

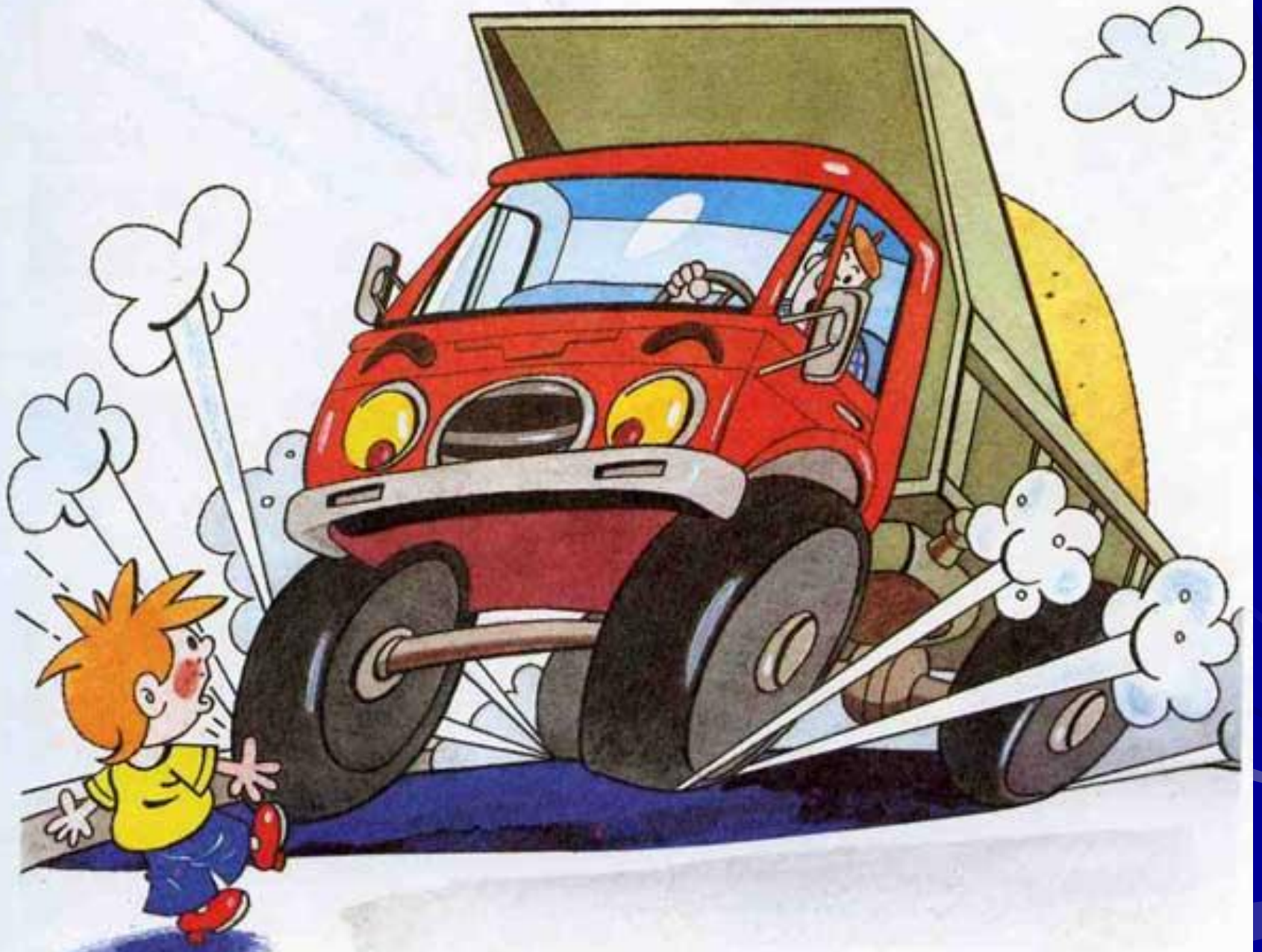
Роль факторов риска в возникновении побочных реакций и пути их минимизации

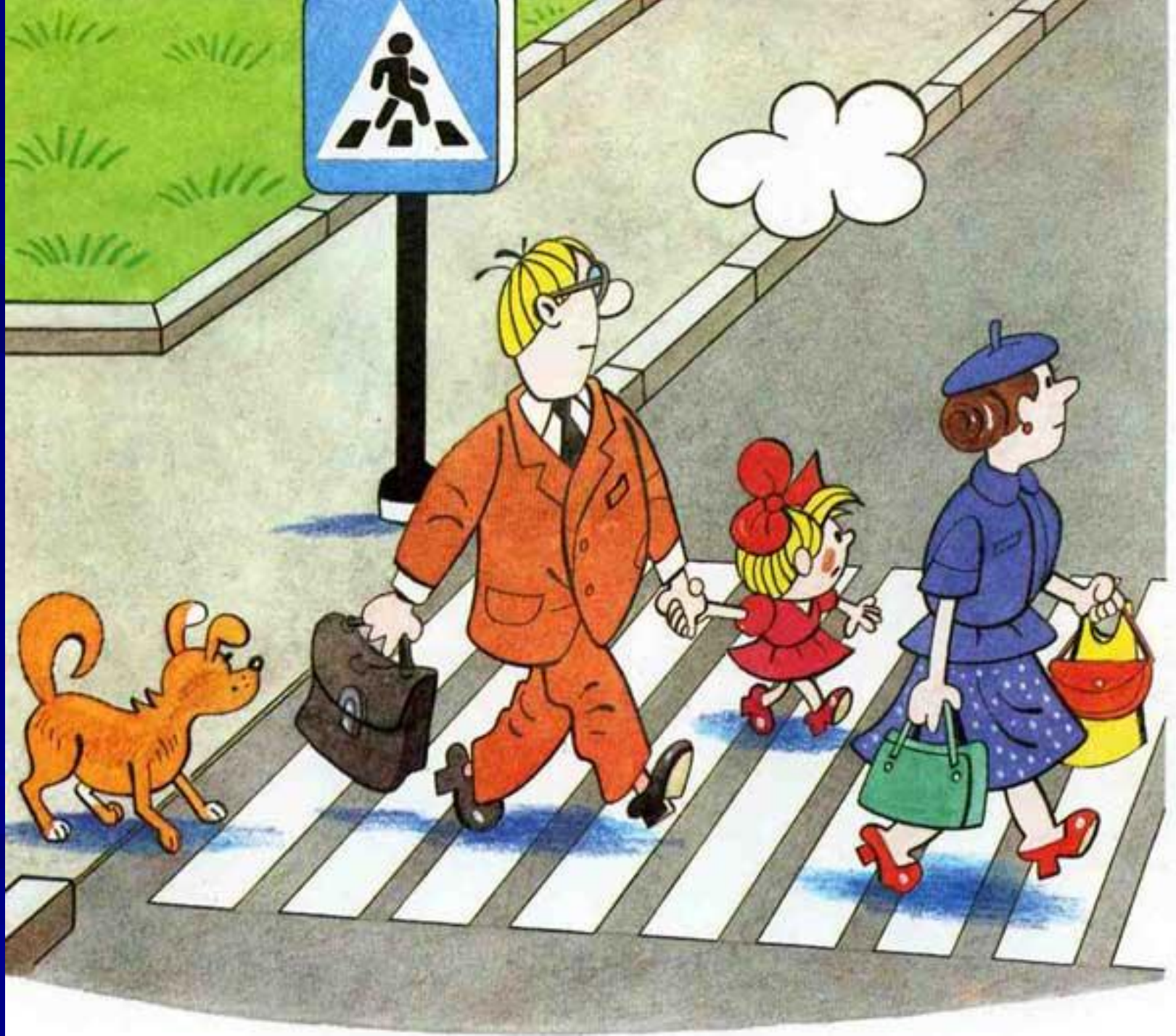
Е.В.Матвеева, А.Б.Зименковский, И.А.Логвина, В.П. Яйченя, Т.Б.
Ривак, К.И.Макух

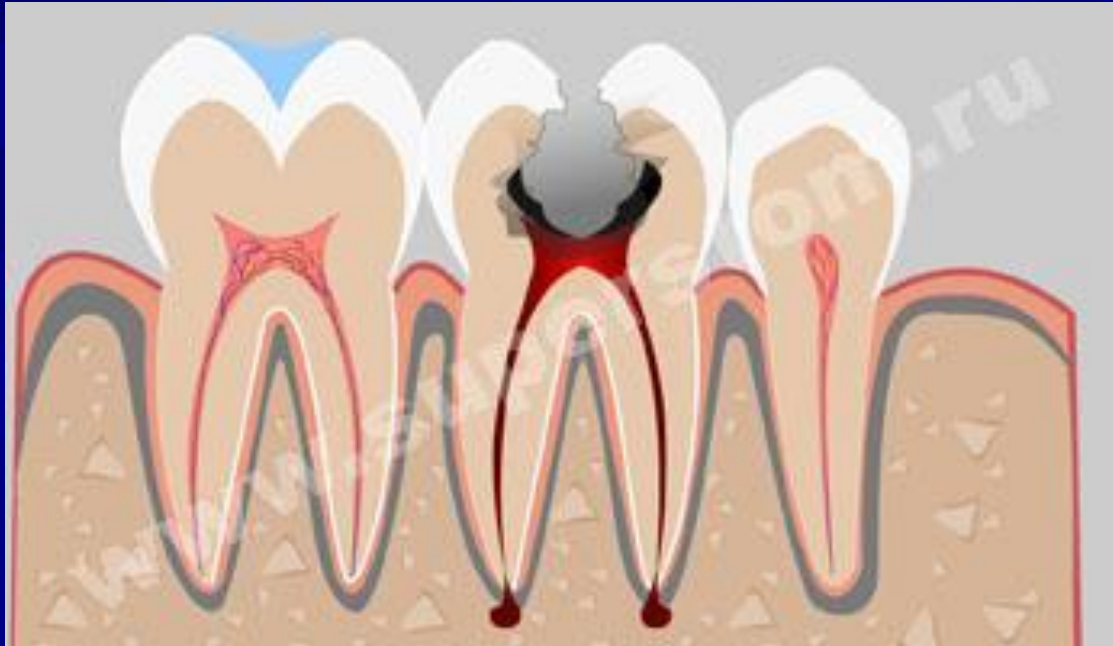
ГП «Государственный экспертный центр МЗ Украины»
Львовский национальный медицинский университет им. Д.Галицкого

Что такое риск?

