

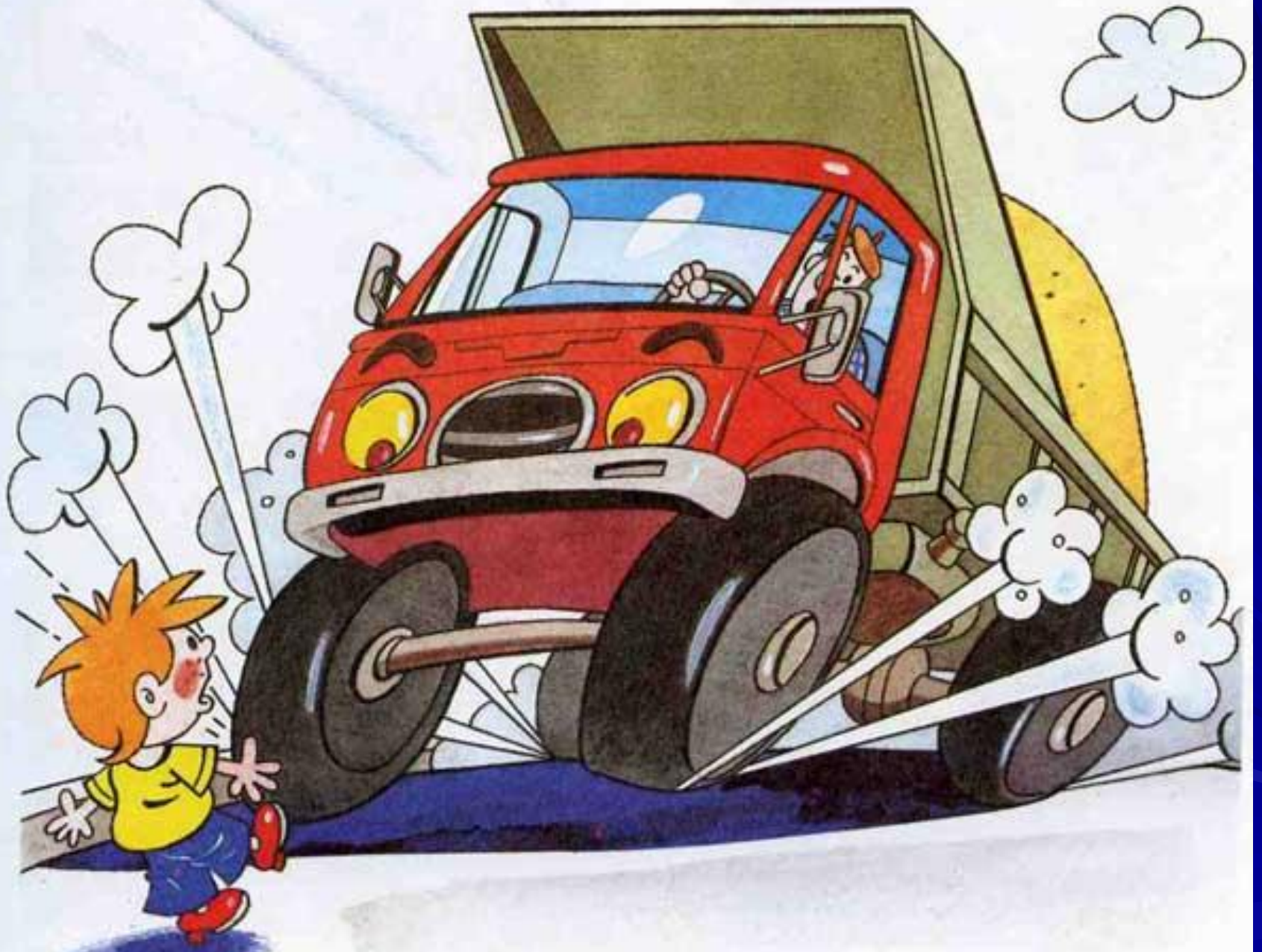
Роль факторов риска в возникновении побочных реакций и пути их минимизации

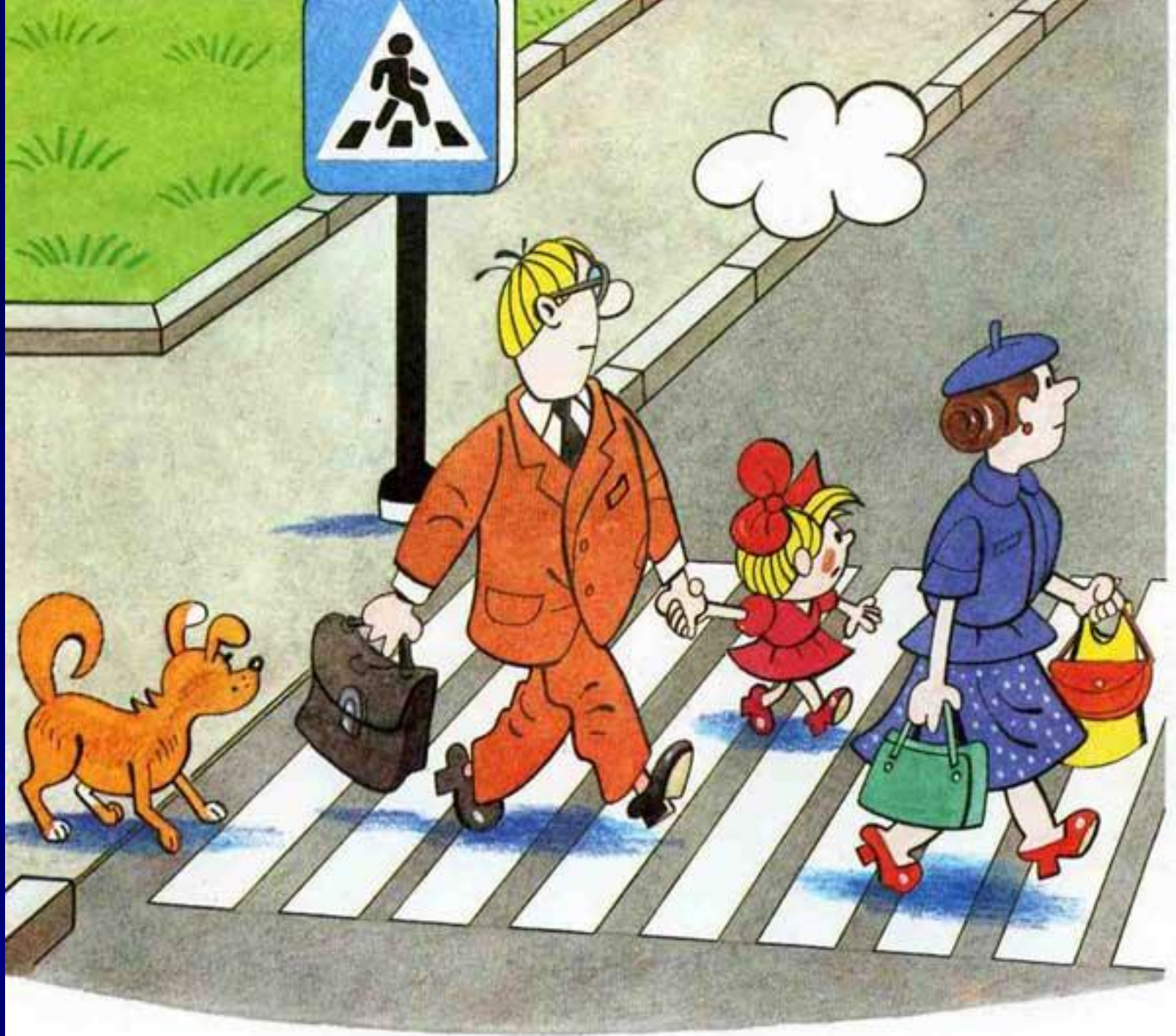
Е.В.Матвеева, А.Б.Зименковский, И.А.Логвина, В.П. Яйченя, Т.Б.
Ривак, К.И.Макух

