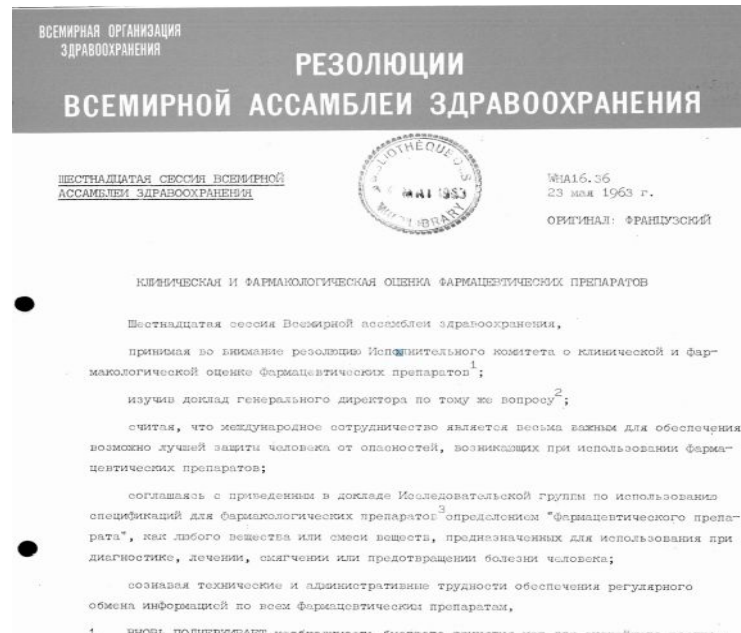
- Сообщения о подозреваемой реакции нельзя оценить, так как нет достаточной информации, или же она противоречива
- При любом подозрении на наличие ПСС сообщение следует направлять в РЗН!

Сравнение степеней достоверности причинно-следственной связи

Степень достоверности	Клинические и лабораторные показатели	Наличие заболеваний и сопутствующих препаратов	Отмена подозреваемого препарата	Повторное назначение подозреваемого препарата
Определенная	Возникают в период приема препарата	Не объясняют проявления реакции	Исчезновение признаков реакции	Возобновление признаков реакции
Вероятная		Вряд ли связаны с проявлениями		Неизвестно
Возможная		Могут объяснить проявления		
Сомнительная	Нет временной связи	Неизвестно		
Условная	Оценка затруднена	Неизвестно		
Не подлежащая классификации	Нет достаточной информации или она противоречива			

Международная правовая ОСНОВА

- Резолюция ВОЗ от 23 мая 1963 года №16.36 «Клиническая и фармакологическая оценка фармацевтических препаратов»
- Директива 2001/83/ЕС от 06.11.2001 «О своде законов Сообщества в отношении лекарственных препаратов для человека»
- Директивы Совета Европейского Экономического Сообщества по вопросам фармакологического надзора 75/319 ЕЭС с дополнениями
- Постановление Совета ЕС от 22.07.93 №2309/93 по вопросам фармаконадзора
- Надлежащая практика фармаконадзора (GPvP, или GVP)



Нормативно-правовая база мониторинга безопасности ЛС в РФ

- Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»
- Постановление Правительства Российской Федерации от 30.06.2004 № 323 «Об утверждении Положения о Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития»
- Правила надлежащей практики фармаконадзора (GVP) Евразийского экономического союза, утвержденные Советом Евразийской Экономической Комиссии 03.11.2016 2016 № 87
- Правила надлежащей клинической практики (GCP) ЕАЭС, утверждённые Советом ЕЭК 03.11.2016 2016 № 79
- Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора»
- Приказ Минздравсоцразвития России от 26.08.2010 № 758н «Об утверждении Порядка приостановления применения лекарственного препарата для медицинского применения»(зарегистрирован Минюстом России 31.08.2010 № 18325)
- Письмо Росздравнадзора от 31.01.2020 г. № 02И-208/20 «Об организации работы фармаконадзора в медицинских организациях»

Федеральный закон № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»

Глава 13.Статья 64 Фармаконадзор

- Пункт 3. Субъекты обращения ЛС обязаны в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, сообщать в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти о побочных действиях, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных реакциях ЛП, непредвиденных нежелательных реакциях ЛП, индивидуальной непереносимости, отсутствии эффективности ЛП, а также иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека ... при применении ЛП, выявленных на всех этапах обращения ЛП в РФ и других государствах.
- Пункт 6. За несообщение или сокрытие информации, предусмотренных частью 3 настоящей статьи, должностные лица, которым эта информация стала известна по роду их профессиональной деятельности, несут ответственность в соответствии с законодательством РФ.

Методы фармаконадзора

- Метод спонтанных сообщений
- Метод активного (рецептурного) мониторинга
- Фармакоэпидемиологические: наблюдательные когортные исследования, исследования «случай–контроль», регистры пациентов
- Периодически обновляемые отчеты фармацевтических компаний по соотношению «польза / риск»
- Обзоры медицинской литературы
- Метод «триггеров»

Затолочина К.Э., Снегирева И.И., Казаков А.С., Колесникова Е.Ю., Журавлева Е.О., Букатина Т.М., Дармостукова М.А. Современные подходы к сбору и репортированию информации о побочном действии лекарственных средств // Безопасность и риск фармакотерапии. 2017. №1.

