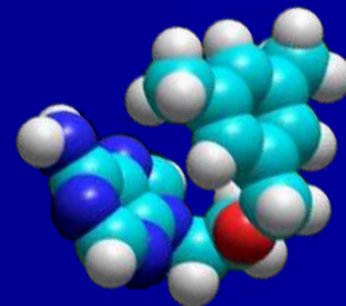


Нежелательные побочные реакции: основные понятия и методы выявления



Шаталова Ольга Викторовна
ассистент курса клинической фармакологии ФУВ,
К.М.Н.

«Если препарат лишен побочных эффектов, следует задуматься, есть ли у него какие –либо эффекты вообще».

Б.Е. Вотчал.



К сожалению...

*доклинические и клинические испытания
новых препаратов не могут
гарантировать их полную безопасность...*

**Высокое положение
в структуре смертности**

**Высокая частота НПР
у стационарных и
амбулаторных больных**

**Рост числа новых,
высоко активных ЛС**

Рост потребления ЛС

**Невозможность
выявить весь спектр НПР
до регистрации ЛС**

**Социальные и
экономические потери**

**Необходимость
постмаркетингового
контроля безопасности ЛС**

**Эффективное использование
специальных методов выявления НПР
органами фармаконадзора**

Экономические потери

466 млн фунтов стерлингов
(847 млн \$/год).

Национальная служба
здравоохранения Великобритании

**Госпитализация в связи с
НПР:**

Великобритания - 6,5%;

США - 6,7%; Франция – 7,1%

76,6 млрд. \$/ год

США



Нежелательные побочные реакции

- За последние 40 лет с фармацевтического рынка по причинам, связанным с недостаточной безопасностью, было изъято более 130 ЛС.
- Треть этих изъятий происходила в течение 2 лет, а половина — в течение 5 лет после регистрации препарата.

Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств



Алексей Матвеевич
Филомафитский
(1807—1849)

выделял 3 вида идиосинкразии:

1. Антипатия –необычно сильное действие лекарственного вещества;
2. Гетеропатия - противоестественное отношение наружных явлений к общему закону возбуждаемости;
3. Апатия – необыкновенное явление не приводят в действие возбуждаемость.

Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств

(adverse reaction)

любые непреднамеренные и вредные для организма человека реакции, которые возникают при использовании лекарственного препарата в рекомендуемых дозах.

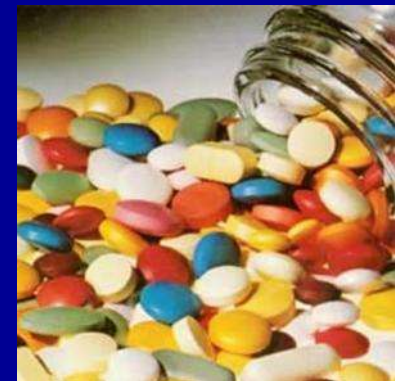


Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств

Определение и классификации

1. *Неблагоприятные побочные реакции*
2. *Нежелательные эффекты*
3. *Нежелательные лекарственные реакции*
4. *Нежелательные побочные эффекты*

*Условно можно расценивать как
СИНОНИМЫ*



Виды нежелательных явлений

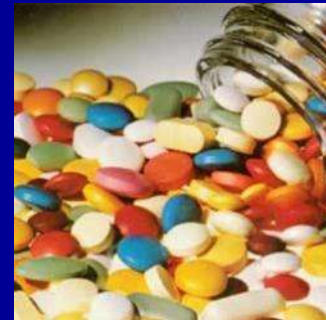
1. **Серьезные нежелательные явления**
(serious adverse reaction)
2. **Нежелательные лекарственные реакции**
(adverse reaction)
3. **Неожиданные нежелательные лекарственные реакции**
(unexpected adverse reaction)

К серьезным нежелательным явлениям относятся:

- смерть;
- состояние, угрожающее жизни;
- состояние, требующее госпитализации или продолжения текущей госпитализации;
- состояние, приводящее к стойкой или значительной утрате трудоспособности (дееспособности);
- досрочное прерывание беременности в т.ч. по медицинским показаниям, которые возникли в ходе проведения терапии, появление дефекта развития;
- другое значимое, с медицинской точки зрения, событие.

Неожиданные нежелательные реакции

- это нежелательные лекарственные реакции, появление или наблюдающаяся тяжесть которых не описаны ранее в доступных материалах о препарате.
- *Например*, если в числе нежелательных лекарственных реакций препарата указано развитие или обострение язвенной болезни желудка, а у больного развилось **желудочно - кишечное кровотечение**, то такое событие будет рассматриваться как неожиданная нежелательная лекарственная реакция.



Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств

1. **Фармакодинамические** (обусловлены фармакологическими свойствами ЛС), такие как ортостатические реакции при назначении антигипертензивных средств, сухой кашель при приеме ингибиторов АПФ.
2. **Токсические** (обычно дозозависимые) связаны с избирательной токсичностью лекарственных средств в отношении жизненно важных органов.
3. **Аллергические (псевдоаллергические)** как правило непредсказуемы. Учет исходного аллергологического анамнеза пациента позволяет минимизировать риск таких реакций.
4. **Идиосинкразия** (генетически predetermined аномальная реакция на лекарственное средство) достаточно редкое явление с часто неясным механизмом развития.
5. **Тератогенные и эмбриотоксические**. Изучаются в эксперименте на животных и крайне редко в клинических исследованиях.
6. **Синдром отмены (рикошета)** — ухудшение течения болезни после внезапной отмены лекарственного средства.
7. **Лекарственная зависимость** — тяжелое психосоматическое состояние, требующее возобновления приема лекарственного средства. Характерно для психотропных и наркосодержащих препаратов.

Классификация по типу НПР:

Тип А – зависимые от дозы;

Тип В - независимые от дозы;

Тип С - эффекты при длительном применении;

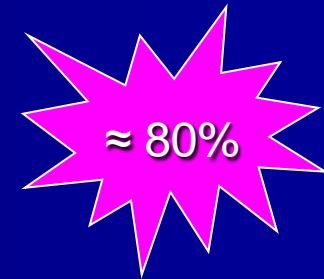
Тип D - отсроченные эффекты.



Классификация по типу НПР:

Тип А

1. Зависимость от дозы;
2. Фармакологическое действие препарата;
3. Предсказуемость;
4. Довольно частое развитие;
5. Относительно низкая летальность при их развитии.



Кардиотоксическое действие дигоксина;

Тиреотоксическое – амиодорона;

НПВС - индуцированные гастропатии;

Гипотония и ортостатические реакции при назначении антигипертензивных препаратов.

Действия врача: уменьшить дозу или отменить препарат и оценить влияние сопутствующей терапии.

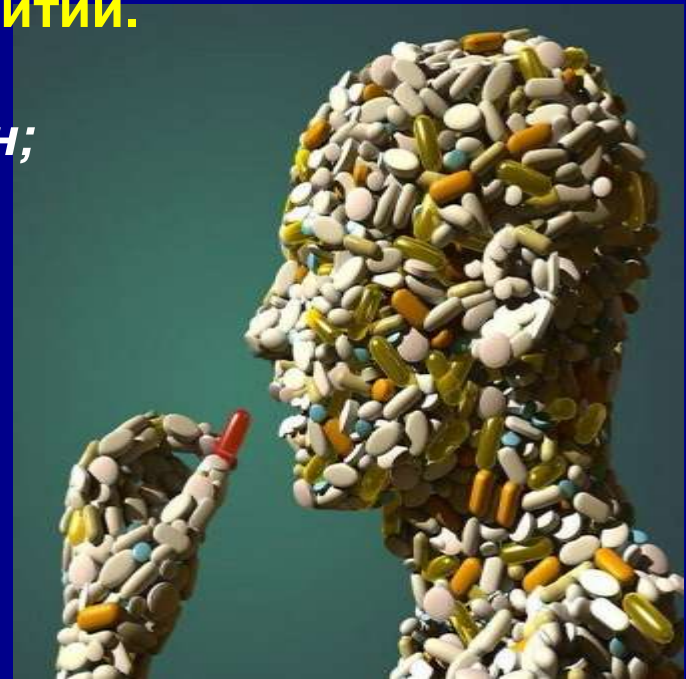
Классификация по типу НПР:

Тип В

1. Дозонезависимые;
2. Не связаны с фармакологическим действием препарата;
3. Непредсказуемые;
4. Возникают редко;
5. Высокая летальность при их развитии.

*Аллергические реакции на пенициллин;
Псевдоаллергические реакции;
Идиосинкразия.*

Действия врача: отмена и отказ от применения в будущем.



Классификация по типу НПР:

Тип С (при длительном применении)

1. Дозозависимые и времязависимые
2. Нечастые;
3. Связанные с кумуляцией и дозой;
4. Проявляются развитием толерантности и лекарственной зависимости.

Развитие толерантности к нитратам;

Синдром Кушинга на СГКС;

Пульмонофиброз, вызванный приемом бромкриптина, метотрексата;

Синдром отмены – гипертензия после отмены празозина,

тахикардия после отмены бета-адреноблокаторов.

Действия врача: уменьшение дозы или отмена. Прекращение терапии может быть постепенным.

Классификация по типу НПР:

Тип Д (отсроченные)

1. **Нечастые;**
2. **Обычно дозозависимые;**
3. **Возникают или становятся явными через некоторое время после начала лекарственной терапии.**

*Канцерогенез, тератогенность,
нарушение репродуктивной функции.*

Действия врача: в зависимости
от ситуации



Виды нежелательных реакций в зависимости от дозы ЛС

	<i>реакции</i>	<i>характеристика</i>	<i>примеры</i>	<i>Тактика ведения больных</i>
	Дозозависимые A	Частые Связаны с фармакологическим действием ЛС Предсказуемые Низкая смертность	Токсичность дигоксина Антихолинергические эффекты трициклических антидепрессантов	Уменьшение дозы или отмена
	Дозонезависимые B	Нечастые Не связанные с фармакологическим действием ЛС Непредсказуемые Высокая смертность	Аллергические реакции Псевдоаллергические реакции Идиосинкразия	Отмена и отказ от приема в будущем
	Дозозависимые и времязависимые C	Нечастые Связанные с кумуляцией и дозой	Супрессия гипоталамо- гипофизарной системы глюкокортикоидами	Уменьшение дозы или отмена Прекращение терапии может быть постепенным
	Времязависимые D	Нечастые	Канцерогенез	Часто необратимые и трудноизлечимые

