

Нежелательные побочные реакции на лекарственные средства

составитель:

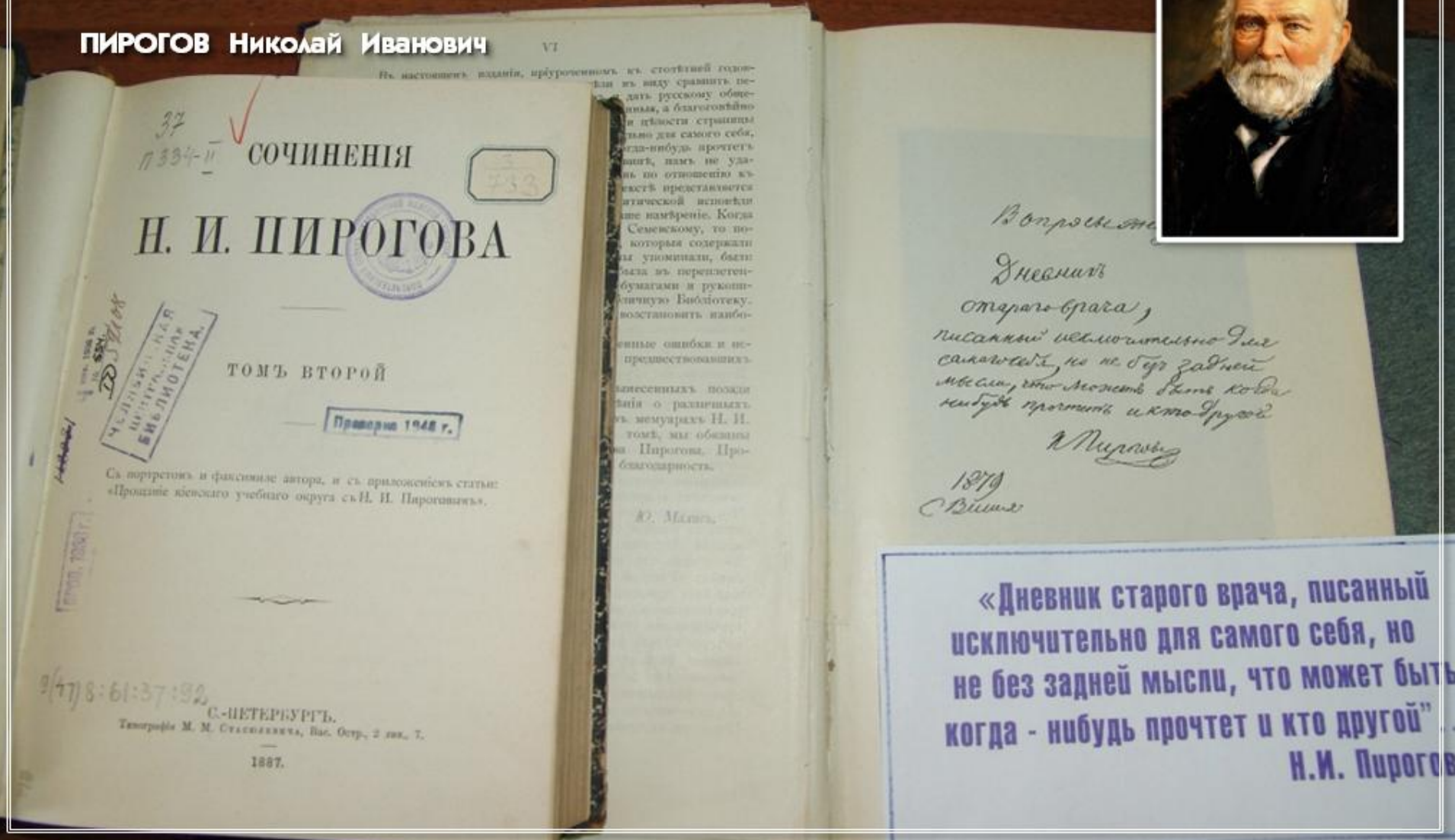
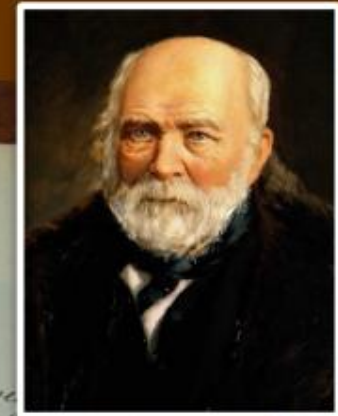
д.м.н., доцент

С.В. Дьяченко

Хабаровск, 2016

**Я считаю священной обязанностью
немедленно обнародовать свои ошибки и их последствия
для предупреждения и назидания другим,
ещё менее опытным, от подобных заблуждений**

ПИРОГОВ Николай Иванович



32
П 334-11 ✓
СОЧИНЕНИЯ
Н. И. ПИРОГОВА

ТОМЪ ВТОРОЙ

Проверено 1948 г.

Съ портретомъ и факсимиле автора, и съ приложеніемъ статьи:
«Прозисіе мѣскаго учебнаго округа съ Н. И. Пироговичемъ».

С.-ПЕТЕРБУРГЪ.
Типографія М. М. Стасюлевича, Вас. Остр., 2 лок., 7.

1887.