Журавлева М. В., Романов Б. К., Городецкая Г. И., Муслимова О. В., Крысанова В. С., Демченкова Е. Ю. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВОЗМОЖНОСТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ СИСТЕМЫ ФАРМАКОНАДЗОРА // Безопасность и риск фармакотерапии. 2019. №3

Метод спонтанных сообщений и его особенности

- ▣ **Спонтанное сообщение** - добровольное или в соответствии с законодательными требованиями информирование специалистами здравоохранения о выявляемых НР соответствующих структур фармаконадзора
- ▣ Основа большинства регуляторных систем фармаконадзора
- ▣ Анализ спонтанных сообщений незаменим для выявления редких и серьезных НЛР (Waller 2006; Harmarkand van Grootheest 2008), а также проблем качества препаратов
- ▣ Спонтанные сообщения не позволяют оценить частоту развития реакций, а также факторы, увеличивающие вероятность ее развития

Затолочина К.Э., Снегирева И.И., Казаков А.С., Колесникова Е.Ю., Журавлева Е.О., Букатина Т.М., Дармостукова М.А. Современные подходы к сбору и репортированию информации о побочном действии лекарственных средств // Безопасность и риск фармакотерапии. 2017. №1.

Журавлева М. В., Романов Б. К., Городецкая Г. И., Муслимова О. В., Крысанова В. С., Демченкова Е. Ю. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВОЗМОЖНОСТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ СИСТЕМЫ ФАРМАКОНАДЗОРА // Безопасность и риск фармакотерапии. 2019. №3.

Принципы метода спонтанных сообщений и сроки подачи

- Сообщающий не должен решать, точно ли данный подозреваемый препарат вызвал данную НЛР
- Спонтанное сообщение об НЛР не может быть основанием для профессионального разбирательства или преследования врача

Срок	Вид реакции/события
3 рабочих дня	<ul style="list-style-type: none">• Летальная или угрожающая жизни реакция
15 календарных дней	<ul style="list-style-type: none">• Все остальные серьезные реакции• развитие нежелательных реакций, возникших вследствие злоупотребления, в случаях умышленной передозировки, при воздействии, связанном с профессиональной деятельностью, а также случаи использования препарата в целях умышленного причинения вреда жизни и здоровью человека• случаи отсутствия заявленной эффективности• передачи инфекционного заболевания через препарат

Форма извещения



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВОПОТРЕБИТЕЛЯ

Первичное

Дополнительные сведения к сообщению
№ от

ИЗВЕЩЕНИЕ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ИЛИ ОТСУТСТВИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Данные пациента							
Инициалы пациента (код выписки)* Д. Пав. ♀ М. ♂ Ж. Возраст 95 лет							
Возраст 42 года Безопасность <input type="checkbox"/> слов <input type="checkbox"/> жестов							
Аллергии <input checked="" type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Есть, неизвестно							
Лечение <input checked="" type="checkbox"/> амбулаторное <input type="checkbox"/> стационарное <input type="checkbox"/> санаторное							
Лекарственные средства, предположительно вызвавшие НР							
	Наименование ЛС (торговое)*	Производитель	Номер серии	Доза, путь введения	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	Показание
1							
2							
Нежелательная реакция						Дата начала НР	
Описание реакции* (укажите все детали, включая данные лабораторных исследований)						Клиническая серьезность НР:	
						<input type="checkbox"/> Смерть	
						<input type="checkbox"/> Угроза жизни	
						<input type="checkbox"/> Госпитализация или ее продление	
						<input type="checkbox"/> Инвалидность	
						<input type="checkbox"/> Врожденные аномалии	
						<input checked="" type="checkbox"/> Клинически значимое событие	
						<input type="checkbox"/> Не применимо	
Предпринятые меры							
<input type="checkbox"/> Без лечения <input checked="" type="checkbox"/> Отмена подозреваемого ЛС <input type="checkbox"/> Снижение дозы ЛС							
<input type="checkbox"/> Независимая отмена терапии (в т.ч. альтернативное вмешательство)							
<input type="checkbox"/> Лекарственная терапия							
Исход							
<input checked="" type="checkbox"/> Выздоровление без последствий <input type="checkbox"/> Улучшение состояния <input type="checkbox"/> Состояние без изменений							
<input type="checkbox"/> Выздоровление с последствиями (укажите)							
<input type="checkbox"/> Смерть <input type="checkbox"/> Неизвестно <input type="checkbox"/> Не применимо							
Сопровождалась ли отмена ЛС назначением НР?				<input type="checkbox"/> Нет <input checked="" type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> ЛС не отменялось <input type="checkbox"/> Не применимо			
Начиналось ли лекарство повторно? <input type="checkbox"/> Нет <input checked="" type="checkbox"/> Да 12.2019				Результат нежелательных реакций повторился <input type="checkbox"/> Не применимо			

Другие лекарственные средства, применяемые в течение последних 3 месяцев, включая ЛС применяемые пациентом самостоятельно (по собственному желанию)

	Наименование ЛС (торговое)	Производитель	Номер серии	Доза, путь введения	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	Показание
1	-	-	-	-	-	-	-

Данные сообщавшего лица

Врач Другой специалист системы здравоохранения Пациент Иной

Контактный телефон/e-mail:*

Ф.И.О.