задачи Федерального и региональных центров мониторинга безопасности лекарственных средств:

- обработка,
- систематизация
- анализ сообщений о НПР,
- **определение степени достоверности причинно-следственной связи "лекарство – НПР".**

Причинно-следственная связь между НПР и лекарственным препаратом

- Определенная
- Вероятная
- Возможная
- Сомнительная
- Условная/неклассифицируемая
- Не поддающаяся оценке и классификации

Классификация степеней достоверности причинно-следственной связи “лекарство – НПР”

ВОЗ

Название степени достоверности	Описание
Определенная	Клинические проявления НПР, нарушения лабораторных показателей возникают в период приема препарата, не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов. Проявления НПР регрессируют после отмены лекарства и возникают вновь при повторном назначении препарата
Вероятная	Клинические проявления НПР, нарушения лабораторных показателей связаны по времени с приемом лекарства, вряд ли имеют отношение к сопутствующим заболеваниям или другим факторам, и регрессируют с отменой препарата. Ответная реакция на повторное назначение препарата не известна
Возможная	Клинические проявления НПР, изменения лабораторных показателей связаны по времени с приемом препарата, но их можно объяснить наличием сопутствующих заболеваний или приемом других лекарств и влиянием химических соединений. Информация о реакции на отмену лекарства неясная
Сомнительная	Клинические проявления НПР, изменения лабораторных показателей возникают при отсутствии четкой временной связи с приемом лекарства; присутствуют другие факторы (лекарства, заболевания, химические вещества), которые могут быть причиной их возникновения
Условная	Клинические проявления НПР, нарушения лабораторных показателей, отнесенные к НПР, трудно оценивать. Необходимы дополнительные данные для оценки, или же эти данные в настоящее время анализируются
Неклассифицируемая	Сообщения о подозреваемой НПР нельзя оценить, т. к. нет достаточной информации или же она противоречива

*В задачи практического врача
определение степени достоверности
причинной связи между
нежелательным явлением
и лекарственным средством
НЕ ВХОДИТ.*

Для определения степени достоверности причинно—следственной связи между возникшей реакцией и принимаемым пациентом лекарством в клинической практике за рубежом, а в последнее время и в России, ***используют шкалу Наранжо.***

Шкала Наранжо

Определение степени достоверности взаимосвязи “лекарство – НПР”
(вопросники, ориентированные на получение конкретных ответов),

оценивают количественно в баллах.

вопрос	да	нет	не знаю
Были ли ранее достоверные сообщения об этой реакции?	1	0	0
Возникла ли реакция после введения подозреваемого ЛС?	2	1	0
Улучшилось ли состояние больного после прекращения введения ЛС или введения специфического антидота?	1	0	0
Возобновилась ли побочная реакция после повторного введения ЛС?	2	-1	0
Есть ли еще причины (кроме лекарства), которые могли вызвать реакцию?	-1	0	0
Возобновилась ли побочная реакция после приема/введения плацебо?	-1	1	0
Было ли ЛС обнаружено в крови или др. жидкостях в концентрациях, известных как токсические?	1	0	0
Была ли реакция более тяжелой после увеличения дозы или менее тяжелой после её уменьшения?	1	1	0
Отмечал ли больной аналогичные реакции на то же или подобное ЛС при любых прежних приемах?	1	0	0
Была ли побочная реакция подтверждена объективно?	1	0	0

**Для балльной оценки степени
достоверности по шкале Наранжо ответы
на 10 предлагаемых вопросов
ранжируются**

- 9 - 11 определенная;
- 5 - 8 вероятная;
- 1- 4 возможная;
- 0 - сомнительная.

Определение степени достоверности причинно-следственной связи с помощью алгоритма Karch F.E., Lasagna L.

Стандартные вопросы	Стандартные ответы	Баллы
Связь НПР с временем приема препарата	Присутствует	2
	Присутствует, но не четко выражена	1
	Нет информации	0
	Не присутствует	-1
Предшествующая информация	Хорошо известная НПР	2
	Имелись отдельные сообщения о НПР	1
	Ничего не известно	0
	Существует информация, свидетельствующая против связи	-1
Результат отмены препарата	Регресс симптомов НПР	2
	НПР персистирует	-2
	Препарат не отменяли, улучшение НПР	1
	Нет информации	0
	Невозможно оценить, т. к. НПР необратима	0
	Регресс НПР (подозрение на развитие толерантности)	1
Результат повторного назначения подозреваемого препарата	Возобновление НПР	3
	Отрицательный ответ	-1
	Нет информации	0
	Нет возможности оценить из-за необратимости НПР	0
Альтернативные причины возникновения НПР	Имеются четкие	-3
	Имеются слабые	-1
	Нет информации	0
	Нет альтернативных причин:	1
	–каких-либо факторов, например заболеваний	1
	–доказательств, например уровень препарата в крови	1

Выявление и регистрация НПР

- Доклинические исследования;
- Клинические исследования;
- **Метод спонтанных сообщений;**
- Метод регистрации диагнозов;
- Метод мониторинга с учетом выписанных рецептов;
- Метод учета заболеваемости и потребления лекарств;
- Когортные исследования;
- Исследования «случай-контроль»;
- Мета-анализ;
- Исследования при длительном наблюдении за больным.