- Вероятность возникновения последствия чего-то
- Термин «риск» обычно, но не всегда, указывает на негативное явление









Маша и Медведь



© ООО студия "АНИМАККОРД" 2009





В случае, когда речь идет о
лекарственных средствах,
понятие «риск»
касается побочных реакций

Классификация факторов риска

- Зависящие от пациента и/или состояния его здоровья
- Зависящие от внешних факторов
- Зависящие от лекарственных(ого) средств
(а) ЛС

Факторы риска возникновения ПР ЛС, связанные с пациентом и/или состоянием его здоровья

✓ Физиологические особенности

- возраст
- пол
- беременность
- недостаточность питания

✓ Патологические особенности организма

- заболевания почек
- заболевания печени
- сопутствующие заболевания

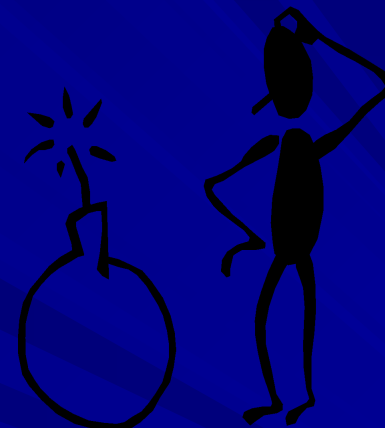
✓ Аллергологический статус

✓ Генетическая предрасположенность

✓ Прочие особенности организма

- влияние биологических ритмов:
в течении суток изменяется:

- ✓ активность всасывания ЛС в тонком кишечнике;
- ✓ рН желудочного сока и мочи;
- ✓ активность ферментов, метаболизирующих лекарственные вещества, в частности, цитохрома Р 450;
- ✓ интенсивность почечного и печеночного кровотока;
- ✓ чувствительность рецепторов.



Группы риска возникновения ПР ЛС, связанные с пациентом и/или состоянием его здоровья

1. В зависимости от возраста:
 - дети раннего возраста (особенно недоношенные и новорожденные);
 - пациенты пожилого и старческого возраста;
 - лица 46-60 лет
2. В зависимости от пола:
 - среди взрослого населения – женщины (особенно беременные и кормящие грудью);
 - среди детей - мальчики
3. В зависимости от патологических особенностей организма
 - пациенты с поражениями органов биотрансформации и экскреции ЛС или их активных метаболитов (печени, почек);
 - пациенты, у которых имеются сопутствующие заболевания;
 - пациенты с ферментопатией(ями)
4. Пациенты с отягощенным анамнезом (аллергологический или др.).
5. Пациенты с генетическими особенностями/изменениями

Гендерные и возрастные особенности ПР ЛС, % (данные ФН 2010)

Возраст, лет	Взрослые		Возраст	Дети	
	женщины	мужчины		девочки	мальчики
19-30	9,3	5,1	0-27 дн.	0,04	0,1
31-45	12,4	7,7	28 дн. – 23 мес.	2,3	2,8
46-60	17,4	10,1	2-11 лет	2,6	3,0
61-72	10,0	5,6	12-17 лет	1,7	1,2
73-80	4,5	1,8			
более 80	1,6	0,9			
Всего	55,2	31,1	Всего	6,6	7,0

Гепатотоксичность

- Связывают со всеми АРВ препаратам
- **Факторы риска:**
 - Коинфекция вирусными гепатитами (С или В)
 - Алкогольная и наркотическая зависимость
 - Прием других гепатотоксических препаратов
 - Повышение уровня печеночных ферментов перед началом АРТ
 - Высокий изначальный уровень CD4 (NVP) – большая вероятность гиперчувствительности
 - Женский пол (NVP)
 - Тромбоцитопения
 - Нарушение функции почек
 - Исходное нарушение функции печени

(Soriano, 2008; Servoss,2006; Sulkowski,2002)

Пол и исходный статус иммунной системы, как факторы риска развития гепатотоксичности NVP

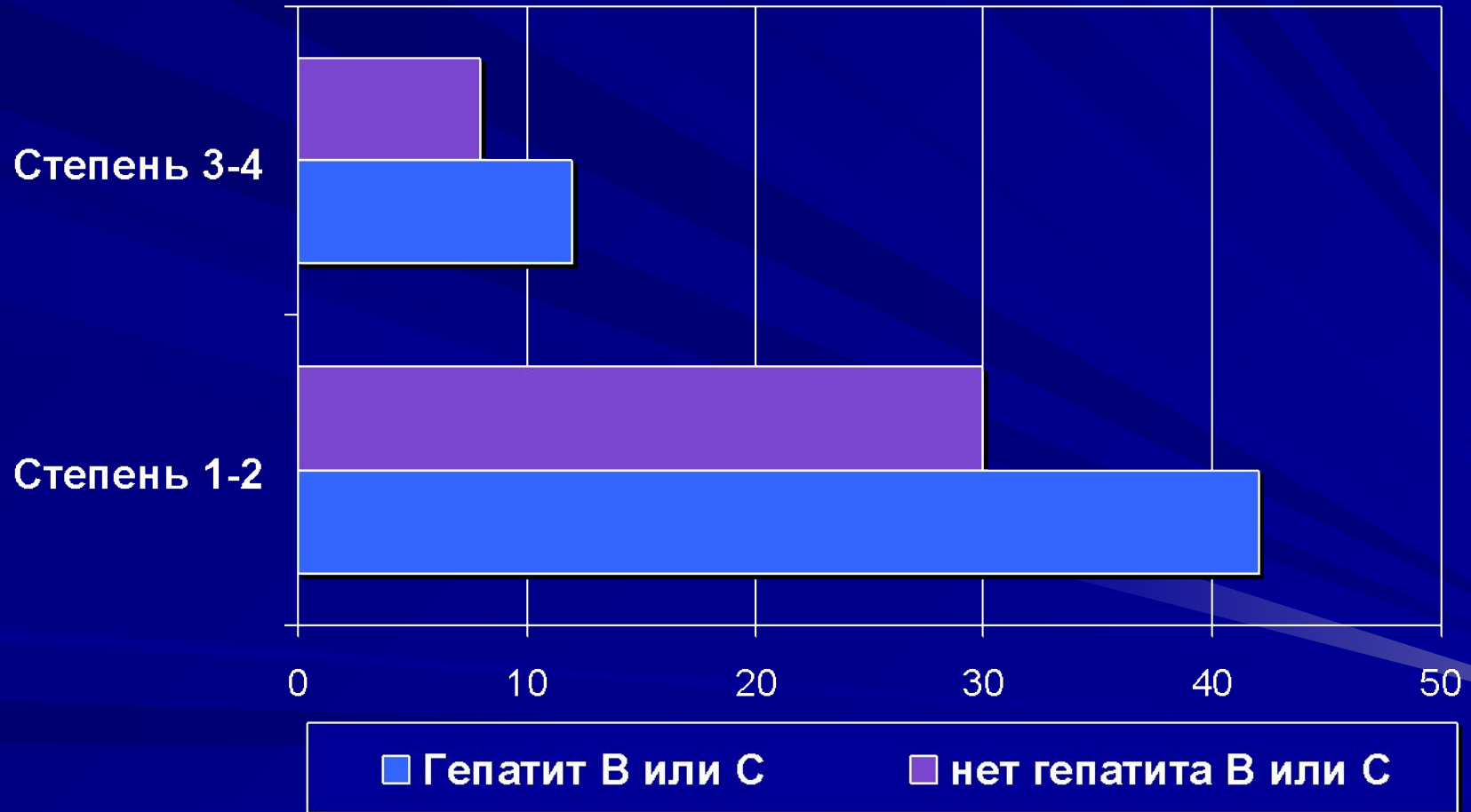
Факторы риска:

- пол (женщины более уязвимы, чем мужчины)
- уровень CD4 клеток (чем выше количество CD4, тем выше риск гепатотоксичности)

Примеры влияния факторов риска:

Риск симптоматического лекарственного поражения печени NVP		
пол	женщины CD4>250 мкл ⁻¹	мужчины CD4>400 мкл ⁻¹
у женщин ↑ 3 раза	↑ 12 раз	↑ 5 раз

Сопутствующие заболевания, как фактор риска развития гепатотоксичности ВААРТ (роль хронического вирусного гепатита)



Потенциальные возможности фармакогенетики



Аллергоанамнез и генетическая предрасположенность, как факторы риска возникновения ПР ЛС

Нарушения со стороны ЦНС при использовании эфавиренза (EFV)

!!! - У носителей аллеля 983С гена, кодирующего изофермент CYP2B6, наблюдались более выраженные расстройства ЦНС на фоне приема эфавиренза

(Wyen,2007)