Локация и место работы

Дата сообщения

* поле обязательно к заполнению

Сообщение может быть отправлено:

- e-mail: pharm@roszdravnadzor.ru
- факс: +7-495-8698-15-73,
- он-лайн на сайте <http://roszdravnadzor.ru>
- почтовый адрес: 109074, г. Москва, Славянский бульвар, д. 4, строение 1.

Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) от 15.02.2017 г. №1071 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора»

Активный мониторинг безопасности

Создание системы поиска и сбора сообщений о нежелательных явлениях:

- Система «точек мониторинга» (Организация пунктов сбора информации о нежелательных явлениях, опрос и анализ медицинской документации)
- Сбор информации о нежелательных реакциях
- Создание регистров пациентов (Создание и использование регистров нозологий или регистров больных, получающих данное ЛС)
- Наблюдательные исследования
- Прицельные клинические исследования
- Описательные клинические исследования

Затолочина К.Э., Снегирева И.И., Казаков А.С., Колесникова Е.Ю., Журавлева Е.О., Букатина Т.М., Дармостукова М.А. Современные подходы к сбору и репортированию информации о побочном действии лекарственных средств // Безопасность и риск фармакотерапии. 2017. №1.

Метод «триггеров»

- **Триггер** - индикатор или признак возможно развившейся нежелательной реакции
- Оценка триггеров - эффективный метод оценки вреда, связанного с лекарством, в медицинской организации
- Метод выявления возможных (незарегистрированных) реакций, что позволяет осуществлять профилактику их развития
- Оптимальный способ с точки зрения соотношения время- и трудозатрат и получаемого результата.

Сайт Росздравнадзора – источник информации о регуляторных решениях

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

О СЛУЖБЕ | ДОКУМЕНТЫ | СЕРВИСЫ | ОБЩЕСТВЕННОЕ ОБСУЖДЕНИЕ | ВАКАНСИИ | 6d ENG 🔍 RSS 📄 ЛИЧНЫЙ КАБИНЕТ

Перейти на сайт Территориального органа

Медицинская деятельность | Медицинские изделия | **Лекарственные средства** | Биомедицинские клеточные продукты | Контроль и надзор

Лекарственные средства

Счетчик обращений граждан и организаций
ПОСТУПИЛО **26990** НА РАССМОТРЕНИИ **4033** РЕШЕНО **22957**

ВРАЧУ | ПАЦИЕНТУ | ЗАЯВИТЕЛЮ

ПОИСК ПО ДОКУМЕНТАМ

Описание документа 🔍

[Расширенный поиск](#)

- Контроль за проведением доклинических и клинических исследований лекарственных средств и лекарственных препаратов
- Мониторинг эффективности и безопасности лекарственных препаратов**
- Контроль качества лекарственных средств
- Уничтожение лекарственных средств
- Ввоз/вывоз наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров
- Ввоз/вывоз сильнодействующих веществ
- Ввоз/вывоз органов и тканей человека, крови и ее компонентов, образцов биологических материалов человека
- Лицензирование фармацевтической деятельности

10.04.2019 18:56 Информационное письмо от 08.04.2019 № 02И-973/19 О внесении изменений в инструкцию по медицинскому применению лекарственных препаратов с международным непатентованным наименованием менадиона натрия бисульфит Скачать файл (pdf)	10.04.2019 18:56 Информационное письмо от 08.04.2019 № 01И-949/19 О новых данных по безопасности внесения изменений в инструкцию по применению лекарственного препарата Дексдор® (МНН - дексмететомидин) Скачать файл (pdf)	10.04.2019 18:56 Информационное письмо от 08.04.2019 № 01И-948/19 О новых данных по безопасности лекарственных препаратов, содержащих гидрохлоротиазид Скачать файл (pdf)
10.04.2019 18:55 Информационное письмо от 08.04.2019 № 01И-946/19 О новых данных по безопасности лекарственного препарата Тирозол® (МНН - тиамазол) Скачать файл (pdf)	09.04.2019 14:13 Информационное письмо от 08.04.2019 № 01И-945/19 В дополнение к письму Росздравнадзора от 29.03.2019 № 01И-841/19 Скачать файл (pdf)	04.04.2019 15:28 Информационное письмо от 04.04.2019 № 01И-897/19 О внесении изменений в инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов с международным непатентованным наименованием этанол Скачать файл (pdf)
04.04.2019 15:28 Информационное письмо от 04.04.2019 № 01И-888/19 Об изменении контактных данных для направления информации по безопасности в отношении лекарственных препаратов	29.03.2019 16:41 Информационное письмо от 29.03.2019 № 01И-841/19 О регистрации пользователей в обновленной базе данных «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора	27.03.2019 14:34 Информационное письмо от 26.03.2019 № 01И-797/19 О новых данных по безопасности лекарственного препарата Баклосан® (МНН - баклофен)