Основные методы выявления НПР

Метод спонтанных сообщений (МСС)

Анализ сообщений о НПР, поступающих от мед. работников на специальных картах-извещениях

Ретроспективный анализ

Анализ мед. документации с целью выявления сведений о НПР

Активный мониторинг НПР в стационаре

Активное выявление НПР у больных в стационаре

(Стуров Н.В., 2010)

Метод спонтанных сообщений (МСС)

Медицинские работники разных специальностей добровольно или в соответствии с законодательными требованиями информируют соответствующие органы здравоохранения о выявляемых НТФ.

Метод спонтанных сообщений (МСС)

это основной метод выявления НПР

*метод основан на заполнении специального
бланка (извещение)*

О чем следует сообщать?

- *Обо всех НПР новых препаратов*
- *О неизвестных и неожиданных эффектах “старых препаратов”.*
- *О серьезных НПР на все препараты, в т.ч. при беременности*
- *О результатах наблюдений, в которых имеются четкая связь «ЛС-НПР», НПР в научных исследованиях*
- *О неожиданных терапевтических эффектах (ранее неизвестных)*
- *О подозрении об отсутствии эффекта ЛС*

(Стуров Н.В.,2010)

Для учета случаев НПР используется специальная форма-извещение

- Информация:

 1. О больном;
 2. О НПР;
 3. О подозреваемом ЛС;
 4. О сопутствующей терапии;
 5. О факторах риска.

Сообщение: <input type="checkbox"/> первичное		<input type="checkbox"/> повторное (дата первичного _____)			
ВРАЧ или другое лицо, сообщающее о НПР		ИНФОРМАЦИЯ О ПАЦИЕНТЕ			
ФИО: _____		Инициалы: _____			
Должность и место работы: _____		Лечение: <input type="checkbox"/> амбулаторное <input type="checkbox"/> стационарное			
Адрес учреждения: _____		№ амбулаторной карты или истории болезни _____			
Телефон: _____		Возраст: _____			
Подпись: _____		Пол: <input type="checkbox"/> М <input type="checkbox"/> Ж			
Дата: _____		Вес (кг): _____			
ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО (ЛС), предположительно вызвавшее НПР					
Международное непатентованное название (МНН)					
Торговое название (ТН)					
Производитель, страна					
Номер серии	Путь введения	Суточная доза	Дата начала терапии	Дата обнаружения ГД	Показание
			/ /	/ /	
ДРУГИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, принимаемые в течение последних 3 месяцев, включая ЛС, принимаемые пациентом самостоятельно (по собственному решению)					
Укажите "НЕТ", если других лекарств пациент не принимал					
МНН	ТН	Путь введения	Дата начала терапии	Дата прекращения терапии	Показание
			/ /	/ /	
			/ /	/ /	
			/ /	/ /	
			/ /	/ /	
НПР, предположительно связанные с приемом лекарственного средства					
Диагноз и/или симптомы: _____				Дата начала НПР: _____	
				Дата разрешения: _____	
Предпринятые меры:					
<input type="checkbox"/> без лечения		<input type="checkbox"/> отмена подозреваемого ЛС			
<input type="checkbox"/> снижение дозы подозреваемого ЛС		<input type="checkbox"/> отмена сопутствующего лечения			
<input type="checkbox"/> лекарственная терапия		<input type="checkbox"/> немедикаментозная терапия (в т. ч. хирургическое вмешательство)			
Дополнительная лекарственная терапия (если понадобилась)		1. _____			
		2. _____			
		3. _____			
Исход:					
<input type="checkbox"/> выздоровление без последствий		<input type="checkbox"/> госпитализация или ее продление			
<input type="checkbox"/> угроза жизни		<input type="checkbox"/> инвалидность			
<input type="checkbox"/> состояние без динамики		<input type="checkbox"/> рождение ребенка с врожденной аномалией			
<input type="checkbox"/> смерть		<input type="checkbox"/> не известно			
Значимая дополнительная информация, включая анамнестические данные, подозреваемые лекарственные взаимодействия. Для врожденных аномалий указать все другие ЛС, принимаемые во время беременности, а также дату последней менструации.					
Пожалуйста, приложите дополнительные страницы, если это необходимо.					

НПР, выявленные методом спонтанных сообщений:

- **Вигабатрин** – нарушение полей зрения
- **Цизаприд** – удлинение интервала QT
- **Бета-блокаторы** - диплопия
- **Циннаризин** - экстрапирамидные расстройства
- **Эналаприл** - ангионевротический отек
- **Фенилбутазон** - агранулоцитоз
- **Астемизол** - аритмии

поражение клапанов сердца при приеме фенфлурамина было зарегистрировано через 24 года после появления ЛС на рынке, за счет учащения его применения в качестве средства, вызывающего анорексию.