Вопросы
Дневникъ
старого врача,
писанный исключительно для
самого себя, но не без задней
мысли, что может быть когда
нибудь прочтет и кто другой
Н. Пирогов
1879
С. Вильямс

**«Дневник старого врача, писанный
исключительно для самого себя, но
не без задней мысли, что может быть
когда - нибудь прочтет и кто другой»
Н.И. Пирогов**

Нежелательные побочные реакции

Современная фармакотерапия:

- ∅ высокоактивная («агрессивная», но много ОТС)
- ∅ рыночная (доходность аптек, промоушн, закупки, др.)
- ∅ обезличенная (официальная, «перегрузка» MR)
- ∅ комбинированная (поли -терапия, -прагмазия)
- ∅ сопровождается высоким риском НПР.

Поэтому - закономерно растет интерес к вопросам безопасности.



ГОСУДАРСТВЕННОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ

∅ 26 октября 2007 г. Росздравнадзор создал **Федеральный Центр мониторинга безопасности ЛС (ФЦМБЛС) на базе ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»**

∅ Федеральному Центру делегированы полномочия **по проведению мониторинга безопасности препаратов и экспертной оценки фактов и обстоятельств, угрожающих жизни и здоровью людей.**

Нежелательные побочные реакции

∅ По официальной статистике частота развития НПР в амбулаторной практике составляет от 2 до 5 % больных.



Кальциноз кожи

Нежелательные побочные реакции

∅ Больные, поступающие в стационары в связи с возникновением НПР, составляют от 2,5 % до 28 % от общего числа госпитализированных пациентов.



Крапивница

Нежелательные побочные реакции

- ∅ В среднем частота развития НПР возникает у 10-20 % госпитализированных больных, а в развивающихся странах до 30-40 %.



Токсический
эпидермальный
некролизис



Латексная аллергия

Госпитализация от НПР

- ∅ В США в среднем госпитализируется в связи с развитием НПР от 3,5 до 8,8 млн. пациентов ежегодно;
- ∅ в Германии 5,8% от всех госпитализированных;
- ∅ во Франции 10 % от всех госпитализированных;
- ∅ в Австралии 16,6% от всех госпитализированных.



Смертность

- ∅ **В США** летальные осложнения имели место у **0,32 %** всех госпитализированных больных;
- ∅ **Во Франции** **1,4 %** всех госпитализированных больных;
- ∅ **В Австралии** **4,9 %** всех госпитализированных больных.

Ø Затраты, связанные с побочными реакциями, составляют в разных странах от **5,5 до 17%** общего бюджета больниц.

**Экономические затраты, связанные с
лекарственными осложнениями, составляют в
США около 76,6 млрд. долл. в год, и представлены:**

ü 61 % затратами на госпитализацию;

ü 8% - стоимость посещений врачей;

**ü 3 % - стоимость обращения в отделения
СМП;**

ü 2 % - стоимость дополнительного лечения.

Удлинение сроков госпитализации в зависимости от вида НПР.

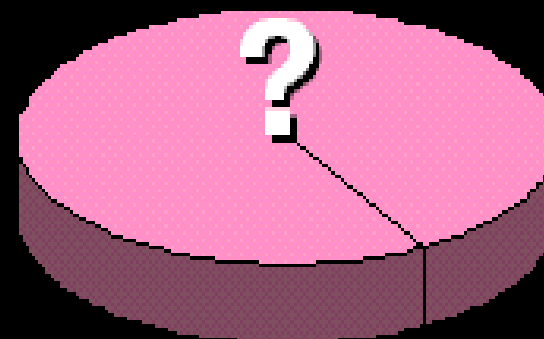
№	Побочная реакция	Среднее удлинение сроков госпитализации (сут.)
1.	Сердечные аритмии	3,93
2.	Диарея	4,4
3.	Кровотечение	4,89
4.	Лихорадка	5,49
5.	Тошнота / рвота	1,37
6.	Почечная недостаточность	4,54
7.	Спутанность сознания	2,50
8.	Кожные сыпи	1,37
9.	Зуд	0,72
10	Гипотония	2,94

КТО ПРИСЫЛАЕТ СООБЩЕНИЯ О НЛР

США



Россия



Причины отсутствия сообщений о НПР на ЛС

- из-за возможных этических проблем;
- из-за боязни понести наказание за развитие осложнения фармакотерапии;
- в не которых случаях врачи не осознавали серьезность проблемы безопасности фармакотерапии;
- отсутствие необходимой информации о порядке регистрации побочных реакции.

**Селективные ЦОГ-2 ингибиторы:
кардио/цереброваскулярные побочные реакции в Канаде
(до октября 2001 г.)**

	Целекоксиб	Рофекоксиб	Мелоксикам
Выпуск на рынок в Канаде	19 апреля, 1999 г.	8 ноября, 1999 г.	26 сентября, 2000 г.
Общее количество побочных реакций	528	348	28
Подозреваемые кардио/цереброваскулярные реакции	70	68	2

Эффект всего класса или отдельного препарата?

- Ø Признаки повышенного тромботического риска были обнаружены у следующих коксибов: Vioxx, Arcoxia, Vextra, Dynastat, Prexige
- Ø Pfizer придерживается той позиции , что речь идет о гипертонических отеках, связанных с лечением
- Ø Этот вопрос остается открытым, однако:
 - EMEA подчеркивает , что КВ риск присущ всем коксибам: Pfizer's Celebrex (celecoxib), Dynastat (parecoxib) и Vextra (valdecoxib) и Merck Vioxx (rofecoxib) и Arcoxia (etoricoxib).
 - FDA заявила, что потребует дополнительных данных по КВ безопасности для всех коксибов.

Публикации в журнале Lancet 2004 г

- Ø **Richard Horton** в статье “ **Vioxx, the implosion of Merck and aftershocks at the FDA**” - делает заключение, что в ситуации с Виоксом
- Ø **«Merck и FDA действовали из соображений безжалостной, близорукой и безответственной корысти»** и считает, что Виокс должен был быть изъят с рынка еще 4 года назад, в 2000 г!