Критерии оценки работы медицинских организаций по фармаконадзору

1. Знание сотрудниками медицинской организации законодательства в сфере мониторинга безопасности лекарственных средств
2. Наличие внутренних приказов, регламентирующих порядок регистрации и сбора информации о нежелательных реакциях в медицинской организации и передачу сведений о них в Росздравнадзор.
3. Наличие специалистов, ответственных за сбор и направление информации о нежелательных реакциях и проблемах безопасности лекарственных препаратов в Росздравнадзор.
4. Организация взаимодействия с территориальным органом Росздравнадзора. Организация информирования центрального аппарата Росздравнадзора или территориальных органов Росздравнадзора по субъектам Российской Федерации о летальных нежелательных реакциях на лекарственные препараты в течение 3 рабочих дней с момента, когда произошла данная реакция.
5. Наличие персонализированного доступа в базу данных «Фармаконадзор 2.0» Автоматизированной информационной системы Росздравнадзора (<http://external.roszdravnadzor.ru>)

Критерии оценки работы медицинских организаций по фармаконадзору

1. Среднее число выявляемых нежелательных реакций, количество сообщений, направленных в Росздравнадзор.
2. Наличие навыков заполнения извещений о нежелательной реакции на лекарственные препараты (в электронной форме или на бумажном носителе).
3. Фиксация сведений о выявленных в медицинской организации нежелательных реакций лекарственных препаратов в медицинской документации пациентов.
4. Направление в течение 5 рабочих дней врачебными комиссиями извещений о случаях индивидуальной непереносимости, явившихся основанием для выписки лекарственных препаратов по торговым наименованиям.
5. Обсуждение вопросов фармаконадзора на совещаниях, проводимых руководством медицинской организации (утренние конференции, планерки).
6. Консультирование медицинского персонала, проведение совещаний, учебных семинаров, направленных на повышение сообщаемости и качества сообщений о нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов.

Фармакоэпидемиология

Фармакоэпидемиология

- **Фармакоэпидемиология** - это наука, изучающая с помощью эпидемиологических методов эффективность, безопасность и особенности использования лекарственных средств в реальных условиях на уровне популяции или больших групп людей, способствуя при этом рациональному и экономически приемлемому применению наиболее эффективных и безопасных ЛС.

Главные задачи фармакоэпидемиологических исследований:

- выявление новых, ранее неизвестных эффектов ЛС (как благоприятных, так и нежелательных);
- определение взаимосвязи этих эффектов с приемом ЛС;
- оценка риска (частоты развития) выявленных эффектов в популяции.

**Основы рационального комбинирования
лекарств и прогнозирования клинически
значимых межлекарственных
взаимодействий**

- От 6,2 до 6,7% назначенных рецептурных препаратов вступают в клинически значимые межлекарственные взаимодействия (МВ)
- В исследовании МВ четырех ЛС (варфарин, дигоксин, циклоспорин, симвастатин) были обнаружены потенциальные МВ с этими препаратами у 1,3 - 2,7 млн взрослого застрахованного населения в США

Примеры клинического проявления МВ:

желудочно-кишечное кровотечение, нарушение функции почек, дисбаланс электролитов, гипертония, гипотония, брадикардия, аритмия, повышение токсичности ЛС, снижение эффекта действия ЛС (3-4)

1.Solberg LI, Hurley JS, Roberts MH, et al. Measuring patient safety in ambulatory care: potential for identifying medical group drug-drug interaction rates using claims data. Am J Manag Care. 2004;10:753-759.

2.Lafata JE, Schultz L, Simpkins J, Chan KA, et al. Potential drug-drug interactions in the outpatient setting. Med Care. 2006;44:534-541.

3.Tulner LR, Frankfort SV, Gijzen GJ, van Campen JP, Koks CH, Beijnen JH. Drug-drug interactions in a geriatric outpatient cohort: prevalence and relevance. Drugs Aging. 2008;25:343-355.

4.Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. JAMA. 2003;289:1652-1658.

Межлекарственное взаимодействие

- Клинически значимое изменение действия одного ЛС в результате его совместного применения с другим ЛС
- Межлекарственное взаимодействие может быть желательным или нежелательным