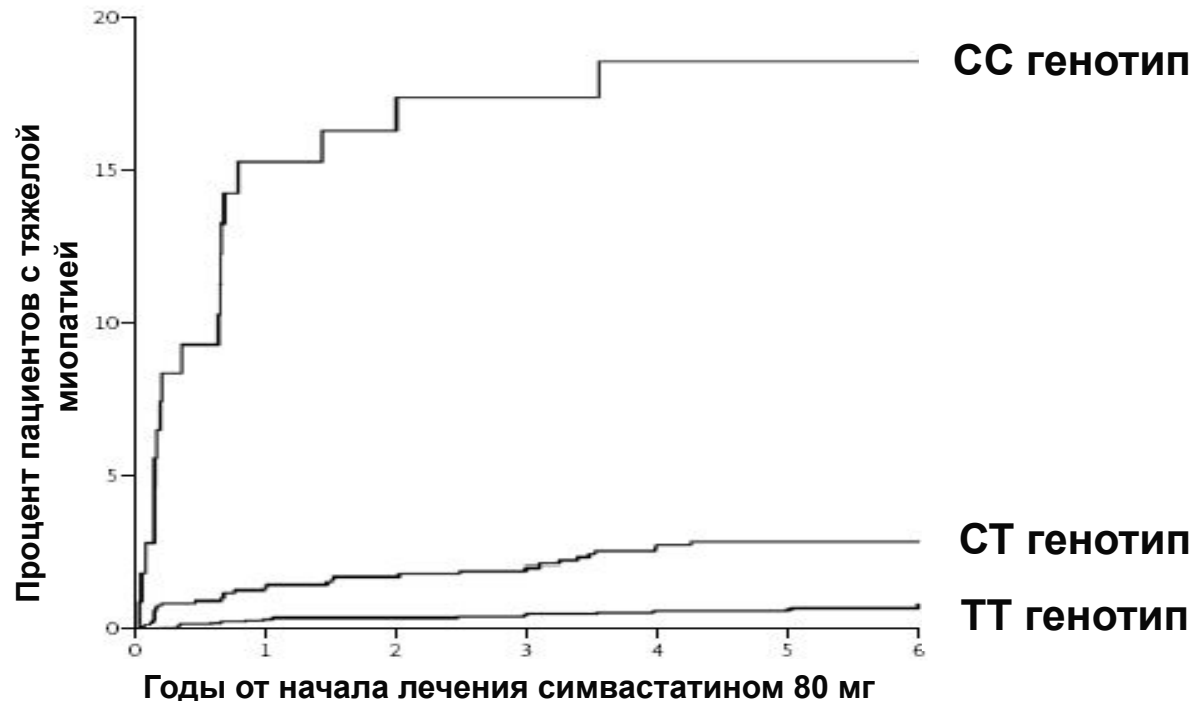
Реакции гиперчувствительности (РГЧ) при применении абакавира

!!! - РГЧ на абакавир чаще возникают у пациентов с аллергией на невирапин

- Обнаружена достоверная связь между возникновением РГЧ при использовании абакавира и наличием аллеля HLA-B*5701. Скрининговое типирование пациентов на аллель HLA-B*5701 снижает риск развития РГЧ на абакавир.

(Кристиан Хоффман,
Юрген К.Рокштро
«ЛЕЧЕНИЕ ВИЧ-инфекции», 2009;
проспективное исследование
PREDICT, Mallan, 2008)

SEARCH: Риск развития миопатии при применении симвастатина в дозе 80 мг в зависимости от полиморфизма SLCO1B1



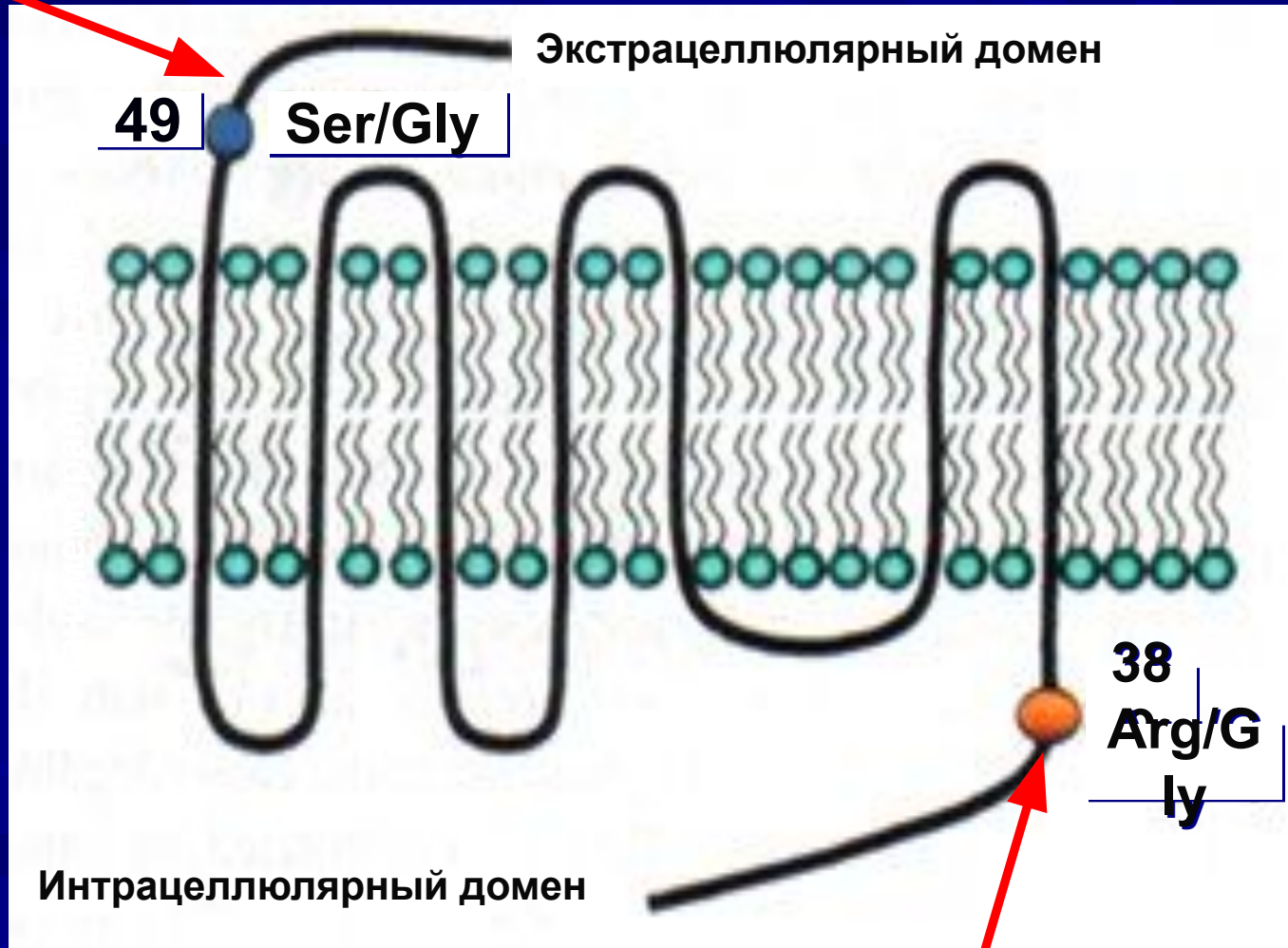
Cumulative No. and Percentages with Myopathy

Genotype	Population Frequency	Cumulative No. and Percentages with Myopathy							
		Year 1		Year 5					
		Attributable to genotype		Attributable to genotype		Attributable to genotype			
		no.	%	no.	% of total	no.	%	no.	% of total
TT	0.730	12	0.34	0	0	21	0.63	0	0
CT	0.249	17	1.38	12.8	75	32	2.83	24.9	78
CC	0.021	16	15.25	15.6	98	19	18.55	18.4	97
All genotypes	1.000	45	0.91	28.4	63	72	1.56	43.3	60

Figure 3. Estimated Cumulative Risk of Myopathy Associated with Taking 80 mg of Simvastatin Daily, According to SLCO1B1 rs4149056 Genotype.