Lancet, 2004, November 5

24 Ноября 2004 – Pfizer временно приостанавливает продажи Целебрекса в Турции

- ∅ Компания Pfizer была вынуждена временно приостановить продажу Целебрекса в Турции в связи с требованиями регуляторных органов и правительства Турции внести в Инструкцию четкие данные по кардиоваскулярной безопасности**
- ∅ Представитель компании признал при этом, что другой представитель ЦОГ-2, ВЕХТРА, имеет риск увеличения сердечных катастроф при кардиохирургических операциях (coronary artery bypass patients), однако в Турции препарат Vextra не продается**

Associated press, 11.24 2004

Pfizer Temporarily Halts Celebrex Sales in Turkey

17 Декабря 2004 – Целебрекс: возрастание риска
кардиоваскулярных событий при проведении
длительного клинического исследования

- Ø Первое сообщение о возрастании риска развития КВ событий при длительном приеме Целебрекса по сравнению с плацебо в исследовании APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) – вовлечено 2400 пациентов, длительность терапии 33 месяца;
- Ø В APC исследовании пациенты принимали 400 или 800 мг – обнаружено увеличение риска КВ событий по сравнению с группой плацебо: в группе принимающих Ц 400мг 2 раза в день – в 3,4 раза, а в группе 200мг 2 раза в день – в 2,5 раза по сравнению с плацебо;
- Ø FDA рекомендовала врачам рассмотреть альтернативные Целебрексу пути лечения, в частности, переключение пациентов на неселективные НПВП .

Dec 17, 2004

Pfizer Press Release, New York,

Reuters Report, Washington, Dec 19, 2004



109147 Москва,
ул. Таганская, д.21
Тел.: (095) 258-55-35
Факс: (095) 258-55-38

Pfizer International LLC
Московское представительство

Уважаемый коллега!

Сотрудники компании «Пфайзер» понимают, что Вы и Ваши пациенты в настоящее время, возможно, знакомитесь с современными возможностями лечения артрита и болевого синдрома. Мы считаем своей первейшей обязанностью предоставление Вам новейшей информации для оказания помощи в принятии наилучшего информированного решения на благо Ваших больных.

Целебрекс применяется для лечения болевого синдрома различной этиологии, в том числе при остеоартрозе, ревматоидном артрите, боли в спине, костно-мышечных и послеоперационных болях, а также для лечения первичной дисменореи.

16 декабря 2004 г. компания «Пфайзер» получила новую информацию по сердечно-сосудистой безопасности ингибитора ЦОГ-2 Целебрекса (целекоксиба). Эта новая информация основывается на анализе двух длительных исследований по профилактике рака.

❌ По мнению NCI, полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов, принимавших Целебрекс в дозе 400 мг в сутки, риск крупного фатального или не фатального сердечно-сосудистого события (инсульта, инфаркта миокарда или летального исхода) возрастал примерно в 2.5 раза, а у пациентов, принимавших препарат в дозе 800 мг в сутки, - в 3.4 раза, по сравнению с таковым на фоне приема плацебо.

**Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ
"Об обращении лекарственных средств"**

(с изменениями от 27 июля 2010 г.)

Принят Государственной Думой 24 марта 2010 года

Одобен Советом Федерации 31 марта 2010 года

***Глава 2. Полномочия федеральных органов
исполнительной власти, органов
исполнительной власти субъектов Российской
Федерации при обращении лекарственных
средств***

**Статья 5. Полномочия федеральных органов
исполнительной власти при обращении
лекарственных средств**

**∅ К полномочиям федеральных органов
исполнительной власти при обращении
лекарственных средств относятся:**

**∅ 14) мониторинг безопасности лекарственных
препаратов.**

ФЗ от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств" (с изменениями от 27 июля 2010 г.)

Принят Государственной Думой 24 марта 2010 года

Одобен Советом Федерации 31 марта 2010 года

Глава 13. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации

Статья 64. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов

- ∅ **1. Лекарственные препараты, находящиеся в обращении на территории Российской Федерации, подлежат мониторингу безопасности в целях выявления возможных негативных последствий их применения, предупреждения пациентов и их защиты от применения таких препаратов.**
- ∅ **2. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов осуществляется уполномоченным федеральным органом исполнительной власти на всех этапах их обращения на территории Российской Федерации.**
- ∅ **3. Субъекты обращения лекарственных средств обязаны сообщать в установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти порядке обо всех случаях побочных действий, не указанных в инструкции по применению лекарственного препарата, о серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об особенностях взаимодействия лекарственных препаратов с другими лекарственными препаратами, которые были выявлены при проведении клинических исследований и применении лекарственных препаратов.**

**ФЗ от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств"
(с изменениями от 27 июля 2010 г.)**

Принят Государственной Думой 24 марта 2010 года

Одобен Советом Федерации 31 марта 2010 года

Глава 13. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации

- Ø Статья 64. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов**
- Ø 4. За несообщение или сокрытие сведений, предусмотренных частью 3 настоящей статьи, лица, которым они стали известны по роду их профессиональной деятельности, несут ответственность в соответствии с законодательством Российской Федерации.**
- Ø 5. Порядок осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов, в том числе представления информации об этом, устанавливается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.**

Нормативная база

- ❌ Приказа Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 26.08.2010 N2 757н «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения».
- ❌ Письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 15 августа 2008 г. N 01И-518/08 «О неблагоприятных побочных реакциях лекарственных средств»
- ❌ Письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 11.04.2012 г. N 04И-266/12 "О срочном представлении сведений о летальных нежелательных реакциях».
- ❌ Методические рекомендации «По осуществлению государственной функции по мониторингу безопасности лекарственных препаратов» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 16.01.2012 г. N 04И-11/12.
- ❌ Методические рекомендации «Организация службы мониторинга безопасности лекарственных средств (фармаконадзора) в компаниях производителях лекарственных средств или держателях регистрационных удостоверений» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 25 октября 2008 г.)
- ❌ Письма управления здравоохранения администрации г. Хабаровска от 02.05.2012 №2912 «О срочном представлении сведений о летальных нежелательных реакциях на лекарственные препараты».