Основные примеры взаимодействия лекарств

Лекарство

Лекарство

Лекарство

Лекарство

Лекарство

Лекарство

Лекарство
показатели



Лекарство

Заболевание

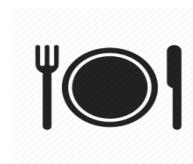
Лекарственные травы

Алкоголь

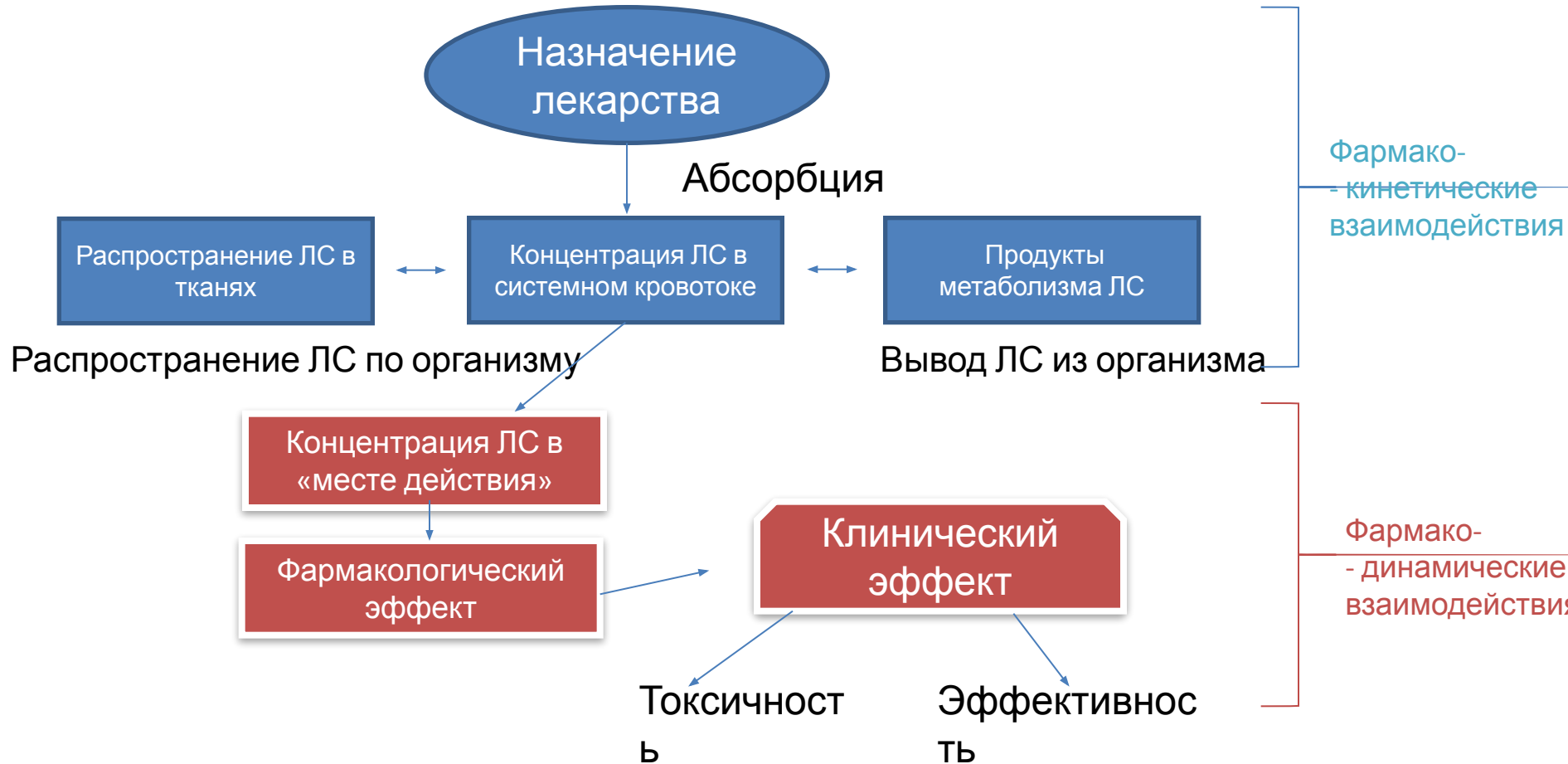
Еда

Статус питания

Лабораторные



Механизмы межлекарственного взаимодействия



Фармакокинетические взаимодействия. Этап всасывания ЛС

Механизм	Пример
Замедление всасывания в ЖКТ	<i>Железо</i> образует хелатный комплекс с <i>ципрофлоксацином</i> , замедляя его всасывание
Изменение моторики кишечника	<i>Метоклопрамид</i> усиливает моторику кишечника, тем самым способствуя снижению всасывания <i>дигоксина</i>
Изменение pH	Ощелачивание ЖКТ при действии <i>омепразола</i> замедляет всасывание <i>кетоназола</i>
Изменение бактериальной флоры кишечника	Сокращение количества бактерий в кишечнике из-за действия <i>антибиотиков</i> снижает уровень вырабатываемого витамина К, увеличивая антикоагулянтный эффект <i>варфарина</i>

- 1.Hansten PD, Horn JR. *The Top 100 Drug Interactions. A Guide to Patient Management*. 2008 Ed. Fowlerville, Mich: H&H Publications; 2008.
- 2.Hansten PD, Horn JR. *Drug Interactions Analysis and Management (DIAM)*. St. Louis, Mo: Wolters Kluwer Health; 2008.
- 3.Shukla UA, Pittman KA, Barbhaiya RH. Pharmacokinetic interactions of cefprozil with food, propantheline, metoclopramide, and probenecid in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 1992;32:725-731.

Фармакокинетические взаимодействия.

Изменение активности гликопротеина-Р под действием ЛС ингибиторов или индукторов

ЛС-ИНДУКТОР

Повышение активности гликопротеина-Р

- Угнетение всасывания
- Усиление выведения
- Угнетение проникновения через барьеры