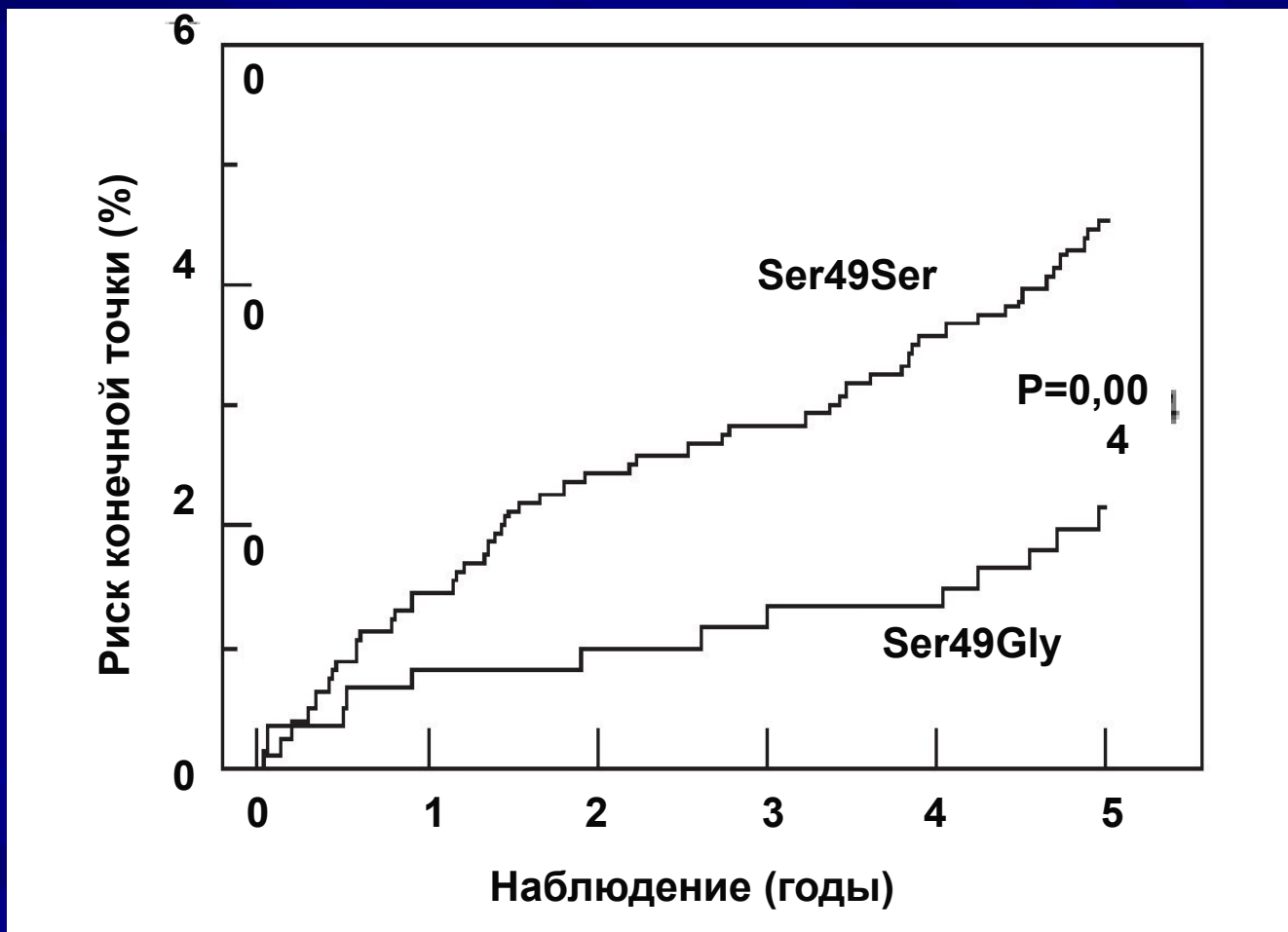
Полиморфизм β_1 - адренорецептора

145A>G → 49Ser>Gly $q=0,22$

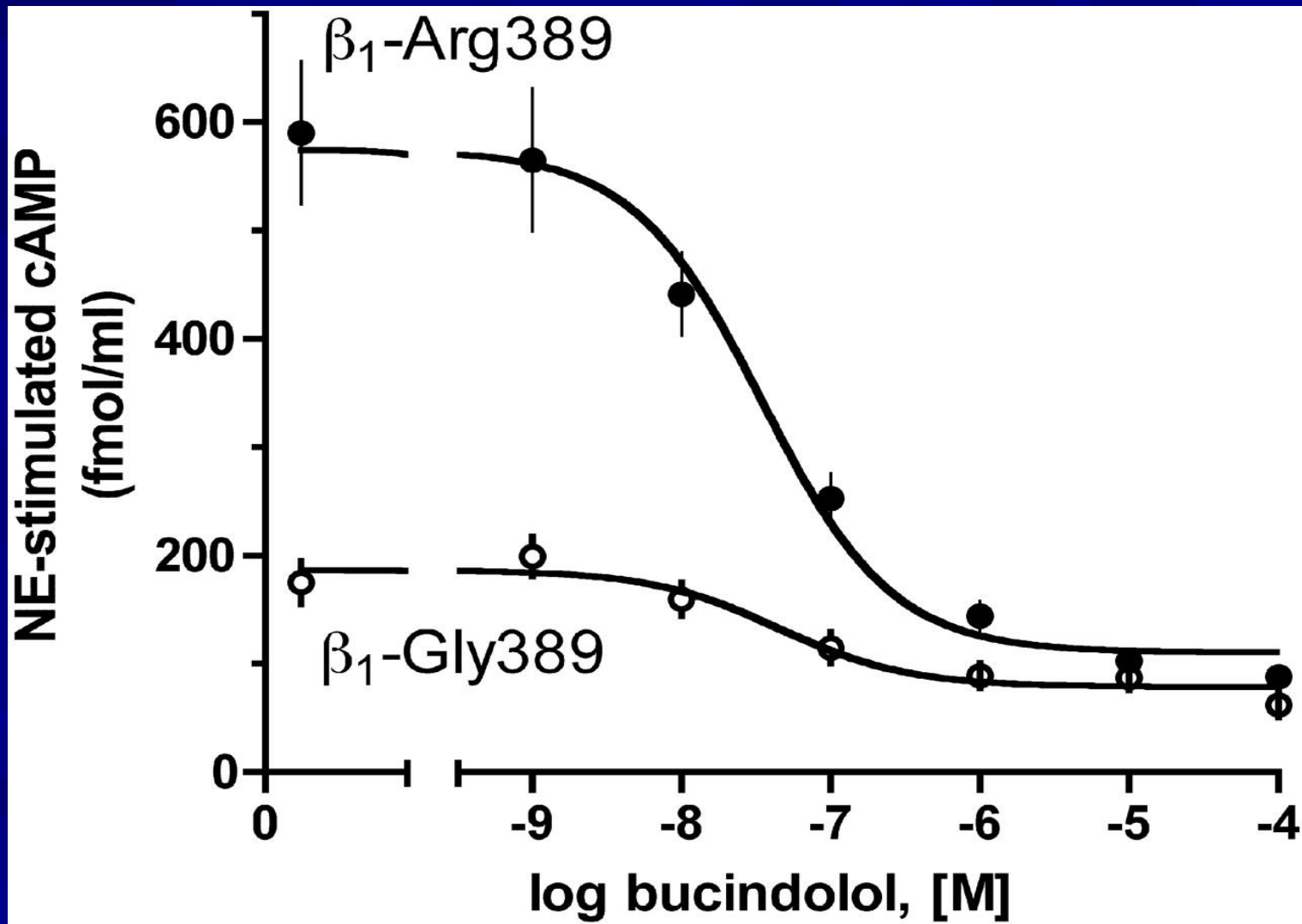


1165G>C → 389Arg>Gly $q=0,32$

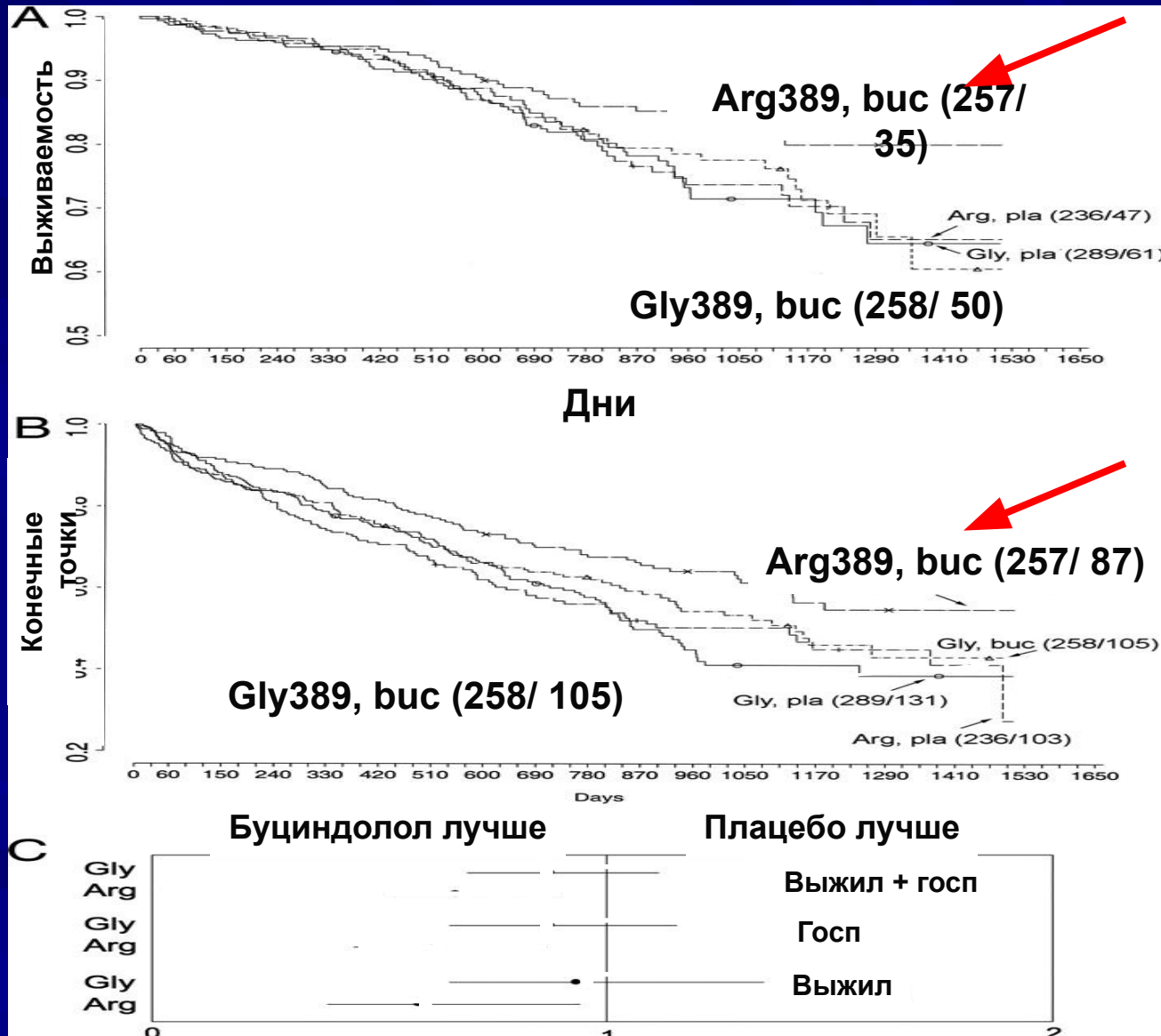
5-летние исходы (смерть или трансплантация сердца) у пациентов с СН с различным полиморфизмом β_1 -адренорецепторов