ЛС, изъятые с рынка после получения сведений о НПР с помощью МСС

Название препарата	Причина изъятия	Год поступления в практику	Год изъятия
Бромфенак	Гепатотоксичность	1997	1998
Энкаинид (энкаид)	Повышенная смертность	1987	1991
Флозеквинан	Повышенная смертность	1992	1993
Темофлоксацин (омнифлокс)	Гемолитическая анемия	1992	1992
Беноксапрофен	Некроз печени	1982	1982
Мибефрадил	Взаимодействие со многими препаратами	1997	1998
Терфенадин	Аритмии с летальными исходами	1985	1998

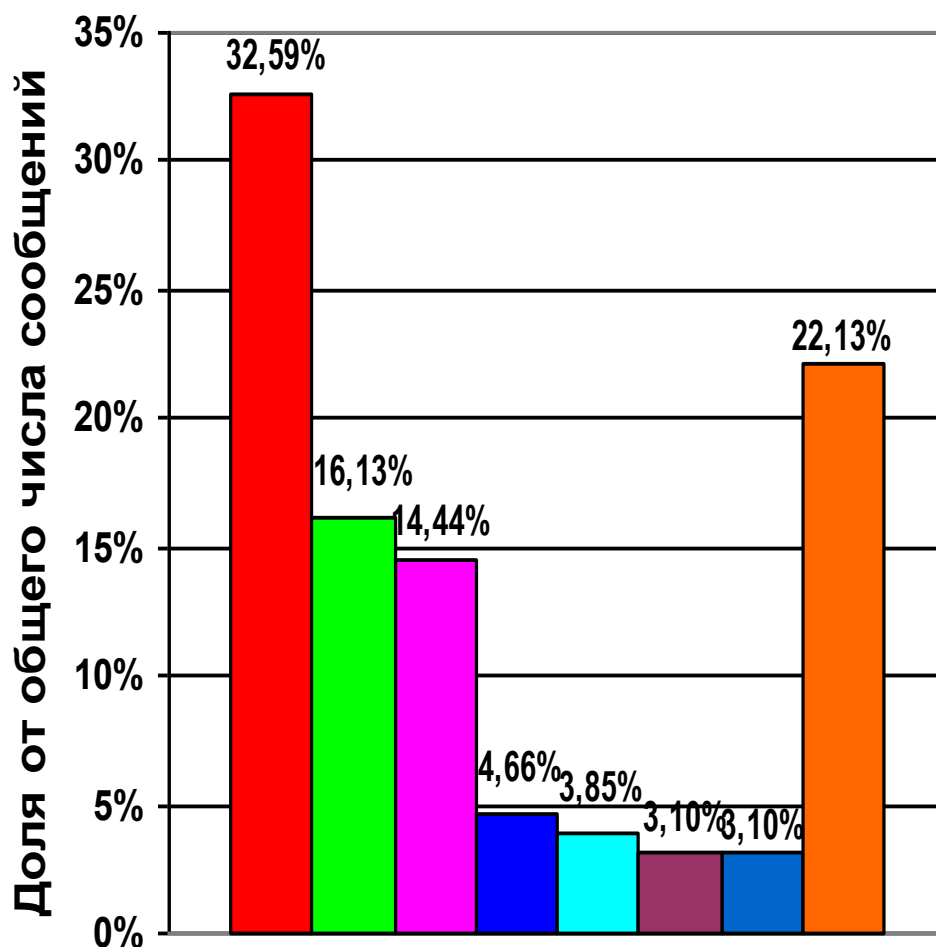
Достоинства метода спонтанных сообщений

- Простота и массовость;
- Не требует финансовых затрат;
- Охват всех имеющихся в обращении препаратов на всей территории страны;
- Возможность выявления новых , в т.ч. редких НПР.