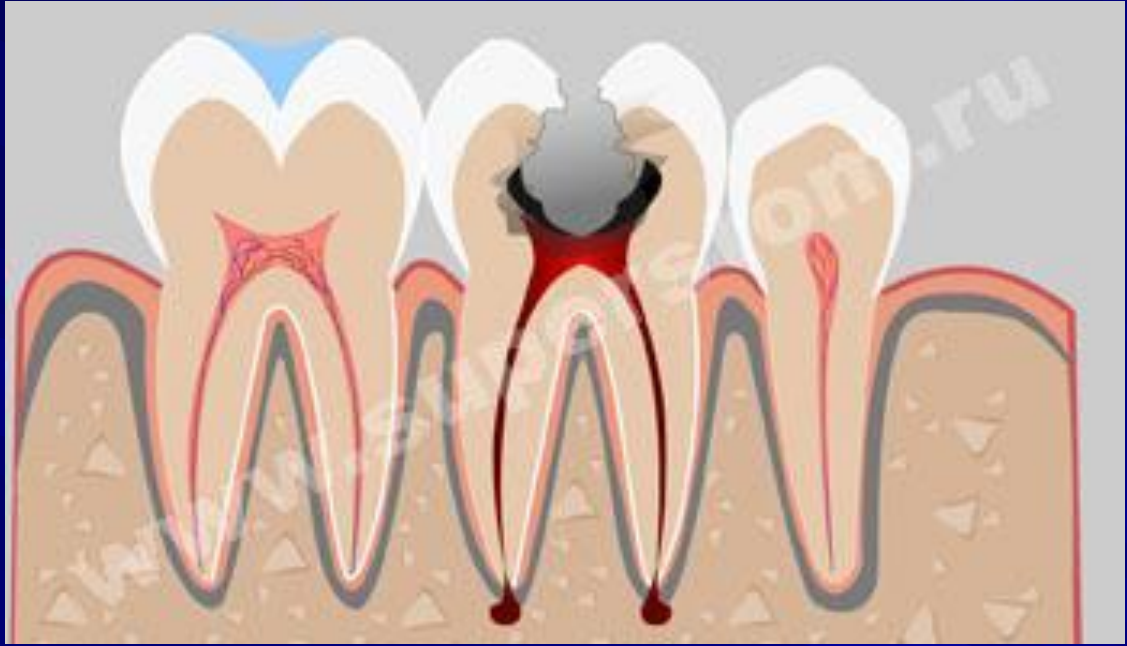
ГП «Государственный экспертный центр МЗ Украины»
Львовский национальный медицинский университет им. Д.Галицкого