В соответствии с N 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств» выделяется следующая классификация, определяющая сроки подачи извещения:

- ❌ 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;
- ❌ 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 инструкции по его применению;

**По определению ВОЗ
нежелательная побочная реакция
(НПР) -**

∅ любая непреднамеренная и вредная для организма реакция, которая возникает при использовании препарата в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики

- ü Побочные явления - любые неблагоприятные с медицинской точки зрения проявления, которые возникают во время лечения препаратом, но которые не обязательно имеют причинно-следственную связь с этим лечением.
- ü Возможно, что неблагоприятные проявления совпадают по времени с приемом препарата.

В соответствии с проектом ВОЗ «Организация и развития систем мониторинга лекарственных средств в новых независимых государствах Восточной Европы» выделяют деление всех нежелательных побочных реакций на 4 класса согласно клиническим проявлениям и частоте возникновения.

Класс	Характеристика	Соответствие патогенетическому виду ПД
А	<ul style="list-style-type: none"> - относительно часты (обычно более 1 на 100); - дозозависимы (с увеличением дозы увеличивается частота и тяжесть ПД); - связь со временем приема ЛС обычно прослеживается; - обычно специфичны; - могут изучаться экспериментальным и клиническим методами; - предсказуемы. 	Фармакодинамические ПД
В	<ul style="list-style-type: none"> - относительно редки (обычно менее 1 на 1000); - связь со временем приема ЛС обычно прослеживается; - часто имеют место предрасполагающие факторы; - низкая базовая (спонтанная) частота; - обычно специфичны; - часто являются тяжелыми ПД. 	Иммунные и аллергические ПД; фармакогенетические ПД
С	<ul style="list-style-type: none"> - относительно редки; - возникают после длительного приема препарата; - не всегда ясно определяется интервал между началом лечения и развитием ПД; - низкая базовая (спонтанная) частота; - обычно специфичны; - часто являются тяжелыми и малообратимыми ПД; - трудны для диагностики. 	Лекарственная устойчивость и толерантность; лекарственная зависимость (синдром абстиненции); синдром отмены; токсические ПД
Д	<ul style="list-style-type: none"> - относительно редки; - развиваются отсроченно (через месяцы, годы); - часто являются тяжелыми и малообратимыми ПД; - крайне трудны для диагностики; - требуют особых методов выявления. 	Особые виды токсичности (мутагенность, онкогенность, эмбриотоксичность, тератогенность)

Рекомендуемые методы выявления НПР

Частота НПР, %	> 10	1-10	0,1-1	0,02-0,1	0,01-0,02	0,002- 0,01	< 0,002
КИ	++	++	-	-	-	-	-
Метод стимулированных сообщений (при лонче)	-	-	-	-	-	-	-
Метод спонтанных сообщений (локально)	-	+	++	++	++	++	+
Спонтанные сообщения уровня ВОЗ (72 страны)	-	-	+	++	++	++	++
Интенсивное мониторирование в стационаре	-	-	++	++	+	-	-
Мониторинг выписываемых рецептов	-	+	++	++	+	-	-
Метод учета медицинских записей о больном	-	-	++	++	+	+	-
Наблюдение типа «случай-контроль»	-	-	+	++	++	-	-

- метод не применяется или малоэффективен; + - метод может быть полезен; ++ - метод очень подходит

1-й метод: МЕТОД СТИМУЛИРОВАННЫХ СООБЩЕНИЙ

Может использоваться сразу после «ланча» ЛС, обычно - непродолжительно.

Принцип метода: акцентирование цели первых визитов МП на мониторинг безопасности (врачами, провизорами и пациентами - в зависимости от ЛП).

ДОСТОИНСТВА

- ∅ Простота.
- ∅ Позволяет быстро выявлять редкие и новые НПР.
- ∅ Охватывает большое число больных и ЛП.
- ∅ Охватывает амбулаторных и стационарных больных.
- ∅ Позволяет определять истинную частоту возникновения НПР

НЕДОСТАТКИ

- ∅ Не эффективен в выявлении отсроченных НПР
- ∅ Затруднена интерпретация полученных данных из-за не всегда полных и точных сведений в сообщениях.

Редко используется на практике в России – акцентирование цели визитов МП обычно направлено на продажу.

2. Активное* мониторингирование НПР в условиях стационара, или при регулярных визитах пациента в ЛПУ

Ø **Принцип метода:** в 1 или в нескольких стационарах учитывают ВСЮ необходимую информацию (медицинскую и демографическую), от ВСЕХ пациентов. Учет ВСЕХ назначаемых ЛП, и ВСЕХ подозреваемых НПР.

Ø **Возможности метода:** позволяет определить истинную частоту НПР (она обычно оказывается выше, чем это предполагалось ранее), и взаимодействия ЛП.