Основные недостатки спонтанной системы сообщений

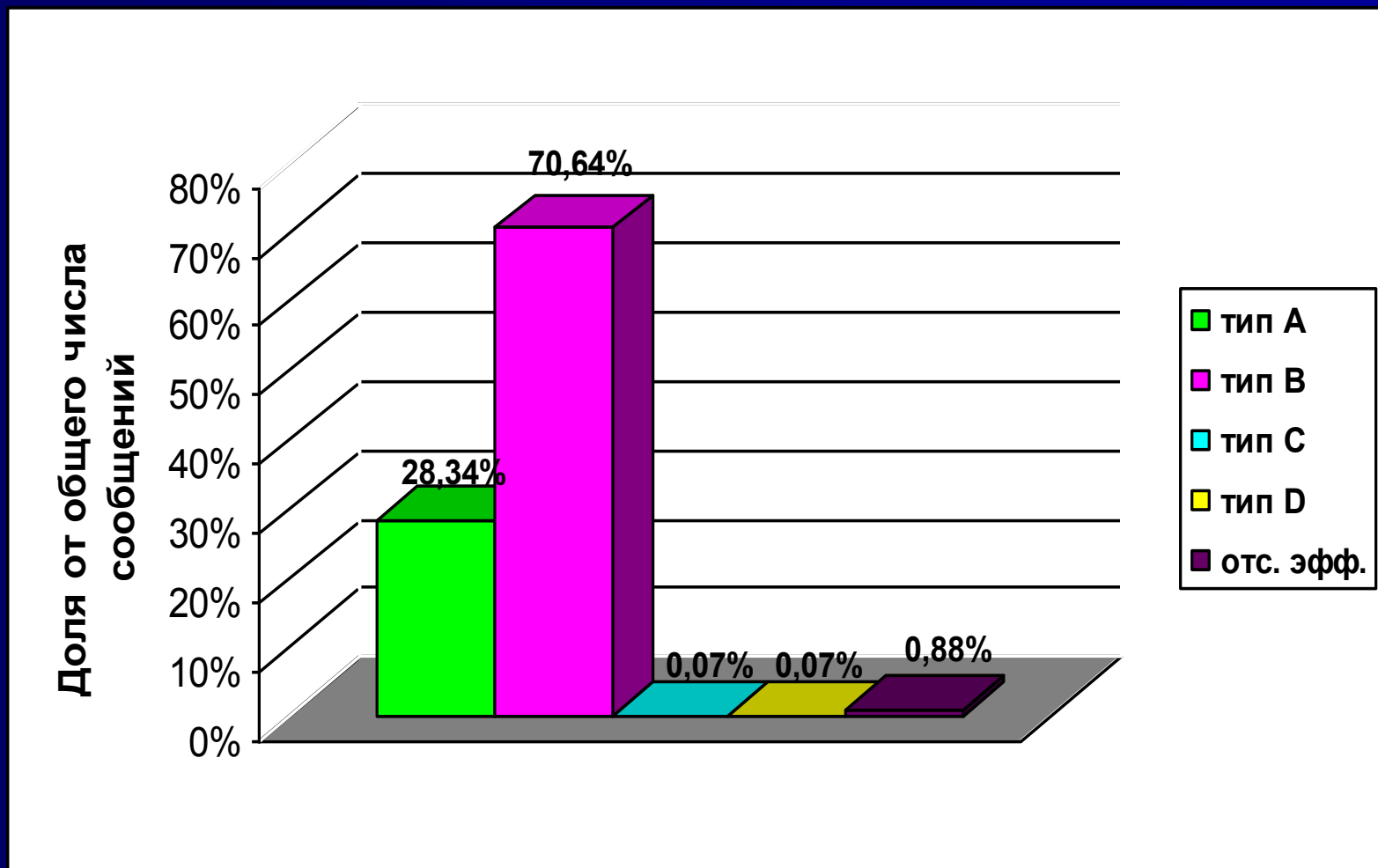
- Врачи сообщают не обо всех НПР:
 1. *Недостаток времени, плохое знание системы,*
 2. *Врачи уверены, что только безопасные препараты разрешены к применению;*
 3. *СТРАХ (возможность привлечения к ответственности);*
 4. *ЧУВСТВО ВИНЫ (сомнения в отношении правильности выбранного лечения)*
- Низкое качество документации;
- Не эффективен в отношении НПР типа C и D (т.е. отсроченных реакций).

Распределение ЛС, вызвавших НПР, по данным спонтанных сообщений (Стуров Н.В., 2010)



- Противомикробные ЛС
- Препараты для лечения заболеваний ССС
- НПВС и ненаркотические анальгетики
- Местные анестетики
- Витамины и микроэлементы
- Противоаллергические средства
- Препараты, влияющие на пищеварительный тракт
- Другие

Типы НПР, выявленные методом спонтанных сообщений (Стуров Н.В., 2010)



Серьезные НПР, выявленные с помощью МСС (Стуров Н.В., 2010)

Клиническая картина НПР	Число сообщений (% от общего числа сообщений)	Число смертельных случаев
Отек Квинке	251 (16,94%)	0
Анафилактический шок	87 (5,87%)	7
Токсидермии	22 (1,48%)	1
Лейкопения и агранулоцитоз	17 (1,15%)	2
Тяжелые аллергические реакции с кожными высыпаниями, зудом, лихорадкой	153 (10,32%)	0
Артериальная гипотензия, коллапс, потеря сознания	52 (3,51%)	0
Затруднение дыхания, бронхоспазм	106 (7,15%)	1
Судорожный синдром	17 (1,15%)	0
Геморрагический синдром	20 (1,35%)	1
Гепатотоксичность	17 (1,15%)	1
Нарушение функции почек	27 (1,82%)	0
Другое	87 (5,87%)	7

*Метод спонтанных сообщений
служит для сбора информации о
подозреваемых НТР*

**...сообщающий не должен решать,
точно ли подозреваемый
препарат вызвал данную реакцию**



Активный мониторинг НПР в стационаре

Принцип

- Учет всех медицинских, социальных и демографических показателей
- Учет влияния всех назначенных ЛС

Достоинства

- Получения наиболее полной и качественной информации о НПР
- Определение НПР с высокой степенью достоверности

Недостатки

- Небольшое число больных, временные рамки
- Требуется высокая квалификация исследователя

Эффективность метода активного мониторинга НПР в стационаре (Стуров Н.В., 2010)