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

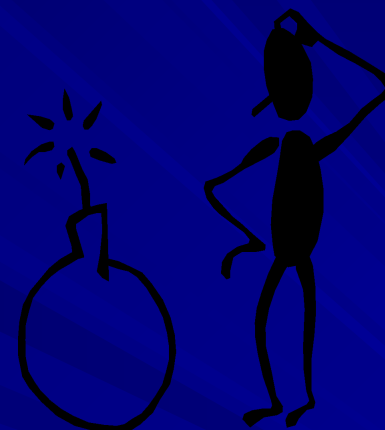
✓ Аллергологический статус

✓ 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

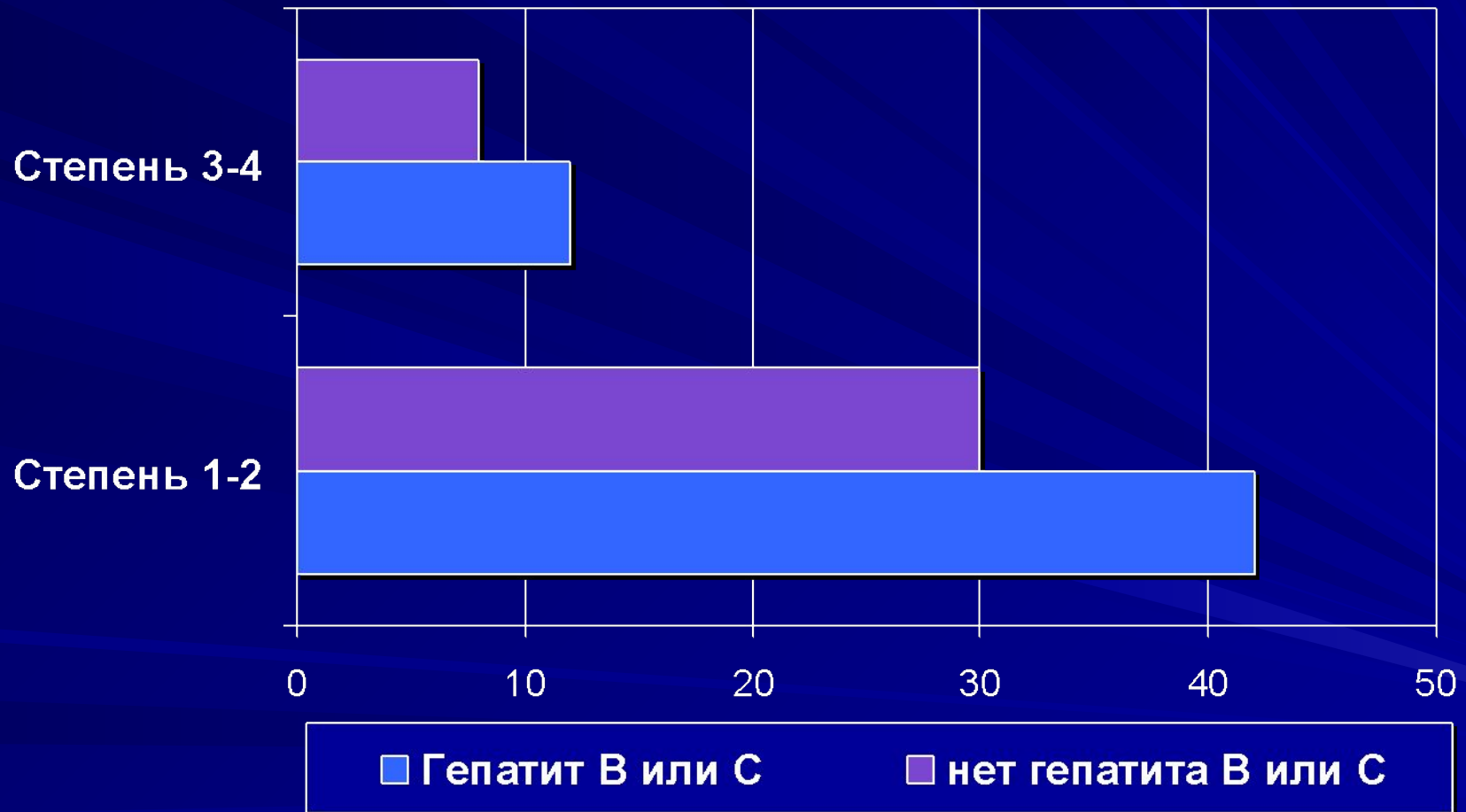
Факторы риска:

- 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)

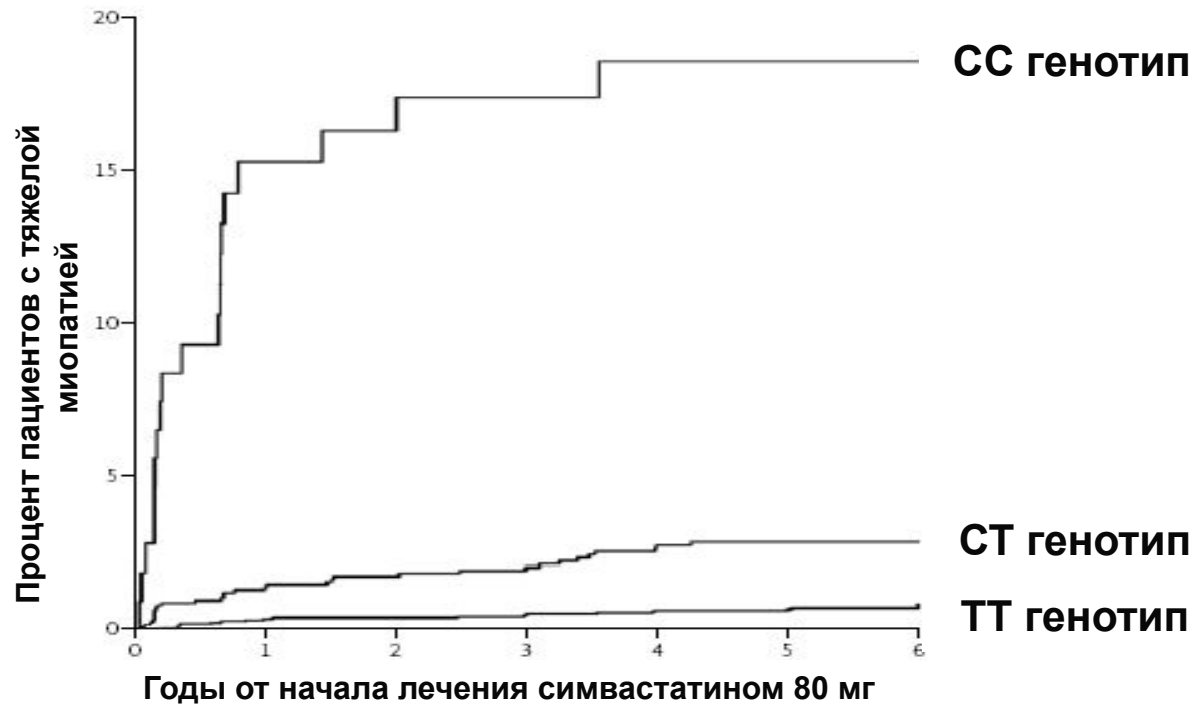
Реакции гиперчувствительности (РГЧ) при применении абакавира