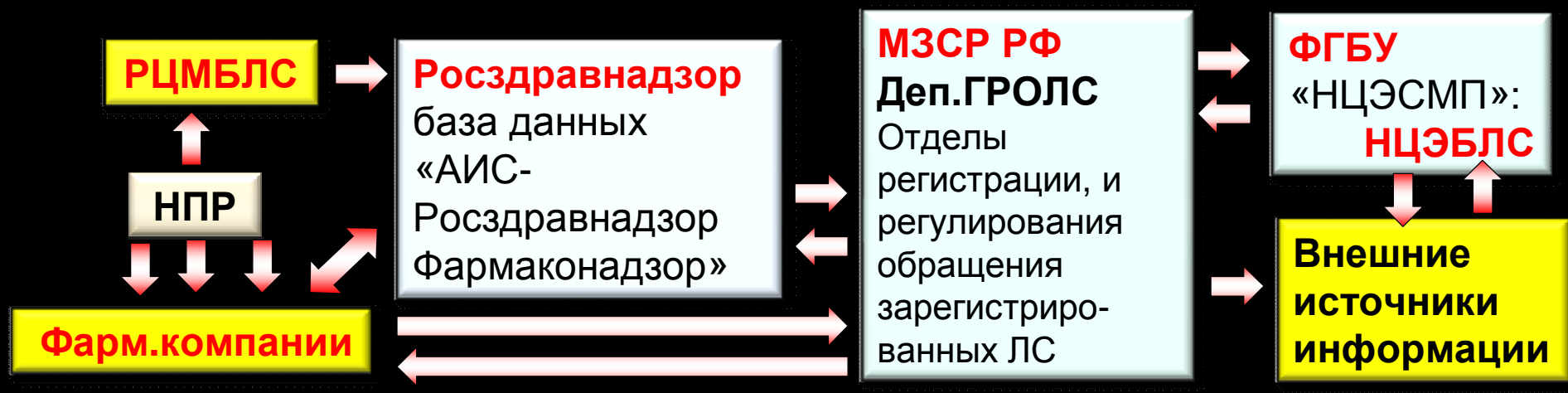
ДОСТОИНСТВА	НЕДОСТАТКИ
<ul style="list-style-type: none">Ø Учет влияния всех принимаемых ЛС.Ø Возможность применения клинических критериев для отбора.Ø Качество достоверной информации.	<ul style="list-style-type: none">Ø Относительно небольшое число пациентов – меньше точность установления абсолютного риска.Ø Относительно высокая стоимость.

* Также используется термин «интенсивное мониторингирование НПР»

3. МЕТОД СПОНТАННЫХ СООБЩЕНИЙ основной метод в работе Фармаконадзора, особенно эффективный в отношении НПР типа А и В

Принцип метода – спонтанные сообщения о НПР подаются в базу данных для последующего анализа.

О чем НАДО сообщать – о всех НПР на новые ЛС (5 лет после регистрации), о непредвиденных НПР на «старые» ЛС, о серьезных НПР, о НПР с высоким уровнем СД ПСС, о неэффективности ЛС.



КАРТЫ СПОНТАННЫХ СООБЩЕНИЙ

Главная
проблема-
низкая
активность
врачей и
провизоров.

Согласно «Золотому стандарту» фармаконадзора, в Российской Федерации, с населением ~140 млн. чел., должно поступать **40-60 тысяч сообщений о НПР в год** (охват ~ 1%).

ØВ 2007 году -

192 сообщения о НПР.

ØВ 2008 году -

1074 сообщения о НПР.

ØВ 2009 году -

5562 сообщения о НПР.

ØВ 2010 году -

9334 сообщения о НП.

ØВ 2011 году -

11014 сообщений о НПР.

КАРТЫ СПОНТАННЫХ СООБЩЕНИЙ

The screenshot shows the Uppsala Monitoring Centre (UMC) VigiFlow web application interface. The header includes the UMC logo and navigation tabs: 'report handling', 'search and statistics', 'tools', and 'exit'. Below the header are buttons for 'new report', 'send report', and 'list reports'. A 'home' link is also visible.

The main content area is titled 'no id - no header' and 'Report information - standard case'. It contains a form with the following fields:

- date receipt most recent info:** 29 11 2011 (dd mm ccy)
- report title:** (text input field)
- type of report:** spontaneous (dropdown menu)
- serious:** yes no [clear](#) ?
- reason for seriousness:**
 - death
 - life-threatening ?
 - hospitalization/prolonged
 - disabling
 - congenital-anomaly
 - other medically important condition
- country of occurrence:** Russian Federation (dropdown menu)
- country of primary source:** Russian Federation (dropdown menu)
- does this case fulfill local criteria for an expedited report:** yes no [clear](#)
- additional documents held by sender:** yes no [clear](#)
- was the case medically confirmed:** yes no [clear](#) ?

Below the form is the 'Information on sender' section:

- type of sender:** pharmaceutical company health professional [clear](#)
 regulatory authority regional pharmacovigilance center
 other
- Other case identifiers in previous transmissions:**
- worldwide unique number:** (text input field)
- authority report number:** (text input field)

At the bottom left, the version number 'version 4.2' is displayed.

Примерно 7 млн. сообщений о НПР на начало 2012 г.

VigiFlow™ (ввод сообщений о НПР) - интернет-система ввода данных в базу ВОЗ для использования национальными центрами, работающими по программе ВОЗ по международному мониторингу безопасности ЛС.

VigiBase (база данных) - база данных ВОЗ с Individual Case Safety Report (ICSR). Ведется с 1968 г., когда была основана программы ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств.

VigiSearch (инструменты поиска) представляет собой инструмент поиска для VigiBase, который делает возможным найти тенденции и закономерности в международных данных, а также дает возможность рассмотрения отдельных случаев.