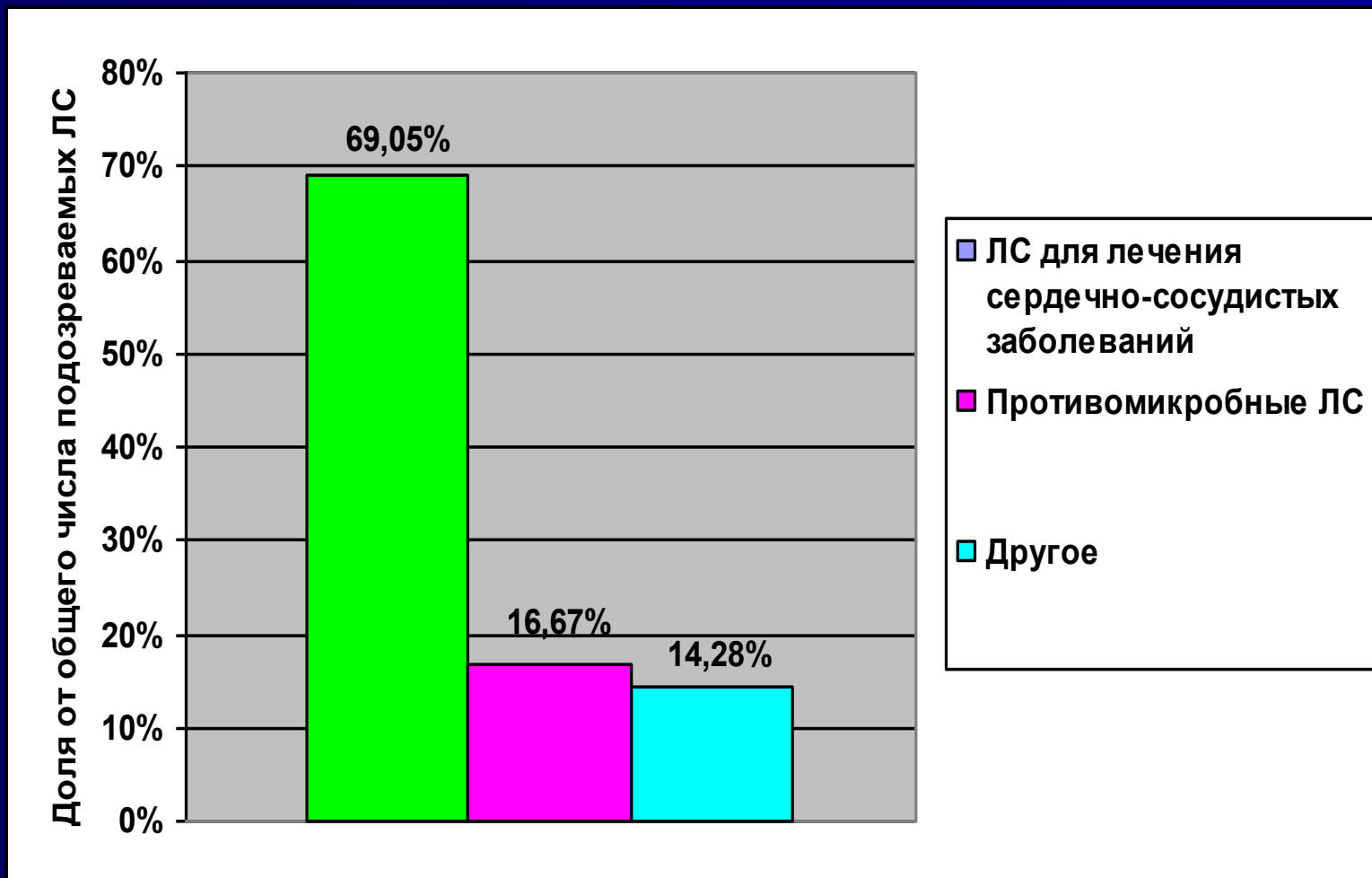
За время исследования (14дн.)
проанализировано
164 истории болезни