!!! - 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



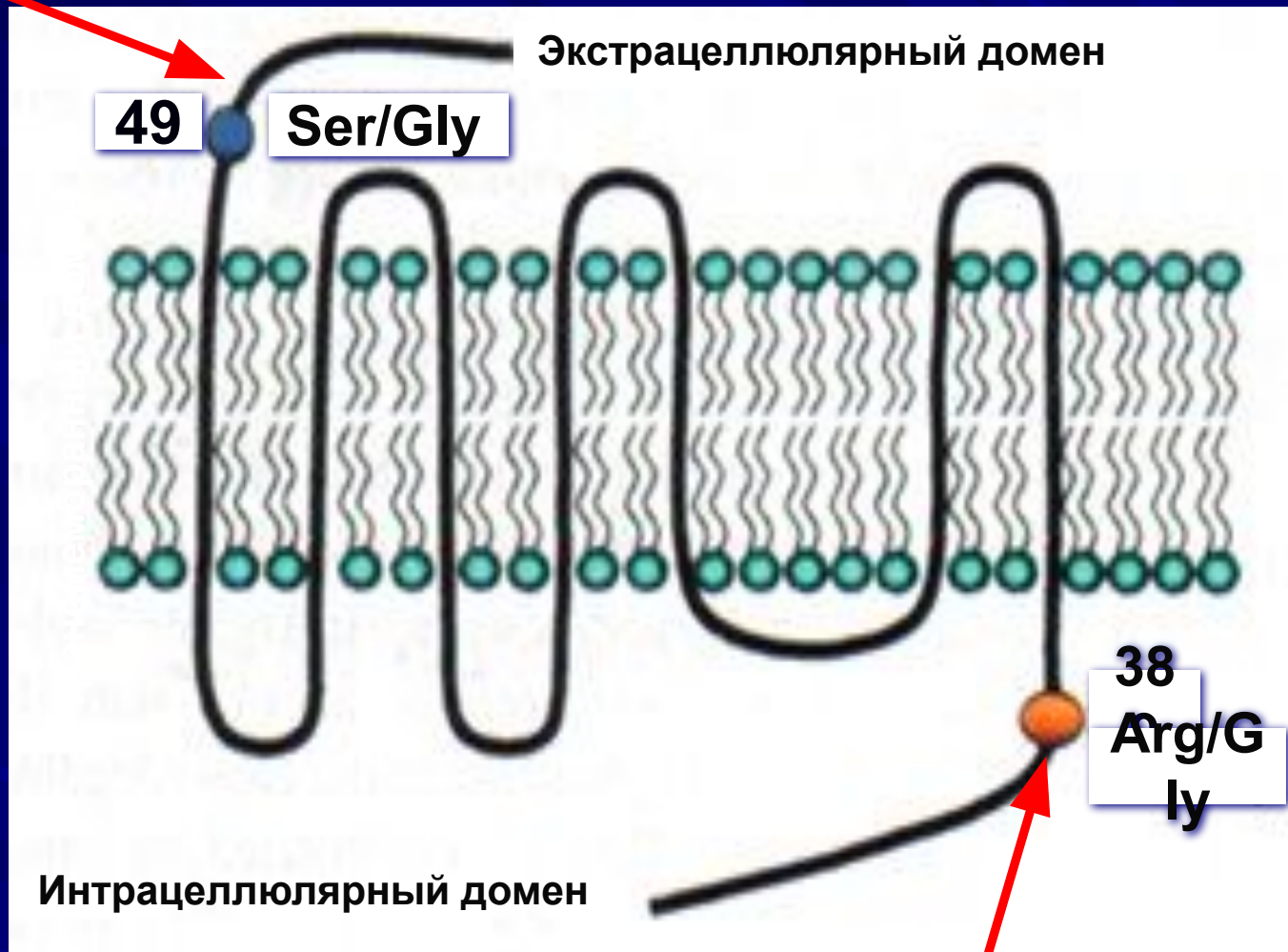
Cumulative No. and Percentages with Myopathy

| Genotype | Population Frequency | Year 1 | | | | Year 5 | | | |
|---------------|----------------------|--------------------------|-------|--------------------------|------------|--------------------------|-------|--------------------------|------------|
| | | Attributable to genotype | | 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 |

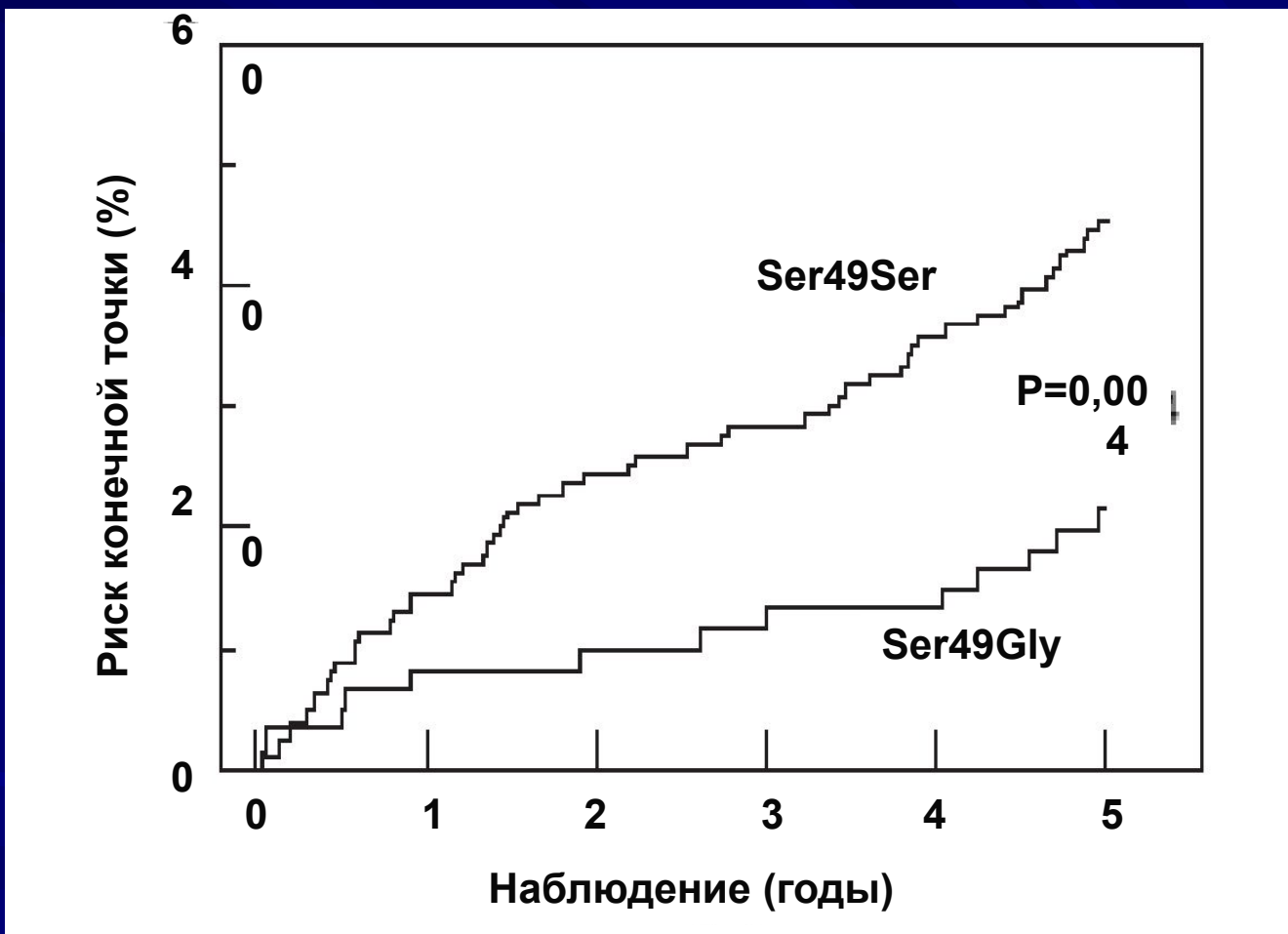
Figure 3. Estimated Cumulative Risk of Myopathy Associated with Taking 80 mg of Simvastatin Daily, According to SLCO1B1 rs4149056 Genotype.