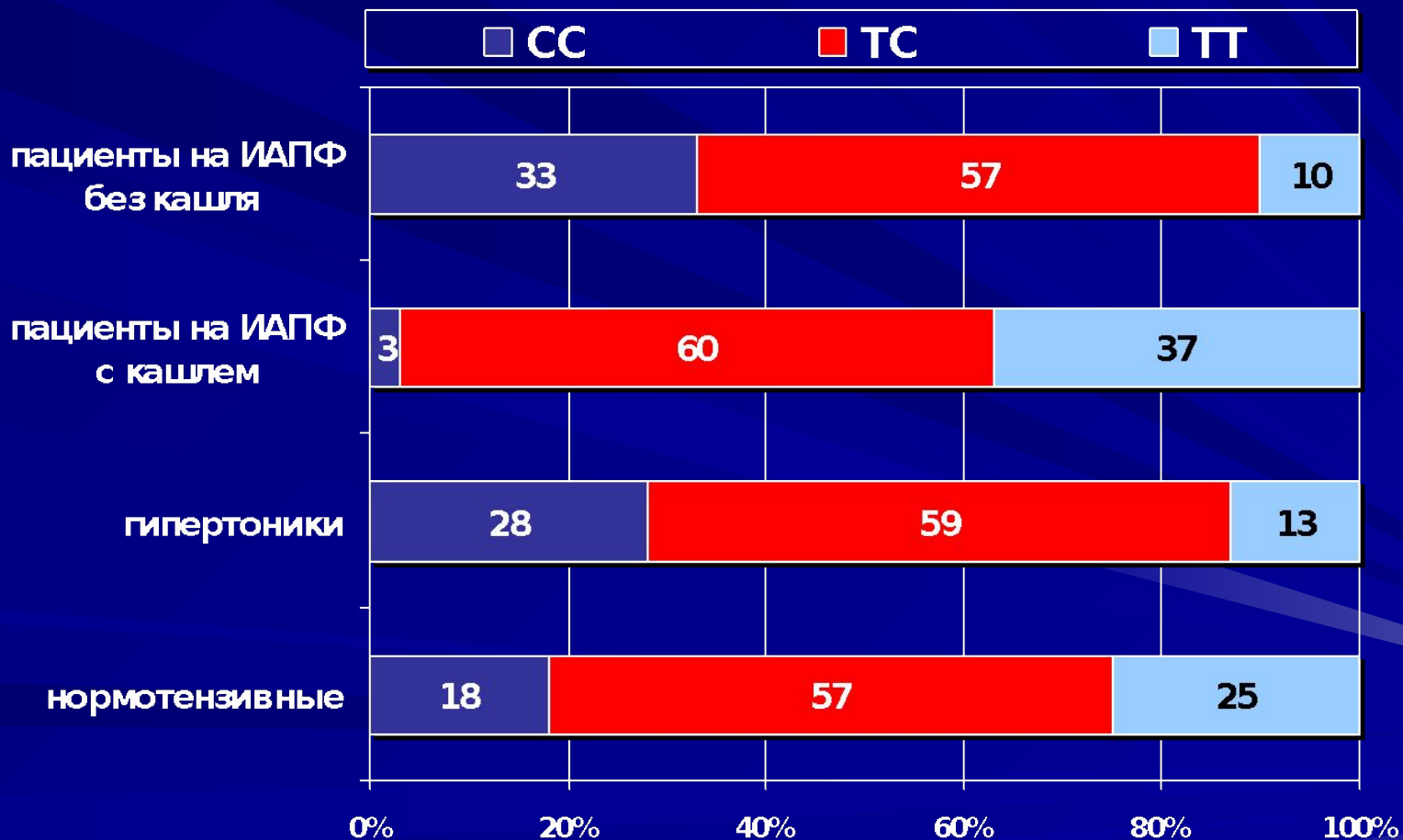
Буциндолол эффективно ингибирует активированный β_1 -Arg-389 рецептор (фибробласты китайских хомячков)



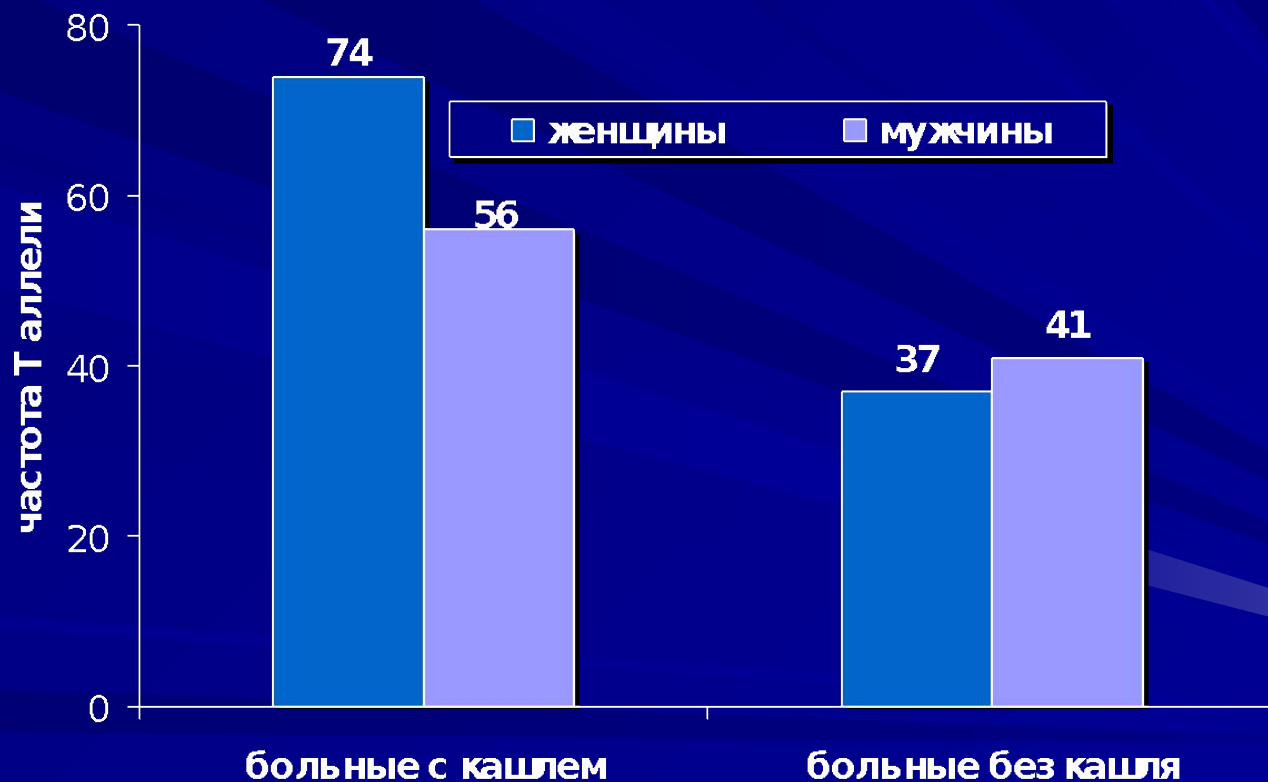
BEST: Влияние лечения на конечные точки в плацебо-контролируемом исследовании буциндолола в зависимости от генотипа $\beta 1$ -АР (анализ Карлан–Meier)



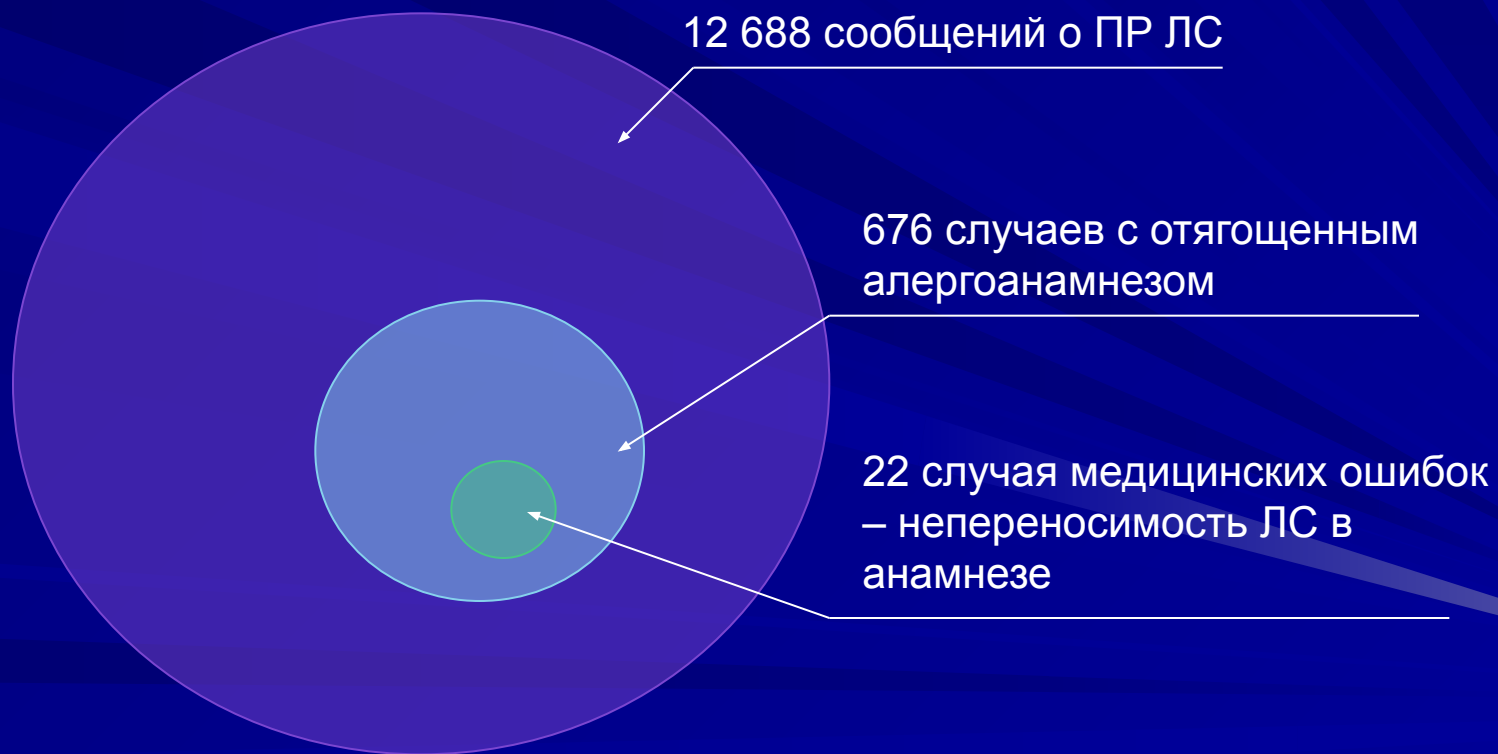
Генетический полиморфизм в промоторной области – 58 T/C гена β 2-брадикининовых рецепторов как фактор риска возникновения кашля при применении ингибиторов АПФ (Mukaе S. et al., 2000)