Выявлено 39 НПР и 3 случая
подозреваемого отсутствия эффекта ЛС

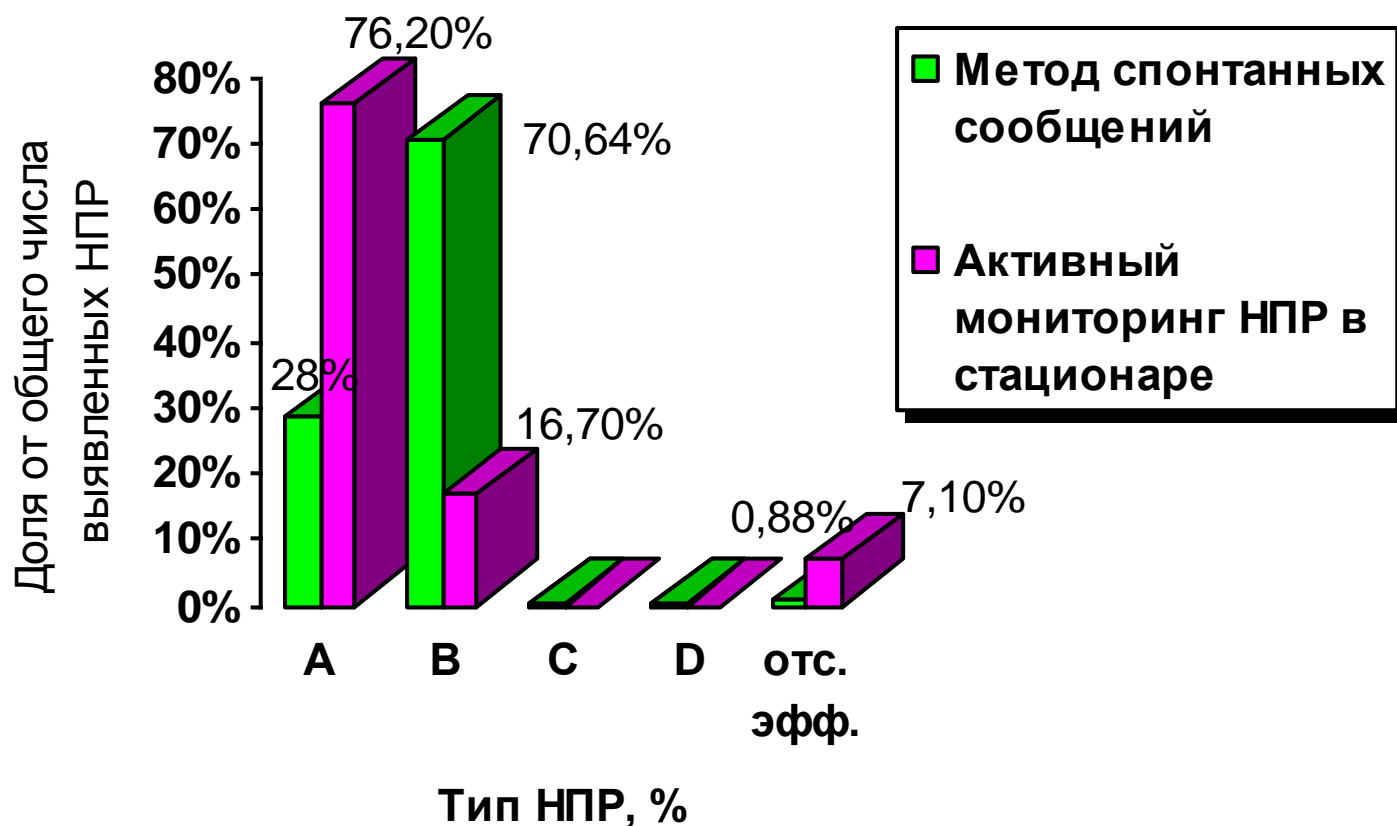
Информация о безопасности ЛС
выявлена в каждой
6-ой истории болезни

Получены наиболее качественные
и достоверные данные о НПР

Распределение ЛС, вызвавших НПР, по данным активного мониторинга НПР (Стуров Н.В., 2010)



Эффективность активного мониторинга НПР и МСС в выявлении разных типов НПР и отсутствия эффекта ЛС (Стуров Н.В., 2010)



Серьезные НПР, выявленные при проведении активного мониторинга (Стуров Н.В., 2010)

Название ЛС	Краткое описание НПР	СД ПСС
<i>Пентоксифиллин</i>	обратимая потеря слуха	возможная
<i>Ацетилсалициловая кислота</i>	гепатит; синдром Рейе	вероятная
<i>Сульперазон</i>	выраженная диарея, стойкая гипокалиемия	вероятная
<i>Прокаин</i>	коллапс, лекарственная непереносимость	вероятная
<i>Энан Н</i>	подагрический артрит	возможная
<i>Никошпан</i>	отек Квинке	вероятная
<i>Каптоприл</i>	приступы удушья, плевральный выпот слева	возможная
<i>Нитроглицерин</i>	коллапс, потеря сознания	возможная

Ретроспективный анализ мед. документации (амбулаторных карт и пр.) с целью выявления НПР

Суть метода

- Анализ мед. документации с целью выявления зарегистрированных НПР и других возможных проблем, связанных с ЛС
- Метод наиболее часто используется для выявления НПР в амбулаторной практике

Проанализировано
6000 амбулаторных карт больных

Информация о НПР выявлена
в 41 (0,68%) карте

Ретроспективный анализ
не может в настоящее время
рассматриваться в нашей стране
в качестве источника сведений о НПР

Основные принципы контроля безопасности лекарственной терапии

- учитывать не только основное лечебное свойство ЛС, но и его возможные побочные эффекты, особенно если они обусловлены структурой вещества или механизмом действия;
- назначать оптимальные дозы лекарств, соблюдать курсовые дозы и правила отмены некоторых ЛП;
- при комбинированной фармакотерапии учитывать возможное взаимодействие ЛС между собой и с пищей. При установлении такового предусматривать интервалы между приемом взаимно реагирующих субстратов;
- не использовать одновременно лекарства со сходным механизмом действия и избегать полипрагмазии, которая повышает риск нежелательных явлений;

*«Всё есть яд и всё есть лекарство.
Только доза делает вещество
лекарством или ядом».*

Парацельс.