Полиморфизм β_1 - адренорецептора

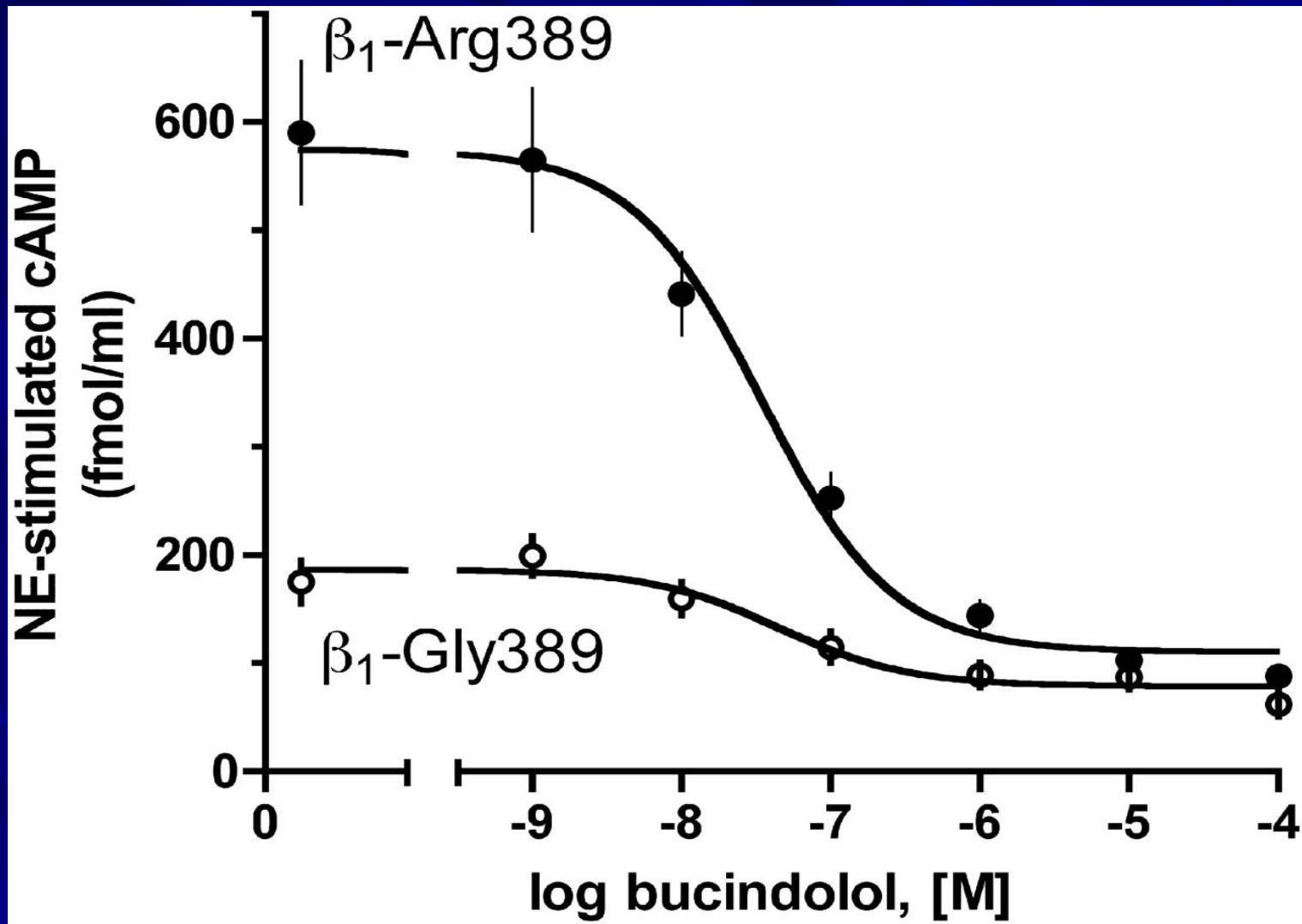
145A>G → 49Ser>Gly $q=0,22$



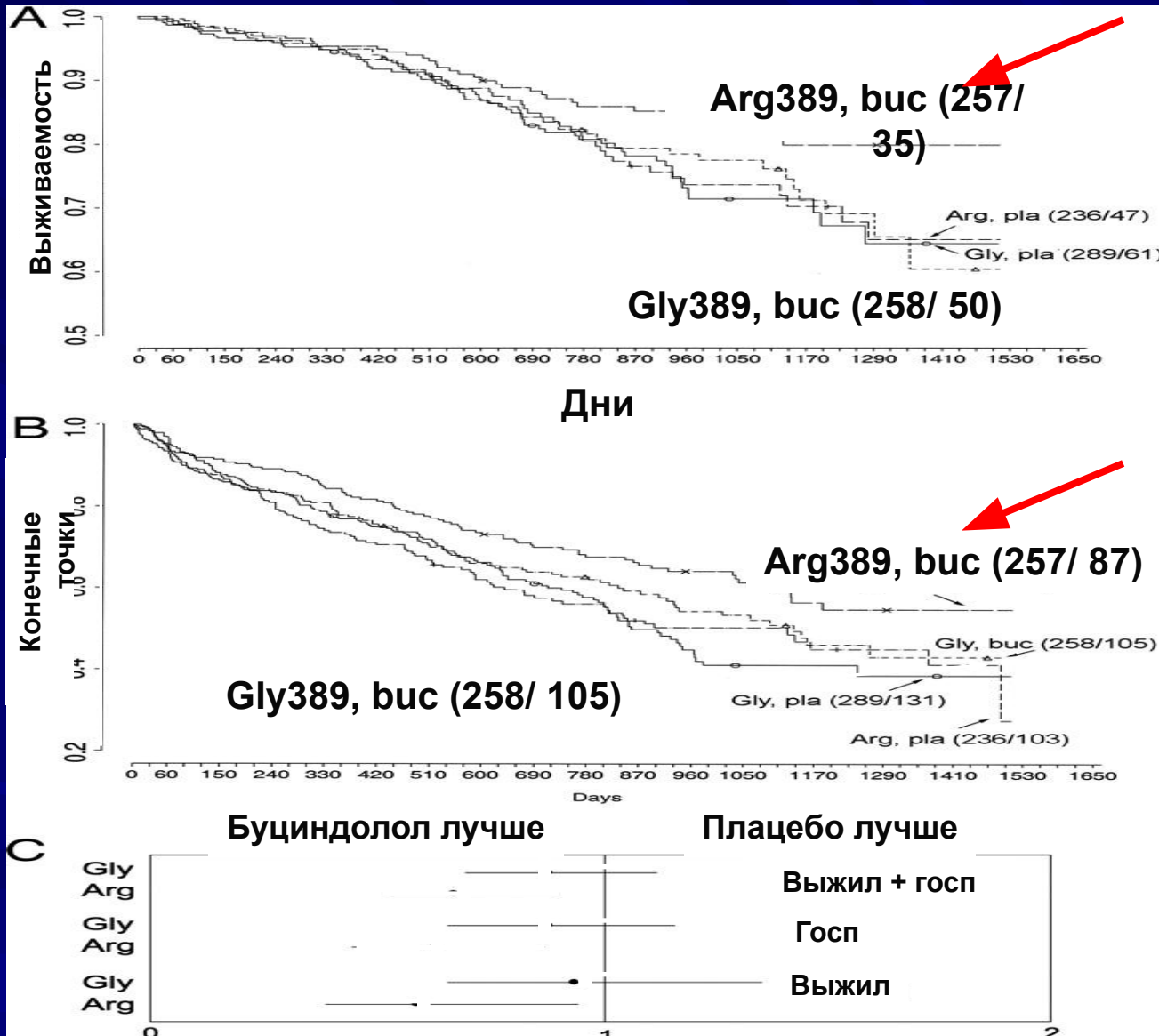
5-летние исходы (смерть или трансплантация сердца) у пациентов