VigiMine (инструменты статистики и анализа) - запущена в 2008 году как новое развитие VigiSearch по предоставлению статистических данных из VigiBase.

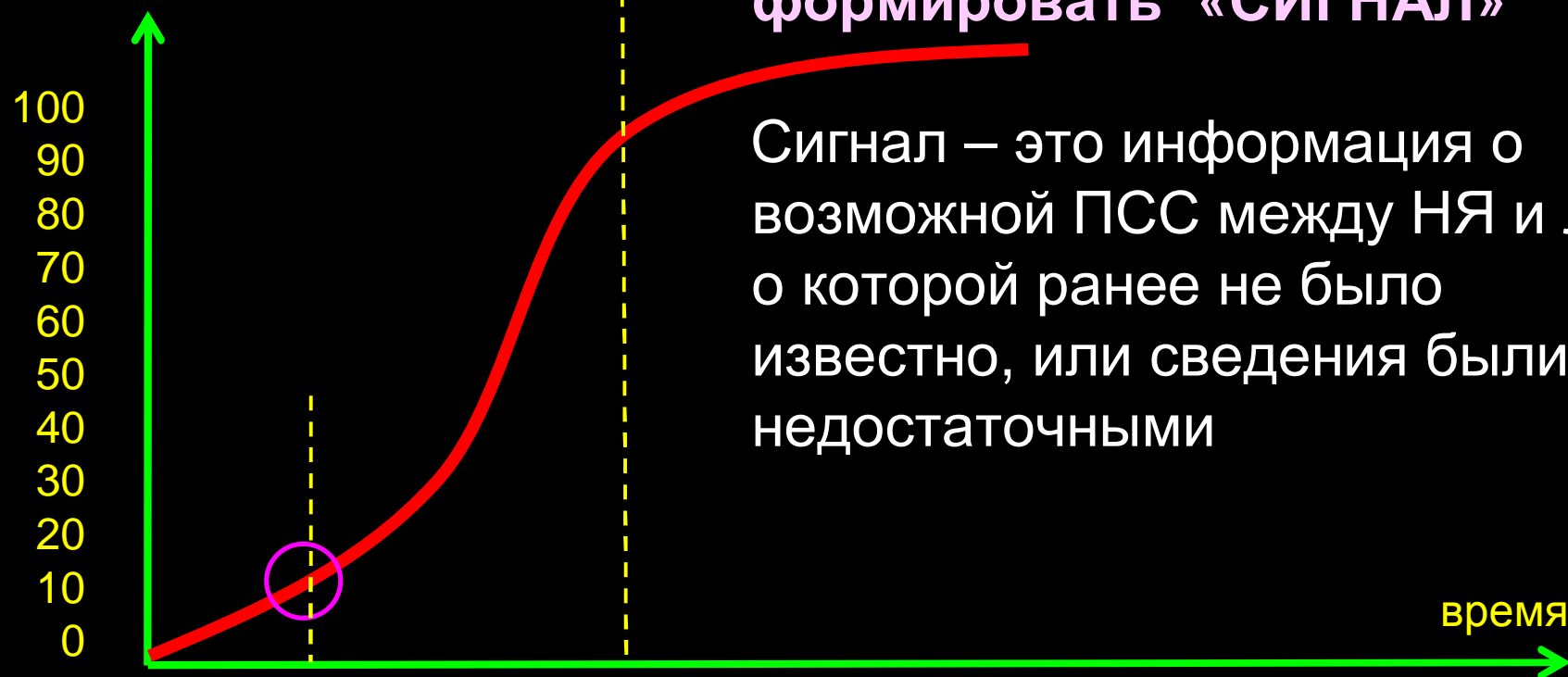
PaniFlow - мониторинг вакцин против вируса гриппа (H₁N₁)

CemFlow - мониторинг средств химиотерапии малярии и СПИДа

ОБРАБОТКА СООБЩЕНИЙ

«этапы выявления НПР»

Число сообщений



Латентный период

Накопление сообщений

Усиление подозрений

Усиление сигнала

Оценка, выводы, подтверждение, объяснение, подготовка адм.решений.

Наблюдение

Более 1 сообщения с аналогичной информацией о НПР на ЛС могут формировать «СИГНАЛ»

Сигнал – это информация о возможной ПСС между НЯ и ЛС, о которой ранее не было известно, или сведения были недостаточными

ДОСТОИНСТВА И НЕДОСТАТКИ МЕТОДА СПОНТАННЫХ СООБЩЕНИЙ

ДОСТОИНСТВА

- ∅ Простота.
- ∅ Экономическая доступность.
- ∅ Осуществление фармаконадзора в течение всего периода обращения ЛП.
- ∅ Позволяет выявлять редкие и новые НПР.
- ∅ Охватывает большое число больных и ЛП.
- ∅ Позволяет получить предварительные сведения о частоте НПР и степени риска.
- ∅ Охватывает амбулаторных и стационарных больных.
- ∅ Позволяет выявить механизм НПР и выявить группу риска при сопоставлении с данными о выписке рецептов и продаже ЛП.

НЕДОСТАТКИ

- ∅ Не позволяет выявлять весь спектр НПР
- ∅ Не сообщается обо всех выявляемых подозреваемых НПР
- ∅ Не позволяет определять истинную частоту возникновения НПР
- ∅ Не эффективен в выявлении отсроченных НПР
- ∅ Затруднена интерпретация полученных данных из-за не всегда полных и точных сведений в сообщениях.

4. КОГОРТНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ (контролируемые наблюдения)

- Ø Базовый метод исследования в фармакоэпидемиологии.
- Ø КИ могут быть ретроспективными и проспективными.
- Ø Принцип метода: подбор 2 больших групп для сравнения.
- Ø Пациенты 1-й группы получают ЛП, во 2-й группе – нет.
- Ø Возможности метода: определение частоты НПР, сравнение частоты НПР при различных заболеваниях, оценка степени абсолютного риска развития НПР.

ДОСТОИНСТВА

- Ø Позволяет выявить: риск возникновения и частоту НПР, абсолютный и относительный риск, факторы риска и взаимодействия, одновременно многие НПР.

НЕДОСТАТКИ

- Ø Трудоемкий.
- Ø Дорогостоящий.
- Ø Продолжительный по времени проведения.

5. МОНИТОРИНГ ВЫПИСАННЫХ РЕЦЕПТОВ

- ∅ Метод предложен в 1981 г., как КОГОРТНОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ в отношении Rx-препаратов
- ∅ Основан на учете назначений (по числу выписанных рецептов)
- ∅ Учитывает ВСЕ медицинские явления на фоне приема ЛС.
- ∅ Используется при изучении новых препаратов, когда идентифицируются все пациенты, получающие данный ЛС (обычно - 10 тысяч пациентов).
- ∅ Врачам-прескрайберам раздают «формы-карты» (с информацией-разъяснением и опросником), которые потом отправляются организаторам.
- ∅ Отличие от исследований IV фазы – нет протокола с критериями включения/исключения», информированного согласия, и др.
- ∅ Отличие от насаждающих (*seeding*) исследований – иная цель: не быстрое ознакомление большого числа врачей с ЛП, а научная.

МОНИТОРИНГ ВЫПИСАННЫХ РЕЦЕПТОВ

ДОСТОИНСТВА

- ∅ Экономическая доступность.
- ∅ Выявление неизвестных эффектов ЛС.
- ∅ Выявление непредвиденных НПР.
- ∅ Выявление летальных исходов.
- ∅ Выявление влияния на беременность.
- ∅ Выявление НПР с латентным периодом.
- ∅ Выявление частоты развития НПР.
- ∅ Систематический, а не спонтанный характер.
- ∅ Активное вовлечение и образование врачей.
- ∅ Уменьшение предвзятости в выборе больных.

НЕДОСТАТКИ

- ∅ Получение первых результатов через 3-12 месяцев.
- ∅ Ограниченное число наблюдений и слабое выявление редких (<1%) НПР.
- ∅ Отсутствие группы сравнения.
- ∅ Не все врачи присылают назад заполненные формы (55-75% - удовлетворительный результат).
- ∅ Меньшая эффективность в стационарах и у врачей-специалистов.

6. Метод, основанный на учете всех медицинских записей о больном

Ø Принцип метода УМЗБ («Record linkage» - связь записей):
учет всех медицинских записей о человеке (показания и назначаемые ЛС, сопутствующая патология, исходы) на протяжении всей его жизни («анализ записей в мед.карте»).

Ø Возможности метода УМЗБ: выявление и определение частоты развития НПР, возникающих через месяцы и годы после применения ЛС.

ДОСТОИНСТВА

- Ø Позволяет выявить: отсроченные и непредвиденные НПР, внезапные летальные исходы.
- Ø Не дорогостоящий (если информация в компьютерной базе).
- Ø Можно сочетать с любыми другими методами.

НЕДОСТАТКИ

- Ø Неполные и недостоверные данные о пациенте.
- Ø Отсроченность принятия решений.

7. Исследования типа «случай-контроль»

Принцип этого метода исследования (ИСК):

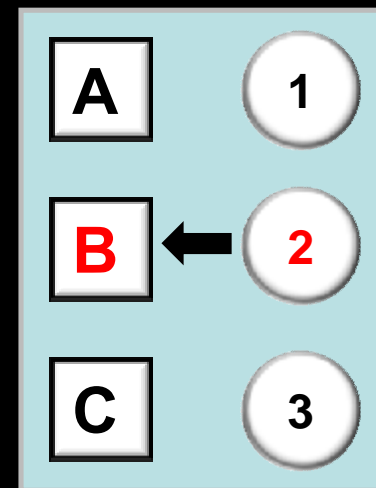
- ∅ Подбирается группа больных с определенной НПР
- ∅ Подбирается группа больных без такой же НПР
- ∅ Сравнивается частота применения ЛП в обеих группах

Метод ИСК оценивает:

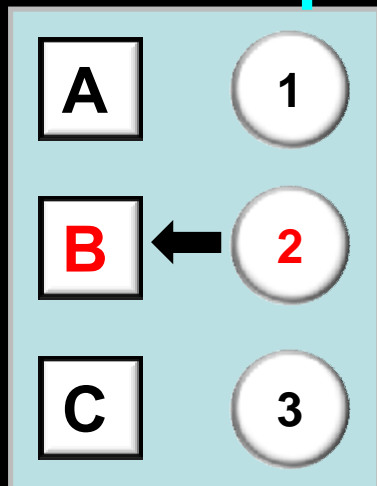
- 1. Влияние ЛП на заболевание (или НПР) с группой сравнения.**
- 2. Относительный риск.**

Метод ИСК выявляет:

- 1. Редкие, серьезные НПР**
- 2. НПР в результате длительного применения ЛП с длительным латентным периодом.**