Снижение концентрации ЛС-субстрата гликопротеина-Р

Недостаточная эффективность ЛС-субстрата гликопротеина-Р

Субстраты гликопротеина-Р

ЛС-ИНГИБИТОР

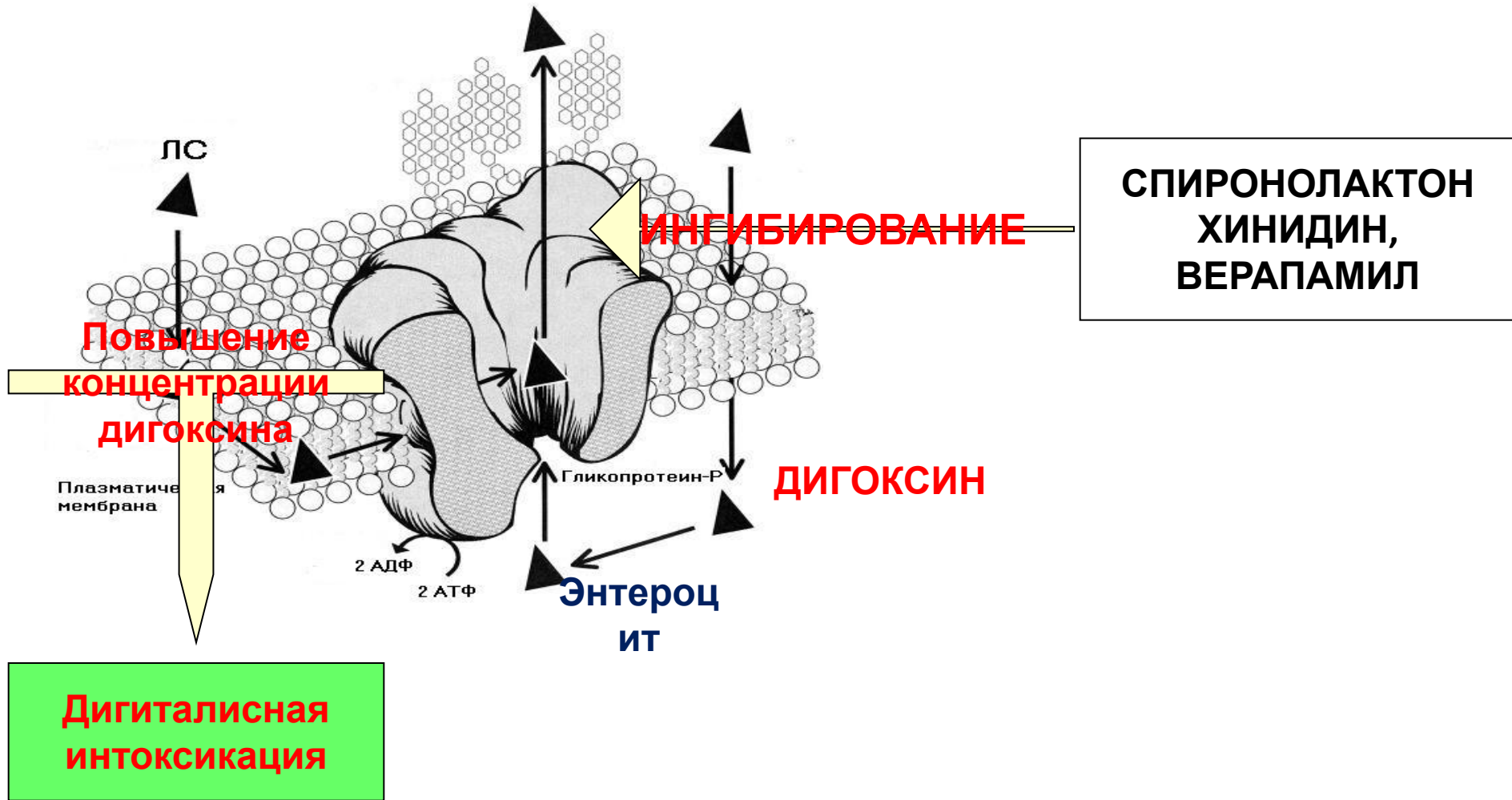
Снижение активности гликопротеина-Р

- Усиление всасывания
- Угнетение выведения
- Усиление проникновения через барьеры

Повышение концентрации ЛС-субстрата гликопротеина-Р

НЛР
ЛС-субстрата гликопротеина-Р

Механизм взаимодействия дигоксина с ЛС на уровне гликопротеина-P



Фармакокинетические взаимодействия.

P-гликопротеин

Пример:

- *Дигоксин* - субстрат P-гликопротеина
- *Хинин* является ингибитором P-гликопротеина. Он ингибирует выведение *дигоксина* обратно в кишечник, поэтому увеличивает концентрацию *дигоксина* в сыворотке крови
- *Рифампицин* индуцирует P-гликопротеин, поэтому снижает содержание *дигоксина* в сыворотке крови
- В почках P-гликопротеин повышает клиренс веществ. *Хинидин* и *циклоспорин* ингибируют P-гликопротеин, поэтому клиренс *дигоксина* снижается
- В ЦНС P-гликопротеин препятствует прохождению некоторых ЛС через гематоэнцефалический барьер (в т.ч. *лоперамида*). Ингибитор P-гликопротеина обеспечивает большую проходимость *лоперамида* через гематоэнцефалический барьер

Примеры Р-гликопротеин субстратов/индукторов/ингибиторов

Субстраты	Ингибиторы	Индукторы
Амитриптилин Аторвастатин Азитромицин Карведилол Колхицин Циклоспорин Дексаметазон Дигоксин Эритромицин Этинилэстрадиол Глибурид	Амиодарон Кларитромицин Циклоспорин Дилтиазем Фелодипин Индинавир Итраконазол Кетоконазол Кардипин Хинидин Ритонавир Сиролимус Такролимус Верапамил	Рифампицин Карбамазепин Экстракт зверобоя обыкновенного

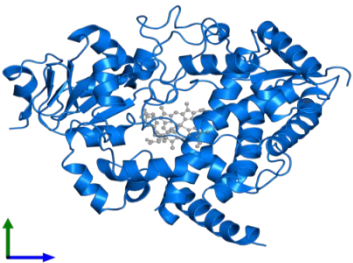
Фармакокинетические взаимодействия.