с СН с различным полиморфизмом β_1 -адренорецепторов



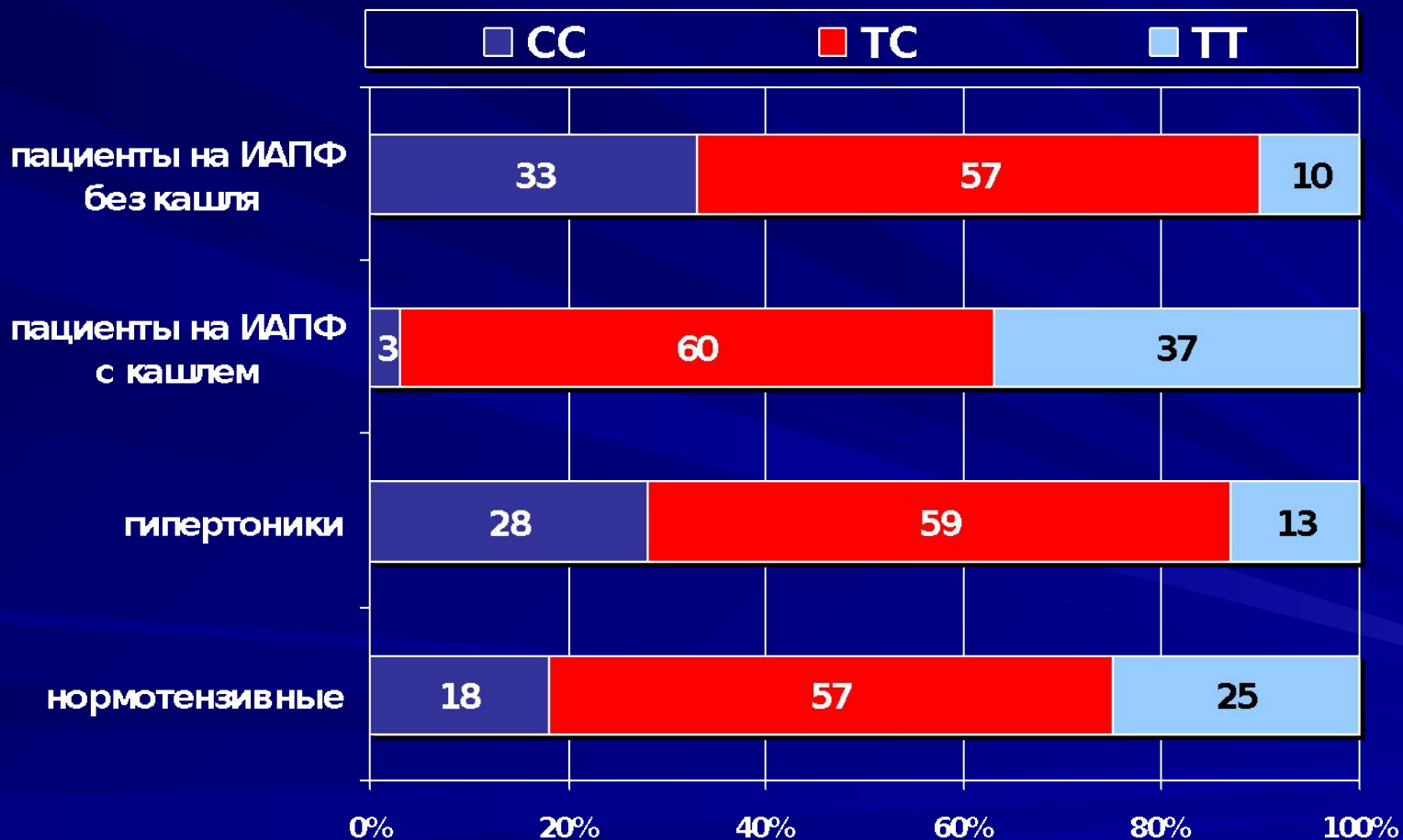
Буциндолол эффективно ингибирует активированный β_1 -Arg-389 рецептор (фибробласты китайских хомячков)