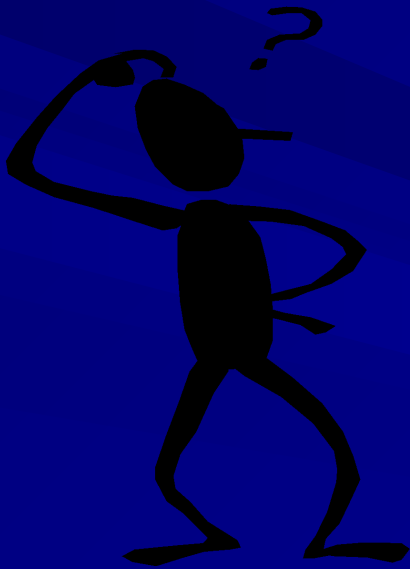
**Частота T аллели у больных с кашлем – 67%, без кашля – 38%.
Эта тенденция более выражена у женщин
(Mukaе S. et al., 2000)**



Аллергоанамнез как фактор риска возникновения ПР (2010-сентябрь 2011)



Факторы риска, способствующие возникновению ПР ЛС, связанные с воздействием внешних факторов



- ✓ загрязнение окружающей среды
- ✓ образ жизни (наличие вредных привычек)
- ✓ социальные факторы

Группы риска возникновения ПР ЛС, связанные с образом жизни, социальными и иными внешними факторами, состоянием внешней среды

- Курящие
- Злоупотребляющие алкоголем
- Злоупотребляющие кофеином
- Люди с гиподинамией или физическими перенагрузками
- Люди с низким уровнем потребления пищевых продуктов, содержащих кальций и витамин А
- Люди, употребляющие в значительном количестве мясо и напитки с повышенным содержанием фосфатов.

Социальные факторы риска возникновения ПР ЛС (Д.В. Рейхарт, 2007, А.П. Викторов, 2007)

1. Одновременное выведение на рынок ЛС и их маркетинг во многих странах мира
2. Реклама ЛС
3. Распространенность самолечения
4. Фетишизация ЛС и «мифотворчество» среди врачей и населения
5. Полипрагмазия
6. Отсутствие достоверной информации о ПР ЛС и надлежащего информационного обмена
7. Широкое распространение применения биологически активных добавок и генерических препаратов
8. Ошибки врачей и медицинского персонала
9. Возрастающее активное использование фармакотерапии как метода лечения

Лабораторные маркеры лактацидоза

(C.Hoffman, J.Rockstroh, 2009)

Увеличение лактата венозной крови > 5.0 ммоль/л

- Лактат $> 10,0$ ммоль/л –угрожающее жизни состояние!

Снижение уровня бикарбоната

Сдвиг pH $< 7,35$

Повышение трансаминаз, креатинина, ЛДГ, липазы,
амилазы

Изменение газового состава артериальной крови

!Смертность – 80%

Факторы риска лактоацидоза

- Ожирение
- Женский пол
- Беременность
- Лечение рибаварином или гидроксимочевой кислотой
- Сниженный клиренс креатинина
- Низкое минимальное количество CD4

Bonnet, 2003; Wohl, 2006

Медичні працівники були інформовані у 2,7% зарп-повідомлень (БП), які надійшли у 2010 р. (усього – 7 347 БП) до Управління післяреєстраційного нагляду Цесуру. Із них у 10% випадків сяє недокладна інформація щодо застосування ЛЗ.

Помилки	%
застосування ЛЗ попри існуючі протипоказання	56,7
– при застосуванні ЛЗ дітям	67,5
– при вагітності чи лактації	15,8
– при цукровому діабеті	4,4
– при виразковій хворобі	2,6
– при бронхіальній астмі	2,6
– при серцевій недостатності	1,8
– при наявності трофічних виразок	0,9
– при відшаруванні плаценти	0,9
– при епілепсії	0,9
– при геморагічному інсульті	0,9
– при патологічних змінах нирок	0,9
– при грипоподібному стані	0,9
передозування	25,9
неправильний шлях введення	6,5
неврахування даних алергоанамнезу	6,5
застосування ЛЗ не за показаннями	2,0
помилки у техніці введення	1,0
нераціональне одночасне застосування ЛЗ з іншими препаратами	0,5
неправильне розведення	0,5
не визначення індивідуальної чутливості організму до ЛЗ	0,5

Факторы риска возникновения ПР ЛС, зависящие от ЛС



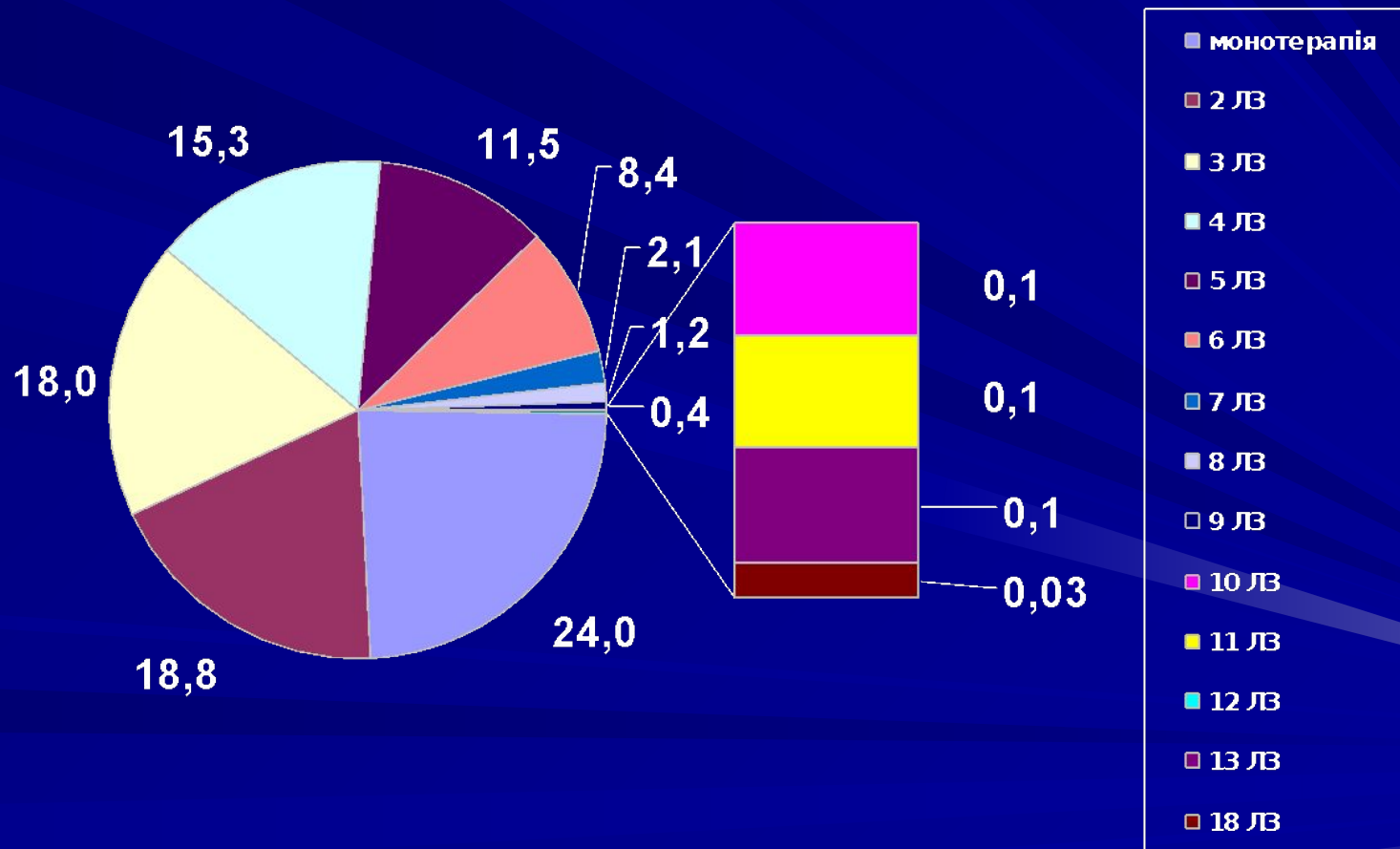
- ✓ Физико-химические свойства ЛС
- ✓ Фармакокинетические характеристики ЛС
 - эксципиенты (индифферентная составная часть ЛС)
 - биодоступность ЛС
- ✓ Доза
- ✓ Способ введения
- ✓ Кратность применения
- ✓ Длительность применения
- ✓ Параллельное назначение нескольких ЛС

Группы риска, возникновения ПР ЛС, связанные с параллельным назначением нескольких ЛС

Пациенты, получающие :

- одновременно несколько ЛС (фармакодинамические и фармакокинетические процессы могут быть непредвиденными);
- ЛС, вызывающие подобные ПР

Зависимость возникновения ПР от количества назначенных ЛС (данные ФН 2010)



ПР, характерные для фармакологической группы β -адреноблокаторов

- Синусовая брадикардия
- Усугубление хронической сердечной недостаточности
- Бронхоспазм
- Нарушения со стороны ЖКТ (спастические боли в животе, тошнота, рвота, понос)
- *Нарушения со стороны нервной системы (ЦНС - нарушение сна, депрессивные состояния, головные боли, головокружение, периферической н/с – парестезии, снижение толерантности к физическим нагрузкам)*
- Изменения липидного и углеводного обмена
- *Редко – нарушения со стороны гепатобилиарной системы (увеличение уровня трансаминаз, гепатит)*
- Аллергические/анафилактические реакции разной степени выраженности и тяжести