Этап распространения ЛС в организме

Механизм	Пример
Вытеснение молекул ЛС из белков плазмы крови (в т.ч. транспортных)	Замещение молекул <i>метотрексата</i> молекулами <i>НПВС</i> на белках плазмы крови может привести к увеличению токсичности <i>метотрексата</i>

Фармакокинетические взаимодействия.

Этап метаболизма ЛС



Основная система метаболизма ЛС:
ферменты цитохрома Р450

Происхождение названия

- «Цитохром» (от cyto - клетка и chrome - цвет).
- Р450 – длина волны УФ-света, поглощаемого ферментами

Фармакокинетические взаимодействия.

Этап метаболизма ЛС

- Один и тот же фермент биотрансформации может метаболизировать разные ЛС, которые называют ЛС-субстратами
- Некоторые препараты могут усиливать (ЛС-индукторы) или ослаблять (ЛС-ингибиторы) активность ферментов биотрансформации
- ЛС-субстрат + ЛС-индуктор = усиление метаболизма ЛС-субстрата
- ЛС-субстрат + ЛС-ингибитор = ослабление метаболизма ЛС-субстрата

Изменение активности цитохрома Р-450 под действием ЛС

ЛС-ИНДУКТОР

Повышение активности СYP

Снижение концентрации ЛС

Недостаточная эффективность ЛС

ЛС-ИНГИБИТОР

Снижение активности СYP

Повышение концентрации ЛС-субстрата СYP

НЛР ЛС

Фармакокинетические взаимодействия.

Этап метаболизма ЛС

Механизм	Пример
Ингибирование ферментов, увеличение токсичности	Ингибиторы <i>CYP2C9</i> (в т.ч. амиодарон) повышают риск токсичности <i>фенитоина, варфарина</i>
Ингибирование ферментов, снижение эффективности	Ингибиторы <i>CYP2D6</i> снижают терапевтический эффект <i>кодеина</i>
Индукция ферментов, снижение эффективности	Индукторы ферментов: <i>барбитураты, карбамазепин, фенитоин, рифампин</i>
Индукция ферментов, увеличение токсичности	Индукторы ферментов повышают образование токсичного метаболита парацетамола

Фармакокинетические взаимодействия. Примеры потенциальных МВ

СУР	Субстрат	Ингибитор	Индуктор
1A2	Теofilлин, кофеин	Флувоксамин	Никотин
2C8	Репаглинид, розиглитазон	Гемфиброзил	Рифампицин
2C9	Варфарин, толбутамид	Флуконазол, амиодарон	Рифампицин
2C19	Омепразол, лансоприазол, пантоприазол	Флувоксамин, омепразол, моклобемид	Рифампицин
2D6	Дезипрамин, Атомоксетин,.	Пароксетин, хинидин, флуоксетин	Не выявлен
2E1	Хлорзоксазон	Дисульфирам	Этанол
3A4/ 3A5	Мидазолам, буспирон, фелодипин, ловастатин, силденафил, симвастатин, триазолам	Атазанавир, кларитромицин, индинавир, интраконазол, кетокконазол, ританавир, телитромицин	Рифампицин, карбамазепин

1. US Food and Drug Administration . Drug Development and Drug Interactions, Table of Substrates, Inhibitors and Inducers Available at: <http://www.fda.gov/cder/drug/drugInteractions/tableSubstrates.htm> Accessed November 19, 2008.
2. Flockhart DA. Drug Interactions: Cytochrome P450 drug interaction table. Indiana University School of Medicine (2007). <http://medicine.iupui.edu/flockhart/clinlist.htm> Accessed October 29, 2008.

Фармакодинамические взаимодействия. Аддитивный эффект

- Назначение двух или более препаратов со схожими фармакодинамическими эффектами может привести к усилению действия препаратов и токсичности

Примеры:

- Сочетание *ингибиторов АПФ с калий-сберегающими диуретиками* приводит к гиперкалиемии
- Сочетание *диуретиков с бета-блокаторами* снижает артериальное давление эффективнее, чем каждый из этих ЛС в отдельности

Фармакодинамические взаимодействия. Антагонистическое действие

- Назначение двух или более препаратов со противоположными фармакодинамическими эффектами может привести к ослаблению действия препаратов

Примеры:

- Сочетание *НПВС* с *ингибиторами АПФ* снижает антигипертензивный эффект
- Антихолинергические препараты (например, *оксибутинин*) могут снижать эффект действия ингибиторов холинэстеразы (например, *донепезил*), что приводит к снижению когнитивных функций пациента

1.Hansten PD, Horn JR. *The Top 100 Drug Interactions. A Guide to Patient Management*. 2008 Ed. Fowlerville, Mich: H&H Publications; 2008.

2.Dresser GK, Bailey DG. A basic conceptual and practical overview of interactions with highly prescribed drugs. *Can J Clin Pharmacol*. 2002;9:191-198.