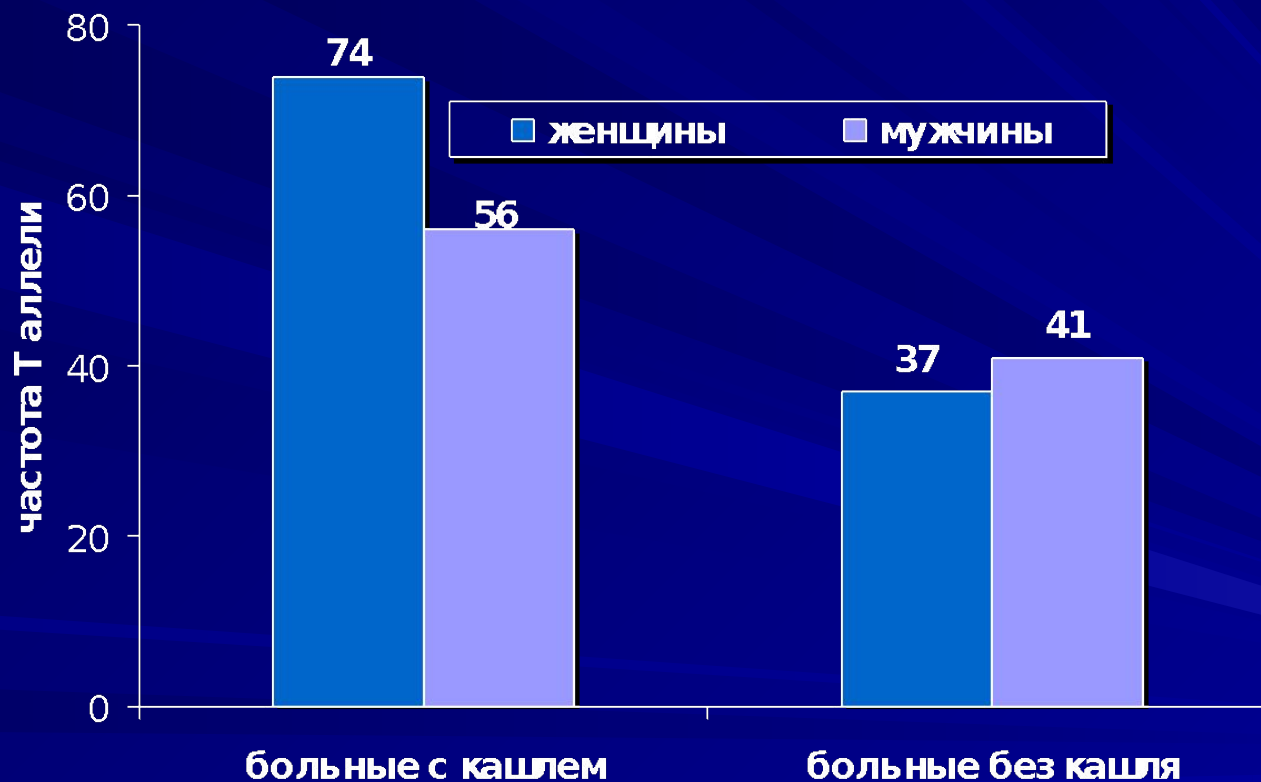
BEST: Влияние лечения на конечные точки в плацебо-контролируемом исследовании буциндола в зависимости от генотипа $\beta 1$ -АР (анализ Карлан–Meier)



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)



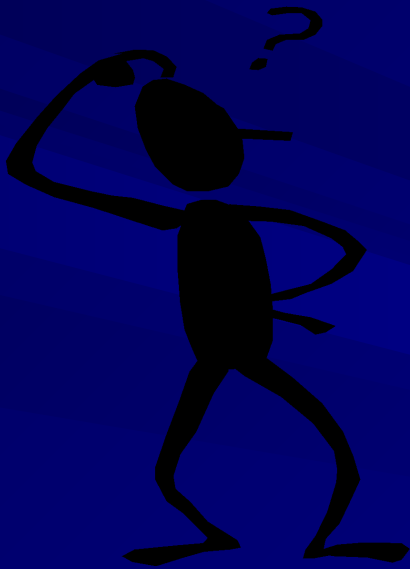
**Частота T аллели у больных с кашлем – 67%, без кашля – 38%.
Эта тенденция более выражена у женщин
(Mukaе S. et al., 2000)**



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 поставлені у 2,7% зарп-повідомлень (БП), які надійшли у 2010 р. (усього – 7 347 БП) до Управління післяреєстраційного нагляду Цесстру. Із них у 10% випадків сяє недокладна інформація щодо призначення лікування ІП.

| 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



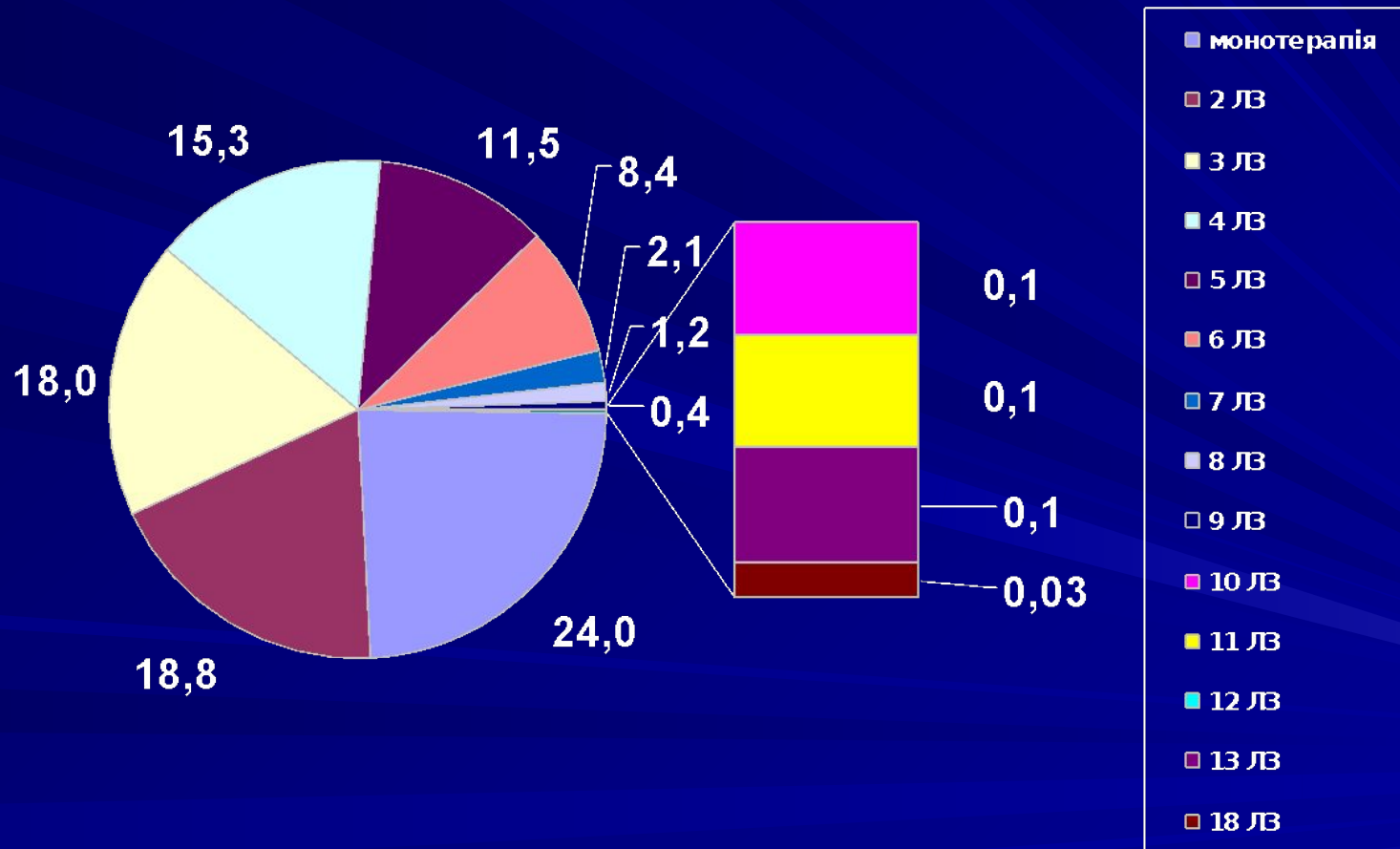
- ✓ Физико-химические свойства ЛС
- ✓ Фармакокинетические характеристики ЛС
 - эксципиенты (индифферентная составная часть ЛС)
 - биодоступность ЛС
- ✓ Доза
- ✓ Способ введения
- ✓ Кратность применения
- ✓ Длительность применения
- ✓ Параллельное назначение нескольких ЛС