ПР, характерные для фармакологической группы ингибиторов АПФ

- Артериальная гипотензия вплоть до коллапса (чаще после приема первой дозы), тахикардия на фоне сниженного АД (особенно у больных с гипонатриемией или получающих диуретики)
- Нарушения со стороны почек (особенно при одновременном приеме диуретиков), чаще всего протеинурия
- Нарушения со стороны органов дыхания (сухой кашель, бронхит, удушье, синусит, ринит, бронхоспазм)
- *Нарушения со стороны печени, поджелудочной железы, ЖКТ (при одновременном применении ЛС, метаболизируемых в печени – повышение уровня ферментов печени, билирубина, а также гепатит, холестатическая желтуха, печеночная недостаточность*
- Аллергические/анафилактические реакции разной степени выраженности и тяжести
- Очень редко - нарушения со стороны системы крови (лейкопения, агранулоцитоз, анемия)

(Клиническая фармакология под ред. В.Г.Кукеса, 2004)

ПР, характерные для статинов

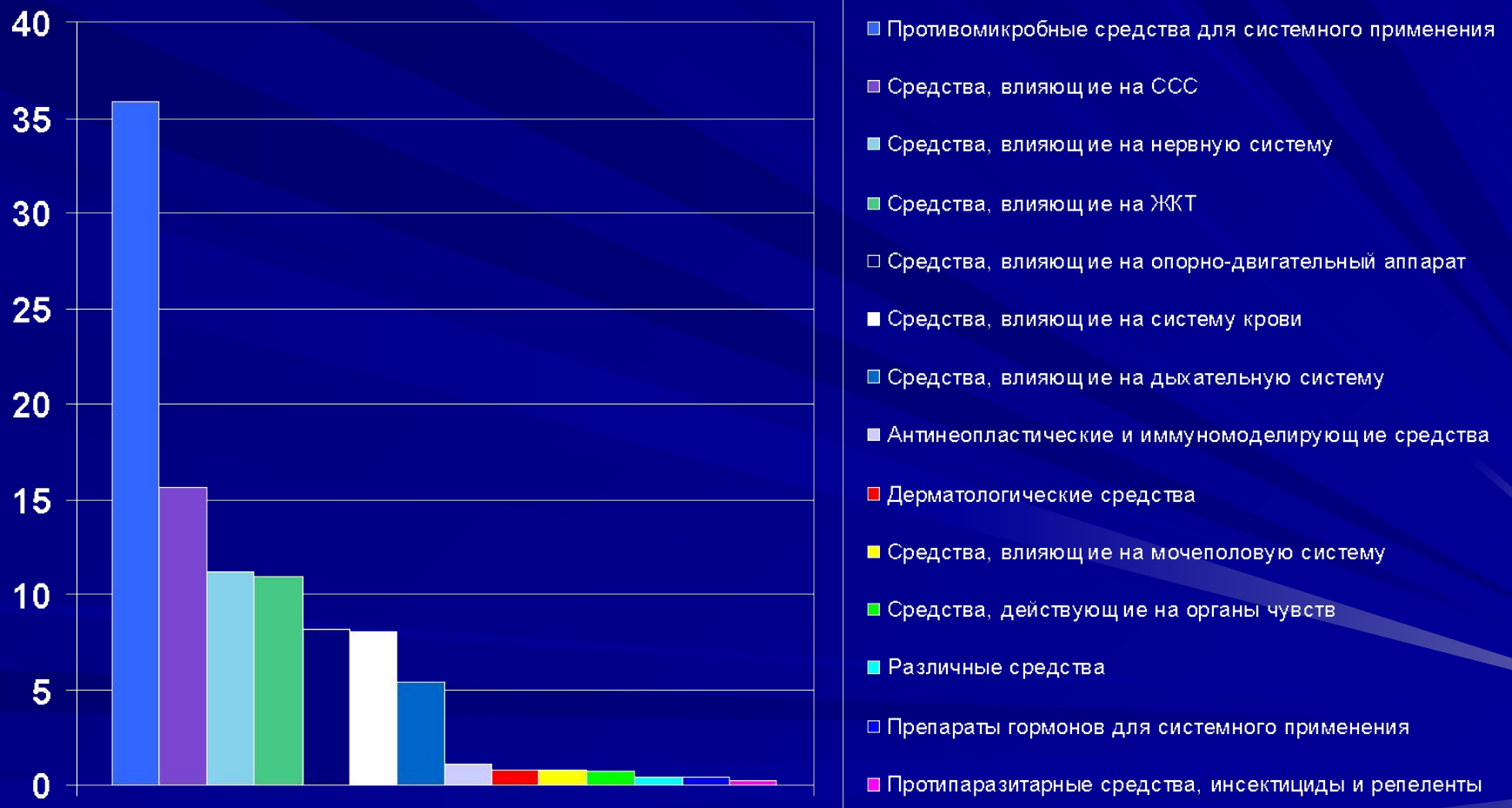
- *Повышение активности печеночных трансаминаз*
- Тошнота, рвота
- *Мышечные боли, миопатия, явления рабдомиолиза*
- Аллергические/анафилактические реакции разной степени выраженности и тяжести

*(Клиническая фармакология под ред. В.Г.Кукеса, 2004;
Фармакология Д.А.Харкевич, 2004)*

Случаи повышения уровня АЛТ, АСТ при применении статинов с другими ЛС

- **14 случаев**, в **13** из которых применялись ЛС, которые могут, как и статины, стать причиной повышения уровня трансаминаз
 - статин + антиагрегант + ИАПФ – 3
 - статин + антиагрегант + β -адреноблокатор + ИАПФ – 2
 - статин + β -адреноблокатор – 2
 - статин + антиагрегант – 2
 - статин + антиагрегант + β -адреноблокатор – 1
 - статин + β -адреноблокатор + ИАПФ – 1
 - статин + статин + ИАПФ – 1
 - статин + статин – 1

Фармакотерапевтические группы ЛС (по классификации АТС), при медицинском использовании которых возникали ПР (2010г.)



Распространенность заболеваний по МКБ-10 на 100 тыс. населения (данные МЗ Украины 2010г.)



- Заболевания системы кровообращения
- Болезни органов дыхания
- Болезни органов пищеварения
- Болезни костно-мышечной системы
- Болезни мочеполовой системы
- Болезни глаза и его придаточного аппарата
- Болезни эндокринной системы
- Травмы
- Болезни кожи и подкожной клетчатки
- Болезни нервной системы
- Психические расстройства
- Некоторые инфекционные и паразитарные заболевания
- Болезни уха
- Новообразования

Сравнение показателей заболеваемости населения Украины с удельным весом случаев ПР, соответственно МКБ-10 (2010)

Названия болезней по МКБ	Распространенность заболевания на 100 тыс. населения	Случаев на 100 тыс. населения	Распространенность ПР среди случаев заболеваний (1 случай ПР/ВЗ)
Некоторые инфекционные и паразитарные заболевания	3940,7	1,6	2466
Новообразования	2159,4	0,5	4156
Психические расстройства и расстройства поведения	4651,2	0,7	6406
Болезни костно-мышечного аппарата	10098,9	1,2	8493
Болезни органов дыхания	38438,6	4,3	8912
Болезни мочеполовой системы	10016,5	0,8	12287
Болезни нервной системы	4898	0,4	13253
Болезни органов пищеварения	17930,2	1,2	14547
Травмы, отравления	5142,8	0,3	16428
Болезни системы кровообращения	57211,9	3,0	19308
Болезни эндокринной системы	8365,1	0,4	20800
Болезни кожи и подкожной клетчатки	4990,2	0,2	23423
Болезни уха	3502,9	0,1	39301
Болезни глаза	9235,6	0,1	62476

Атрофия жировой ткани

(Д.Беренс, Р.Шмидт, 2005)

- Ставудин и другие НИОТ
- Уменьшение жировой ткани в области щек и конечностей
- **Часто встречается при длительном лечении**

Атрофия жировой ткани

(Д.Беренс, Р.Шмидт, 2005)

- Тактика:
 - Наблюдать за пациентом, сравнивать изменения с исходной картиной
 - Заменить ставудин на тенофовир или абакавир
 - Диета, физические упражнения
 - Если атрофия необратима, прибегают к пластической операции

Эфавиренз (EFV) – токсическое действие на ЦНС (С.Hoffman, J.Rockstroh, 2009)

- **Побочные эффекты со стороны ЦНС:**
 - наблюдаются в 58-66% пациентов
 - начинаются с первой дозы и обычно исчезают через 4 недели
 - у 23,5% случаев требуют замены препарата
- **Клинические проявления:**
 - головокружения (дурнота)
 - депрессия
 - сонливость
 - спутанность сознания
 - нарушение концентрации внимания
 - бессонница
 - деперсонализация
- **Рекомендации:**
 - предупредить пациента о вероятности возникновения такой побочной реакции и о том, что она обычно проходит
 - принимать препарат не ранее, чем за 20 минут до сна
 - исключить из рациона питания жирную пищу (симптомы усугубляются, если EFV принимать с жирной пищей).