Факторы риска развития межлекарственных взаимодействий.

Факторы пациента

- Большое количество принимаемых ЛС (полипрагмазия)
- Тяжесть заболевания (основного и сопутствующих)
- Возраст (детский /пожилой возраст)
- Почечная и печеночная дисфункция
- Острое (ургентное) состояние (например, дегидратация, инфекция)
- Генетические особенности (фармакогенетика)
- Длительная терапия при хронических заболеваниях
- Пациенты-реципиенты после трансплантации
- Пациенты после сложных хирургических вмешательств
- Пациенты с эндокринными расстройствами
- Женский пол

Факторы риска развития межлекарственных взаимодействий.

Факторы лекарственного средства

- Высокая доза
- Узкий терапевтический диапазон (например, дигоксин)
- Назначение ЛС высокого риска развития МВ:
 - НПВС
 - Антикоагулянты
 - Гипогликемические препараты
 - Антиаритмические препараты
 - Противосудорожные препараты
 - Антибиотики
 - Антиретровирусные препараты

Факторы риска развития МВ.

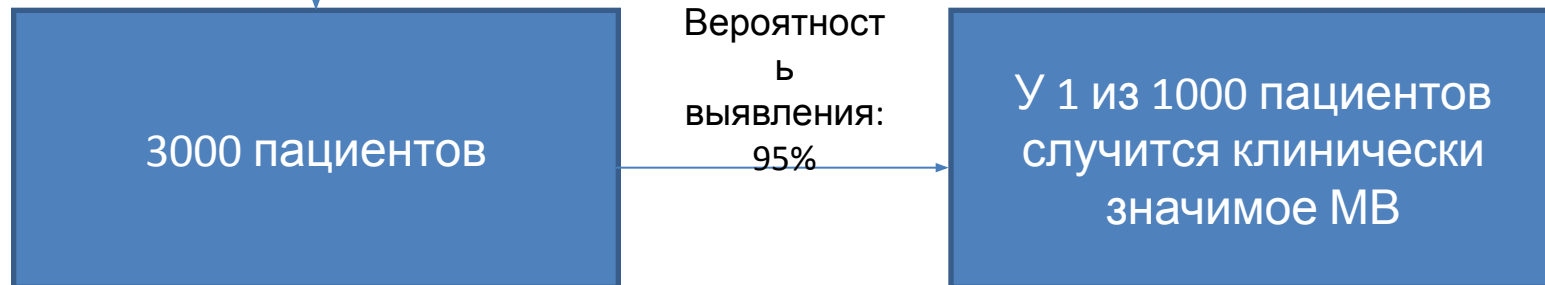
Другие факторы

- Возрастающая сложность схем лечения
- Отсутствие преемственности в оказании медицинской помощи (назначение медикаментов в разных лечебных учреждениях, отсутствие единого списка принимаемых ЛС)
- Бесконтрольное использование рецептурных ЛС
- Незавершенный пациентом курс лечения
- Одновременное назначение ЛС несколькими специалистами
- Самолечение с помощью безрецептурных препаратов, лекарственных растений

Проблемы контроля за взаимодействием лекарственных средств

- Невозможно запомнить все МВ (более 2500 пар лекарств)
- Большинство потенциальных МВ не имеет клинических проявлений
- Необходимо определять наиболее важные с клинической точки зрения взаимодействия между ЛС, которые скорее всего причинят вред пациенту

Активный мониторинг врача



Формирование стратегии по снижению риска возникновения МВ

- Создание системы контроля за регистрацией случаев межлекарственных взаимодействий
- Выявление типовых для организации потенциальных взаимодействий ЛС
- Оценка клинической и экономической значимости этих взаимодействий
- Внедрение систем автоматизированной проверки лекарственных назначений на МВ
- Вовлечение пациентов в контроль безопасности лекарственной терапии

Ресурсы, посвященные неблагоприятным побочным эффектам ЛС:

- Ресурс содержит информацию о частоте неблагоприятных побочных эффектов, их классификацию (основан на инструкциях по применению и пострегистрационных исследованиях, на английском языке): <http://sideeffects.embl.de>
- Ресурс содержит информацию о причинах, частоте, клинических особенностях повреждений печени, связанных с назначенными лекарственными средств: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>

Контрольные вопросы

1. Аллергические и псевдоаллергические реакции на лекарственные средства.
2. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств при нарушенной функции печени и почек.
3. Приведите примеры фармакокинетических взаимодействий.
4. Приведите примеры лекарственных средств с высоким печеночным клиренсом.

Благодарю за
внимание

Рекомендуемая литература

1. Клиническая фармакология. Общие вопросы клинической фармакологии: практикум: учебное пособие/ под ред. В. Г. Кукеса; Д. А. Сычев, Л.С. Долженкова, В. К. Прозорова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 224 с.: ил.
2. Клиническая фармакология: национальное руководство по клинической фармакологии/ Под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепахина, В.И. Петрова. – М.: Гэотар-Медиа, 2014.- 976 с.
3. Сычев Д.А. (ред.) Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. Учебное пособие для врачей. 2-е издание, исправленное и дополненное/ СПб.: ЦОП «Профессия», 2018. -272с.,ил.
4. ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России <https://rmapo.ru/>