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





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

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, одышка, 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

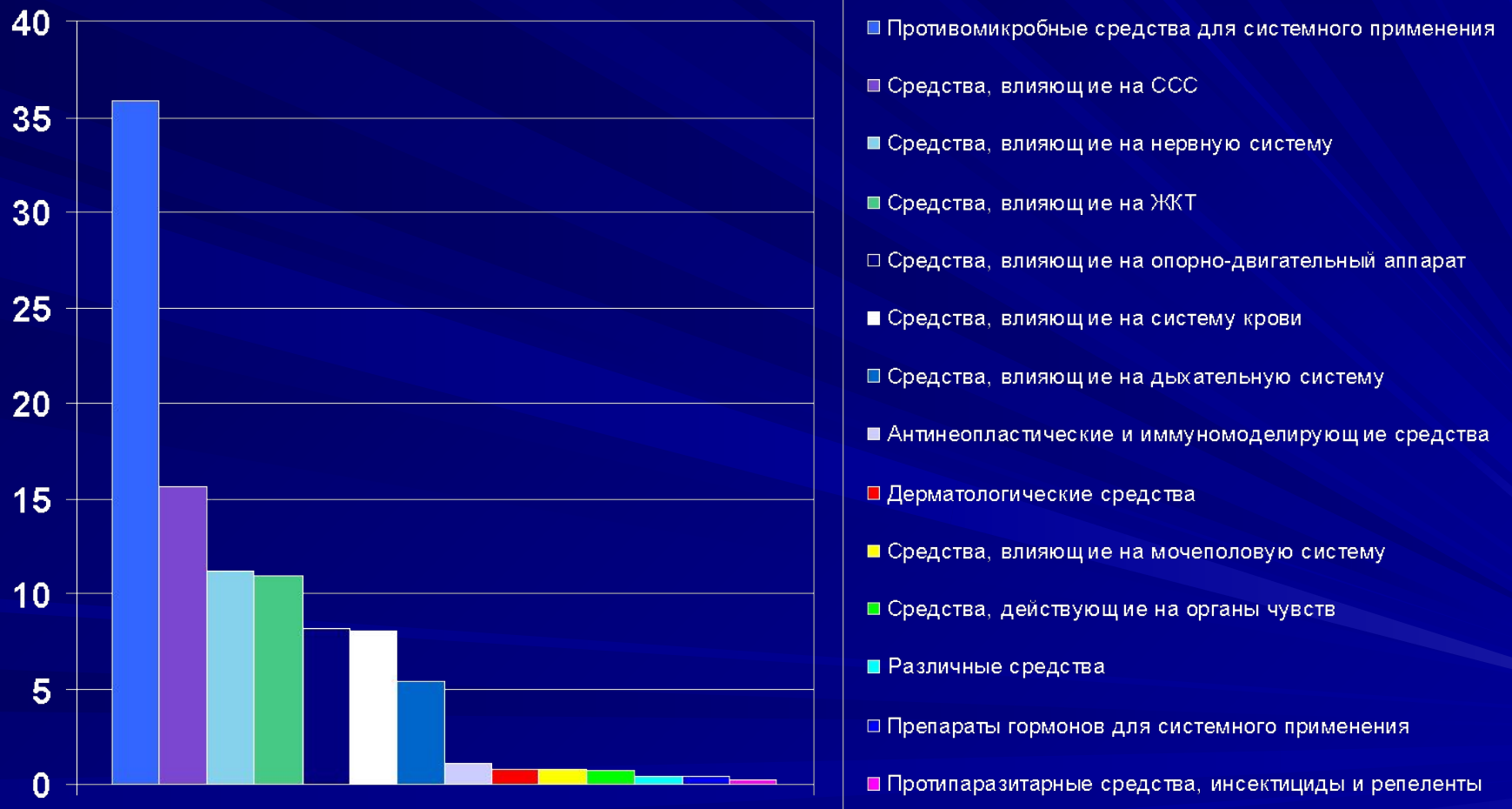
-  *Повышение активности печеночных трансаминаз*
-  Тошнота, рвота
-  *Мышечные боли, миопатия, явления рабдомиолиза*
-  Аллергические/анафилактические реакции разной степени выраженности и тяжести

*(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, ЗТС 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, ЗТС, 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 (ингибиция 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 внутрибрюшинные 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>гиповолеми-ческий шок</u> , <u>гипокалиемиа</u> , <u>гипонатриемиа</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!