Зидовудин – миелосупрессия

(С.Hoffman, J.Rockstroh, 2009)

- **Клинические проявления**

- бледность
- тахикардия
- отек
- анемия (1-4% пациентов, 8% - при продвинутой ВИЧ-инфекции)
- нейтропения (2-8% пациентов)
- тромбоцитопения

- **Диагностика**

- ОАК перед началом терапии, через 2 нед. после начала терапии, затем - каждый месяц в течение первых 6-ти мес., далее - каждые 3 месяца на фоне приема AZT

- **Рекомендации**

- замена зидовудина на тенофовир, абакавир или ставудин при выраженной анемии ($Hb < 80 \text{ г/л}$) и/или лейкопении (общее количество лейкоцитов $< 1,5-2 \times 10^9/\text{л}$)
- эритропоэтин, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (эффективные, но малодоступные ЛС)

Ставудин (d4T), диданозин (ddI) – нейропатия (С.Hoffman, J.Rockstroh, 2009)

- Клиническая картина
 - онемение или покалывание,
 - затем – нарастающие острые боли в пальцах ног и рук, распространяющиеся на области «носки/перчатки». Следует различать от боли в ступнях.
- Частота
 - 10-30%, в зависимости от длительности приема препарата
- Рекомендации
 - предупредить пациента о возможности такой побочной реакции
 - настороженность в отношении клинических симптомов, оценка ахиллова рефлекса
- Лечение
 - замена ЛС, который вызвал нейропатию на другой НИОТ (тенофовир, абакавир, зидовудин)
 - симптоматическое лечение

Лактацидоз d4T+ddl>ddl>d4T>AZT (редко при приеме ABC, TDF, 3ТС и FTC) (C.Hoffman, J.Rockstroh, 2009)

- **Клиническая картина**

- вначале: вздутие живота, тошнота, тахипноэ, слабость
- затем: нарастание симптомов расстройств ЖКТ, истощение, слабость, утомляемость, ± полиорганная недостаточность, панкреатит, дыхательная недостаточность

- **Частота**

- 1-10% на 1000 пациентов в год для d4T,ddl и AZT

- **Диагностика**

- настороженность в отношении клинических симптомов
- при наличии клинических показаний определять уровень лактата: косвенно о высоком уровне лактата свидетельствует высокая активность КФК и АЛТ, низкий уровень HCO₃⁻ и анионный интервал (метаболический ацидоз)

- **Лечение**

- отмена АРТ
- поддерживающая терапия; затем можно опять назначить АРТ без НИОТ или использовать ABC, 3ТС, FTC, и/или TDF

Наиболее вероятные риски при применении ЛС, действующих на сердечно-сосудистую систему и подходы к их снижению

Показания	МНН	Риски и ПР	Меры предосторожности
I. Антиагреганты и антикоагулянты			
Первичная профилактика ССС осложнений	Препараты ацетилсалициловой кислоты	Риск возникновения кровотечений	Необходимость защиты слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки (ингибция протонной помпы - ИПП, эрадикация <i>Helicobacter pylori</i> , протекция слизистой оболочки посредством синтеза простагландинов)
Вторичная профилактика ССС осложнений	Ацетилсалициловая кислота Клопидогрель Тиклопидин	Риск кровотечений (ЖКТ и внутрибрюшные кровоизлияния)	

Наиболее вероятные риски при применении ЛС, действующих на сердечно-сосудистую систему и подходы к их снижению

Показания	МНН	Риски и ПР	Меры предосторожности
II. ЛС, снижающие уровень холестерина			
Первичная профилактика атеросклероза	Правастатин Ловастатин Розувастатин	Головная боль, тошнота, рвота, метеоризм, диарея, высыпания, миопатии, повышение уровней АЛТ и АСТ	Контроль уровня ферментов до и в процессе лечения, формирование приверженности к лечению (особенно при использовании статинов с другими ЛС, оказывающими гепатотоксическое и аллергическое действие)
Ишемическая болезнь сердца	Правастатин Аторвастатин		
Сосудистые заболевания головного мозга	Аторвастатин и др. статины в комбинации с эзетимибом и препаратами никотиновой кислоты		
Сердечная недостаточность	Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты		

Наиболее вероятные риски при применении ЛС, действующих на сердечно-сосудистую систему и подходы к их снижению

Показания	МНН	Риски и ПР	Меры предосторожности
III. Ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (ИАПФ)			
Сердечная недостаточность	Каптоприл Эналаприл Лизиноприл Рамиприл Транкрил	Серьезные и несерьезные предвиденные ПР (анафилаксия, непродуктивный кашель)	Определение индивидуальной чувствительности, детальный сбор анамнеза, типирование???
Острый инфаркт миокарда	Зофеноприл Лизиноприл Рамиприл		
Хроническая неосложненная ИБС	Рамиприл Периндоприл		
Артериальная гипертензия	ИАПФ не имеют преимуществ по сравнению с другими антигипертензивными ЛС		
Высокий уровень сердечно-сосудистых осложнений	Рамиприл		
Высокое нормальное АД (пред гипертония)	Рамиприл		

Наиболее вероятные риски при применении ЛС, действующих на сердечно-сосудистую систему и подходы к их снижению

Показания	МНН	Риски и ПР	Меры предостор.
IV. Бета-адреноблокаторы			
Острый инфаркт миокарда	Метопролол Пропранолол Тимолол Ацебутолол Карведиол Хуже результаты дают Альпренолол, Атенолол, Окспренолол и Ксамотерол	Серьезные и несерьезные предвиденные ПР (анафилаксия, высыпания, бронхоспазм, брадикардия, депрессия, галлюцинации, отсутствие эффективности)	Определение индивидуальной чувствительности, детальный сбор анамнеза, типирование???
Стабильная стенокардия напряжения	Большинство препаратов БАБ		
Хроническая сердечная недостаточность	Бисопролол Карведиол Метопролола сукцинат; в лиц пожилого и старческого возраста некоторые преимущества имеет Небиволол		
Артериальная гипертензия	Все представители группы БАБ при монотерапии, при применении с диуретиками (преим. тиазидными), антагонистами кальция (преим. амлодипин, верапамил, дилтиазем), ИАПФ (преим. периндоприл), АРА (преим. лазортан)		
Сахарный диабет	БАБ не являются препаратами первой линии, позитивный эффект вместе с Каптоприлом		

Наиболее вероятные риски при применении ЛС, действующих на сердечно-сосудистую систему и подходы к их снижению

Показания	МНН	Риски и ПР	Меры предосторожности
V. Диуретики			
Артериальная гипертония	Назначается с другими антигипертензивными ЛС при недостаточном эффекте, однако наиболее эффективны при изолированной АГ и старческом возрасте пациентов	Серьезные и несерьезные предвиденные ПР (анафилаксия, <u>гиповолемический шок</u> , <u>гипокалиемия</u> , <u>гипонатриемия</u> , <u>гипергликемия</u> , <u>аритмия</u>)	Определение индивидуальной чувствительности, детальный сбор анамнеза, контроль уровня электролитов и профилактические меры по его снижению
Сердечная недостаточность	Являются препаратами первой линии, эффективна комбинация спиронолактона с ИАПФ и другими диуретиками		
Вторичная профилактика инсульта	В фармакотерапии считается эффективной комбинация периндоприла и индопамида		

Наиболее вероятные риски при применении ЛС, действующих на сердечно-сосудистую систему и подходы к их снижению

Показания	МНН	Риски и ПР	Меры предосторожности
VI. Антагонисты кальция			
Острый инфаркт миокарда	Дилпиазем Верапамил	Серьезные и несерьезные предвиденные ПР (анафилаксия, изменения АД, периферические отеки)	Определение индивидуальной чувствительности, детальный сбор анамнеза, контроль уровня АД, диуреза, формирование приверженности к лечению
Стабильная стенокардия напряжения	Все представители группы		
Хроническая сердечная недостаточность	Амлодипин		
Артериальная гипертония	Все представители группы		
VIII. Нитраты			
	Все представители группы	Серьезные и несерьезные предвиденные ПР (головная боль, снижение АД)	Формирование приверженности к лечению, контроль уровня АД
IX. Препараты метаболического действия			
	Триметазидин, Тиотриазолин, Кверцинтин	Серьезные и несерьезные предвиденные ПР (анафилаксия)	Определение индивидуальной чувствительности, детальный сбор анамнеза

Некоторые понятия

- Что такое риск?
 - вероятность возникновения последствия чего-то
 - термин «риск» обычно, но не всегда, указывает на негативное явление. В случае ЛС, понятие «риск» касается побочных реакций. В отличие от «ущерба», понятие «риск» не говорит о серьезности явления. С риском нужно определять временной интервал.
- Какими рисками нужно управлять?
 - «важными» = которые могут повлиять на баланс польза/риск ЛС или иметь последствия для здоровья населения
 - идентифицированный риск («мы знаем») = неблагоприятный исход для которого существуют адекватные доказательства ассоциации с определенным ЛС
 - потенциальный риск (есть сигнал, но мы не уверены) = неблагоприятный исход для которого существует подозрение связи его с определенным ЛС, но четкая ассоциация не была пока подтверждена
- Недостающие/отсутствующие данные («мы не знаем/ мы не имеем или имеем недостаточно данных»)

Необходимость управления рисками

- Если не управлять рисками ЛС это приведет к кризису, который
 - **для населения**
 - отразится на здоровье всего населения или отдельных его популяций/представителей
 - **для регуляторного органа**
 - «потеря лица», ответственность
 - **для компаний**
 - ответственность и финансовые потери
 - снижение продаж, сокращение работников, снижение конкурентоспособности
 - недоверие у населения к фарминдустрии
- Управление рисками становится единственным способом решения проблемы после идентификации потенциально опасного риска:
 - Акомплия - риск суицидов
 - Тамифлю - риск суицидов у подростков
 - Селлсепт - риск аномалий развития у плода
 - Мультак – риск тяжелой гепатотоксичности, ведущей к пересадке печени

Система управления рисками

это совокупность действий по фармаконадзору и мероприятий, направленных на определение, характеристику, профилактику или минимизацию риска в отношении ЛС, включая оценку этих действий/мероприятий

Источник: VOLUME 9A.

*Of The Rules Governing Medicinal Products
in the European Union. Guidelines*

on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use

Цель системы управления рисками и способы ее достижения

Цель:

гарантировать, что польза определенного ЛС (или серии ЛС) превышает риски, согласно самой высокой границе для отдельных пациентов и для целевой популяции в целом

Способы ее достижения:

- путем повышения пользы ЛС;
- путем снижения рисков ЛС

Выводы

- Управление риском не означает его «искоренение»
- Во многих случаях нельзя получить пользу от применения препарата без какого-то приемлемого риска
- ЛС считается безопасным если оно имеет «приемлемые» риски, подтвержденную пользу от применения и существует альтернативное лечение

Спасибо за внимание!