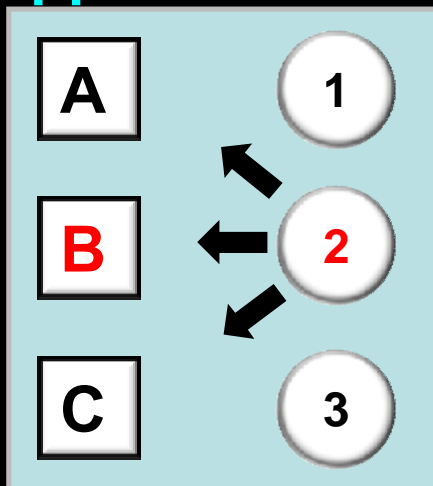


Варианты дизайна метода И типа СК



Специфический

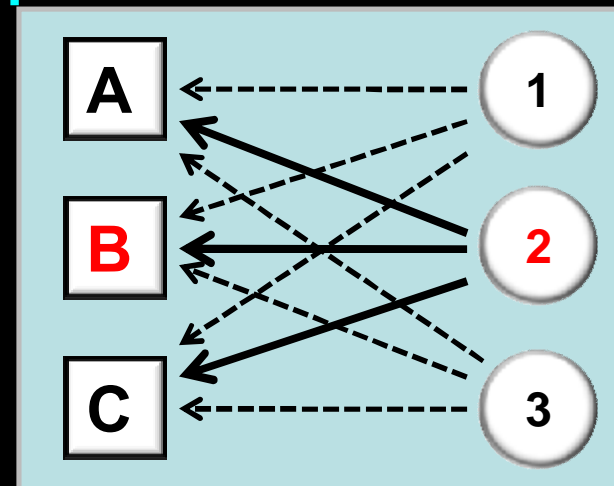
Одно заболевание (или НПР), и один ЛП.



Полуспецифический

Учет нескольких факторов (или НПР), и один ЛП.

Пример: роль возраста и курения в развитии тромбоза при приеме КОК



Неспецифический

Выявление нескольких НПР при одновременном применении нескольких ЛП.

ДОСТОИНСТВА

- ∅ Относительно недорогостоящий.
- ∅ Относительно малопродолжительный.
- ∅ Выявляет относительный риск.
- ∅ Выявляет и позволяет изучать редкие, серьезные НПР.

НЕДОСТАТКИ

- ∅ Позволяет изучать только конкретные НПР и нозологии.
- ∅ Затруднен подбор больных.
- ∅ Трудно оценивать связь «НПР-ЛП».
- ∅ Не позволяет оценить частоту возникновения НПР.

8. МЕТА-АНАЛИЗ это всегда ретроспективный метод анализа НПР (но не каждый ретроспективный анализ является мета-анализом)

Ø Принцип метода: анализ и суммирование результатов опубликованных данных, полученных в нескольких специальных исследованиях, посвященных определению эффективности ЛП, выявлению НПР или определению частоты их развития.

Ø Возможности метода: повышение статистической значимости полученных результатов.

ДОСТОИНСТВА

- Ø Позволяет выявить: причины вариабельности результатов различных исследований.
- Ø Более высокая статистическая достоверность

НЕДОСТАТКИ

- Ø Гетерогенность, разный уровень организации и проведения исследований, отобранных для анализа.

Условия для выявления НПР различной частоты

(статистические требования к количественной выборке пациентов)

Предполагаемая частота НПР	Частота спонтанно возникающих подобных реакций	Необходимое число больных для выявления НПР
1 на 100 (1%)	0	360
	1 на 10 000	520
	1 на 1 000	730
	1 на 100	2 000
1 на 500 (0,2%)	0	1 800
	1 на 10 000	3 200
	1 на 1 000	6 700
	1 на 100	35 900
1 на 1000 (0,1%)	0	3 600
	1 на 10 000	7 300
	1 на 1 000	20 300
	1 на 100	136 400
1 на 5000 (0,02%)	0	18 200
	1 на 10 000	67 400
	1 на 1 000	303 000
	1 на 100	3 255 000

Установление взаимосвязи между выборками

- ∅ 1. Функциональная зависимость (жесткое соответствие).
- ∅ 2. Статистическая зависимость которой изменение одной из величин влечет изменение распределения других (другой), и эти другие величины принимают некоторые значения с определенными вероятностями.
- ∅ 3. Функциональную зависимость в таком случае следует считать частным случаем статистической: значению одного фактора соответствуют значения других факторов с вероятностью, равной единице.
- ∅ 4. Корреляционная зависимость - характеризующая взаимосвязь значений одних случайных величин со средним значением других, хотя в каждом отдельном случае любая взаимосвязанная величина может принимать различные значения.
- ∅ 5. Регрессионная зависимость – когда у взаимосвязанных величин вариацию имеет только одна переменная, а другая является детерминированной

Сравнение достоверности различия между выборками данных

Критерий t Стьюдента

- ∅ направлен на оценку различий величин средних значений двух выборок, которые распределены по нормальному закону.

U-критерий Манна-Уитни

- ∅ - В каждой выборке должно быть не менее 3 наблюдений:
- ∅ - Допускается, чтобы в одной выборке было 2 наблюдения, но тогда во второй их должно быть не менее 5
- ∅ - В каждой выборке должно быть не более 60 наблюдений; $n_1, n_2 \leq 60$.

T - критерий Вилкоксона

- ∅ - В каждой выборке должно быть не менее 5 наблюдений:
- ∅ - В каждой выборке должно быть не более 50 наблюдений; $n_1, n_2 \leq 50$.

Оценка рисков

- Ø Один из способов выражения безопасности – оценка влияния медицинской технологии на риск возникновения того или иного неблагоприятного состояния - любых проблем с безопасностью, эффективностью или качеством ЛС в отношении здоровья пациента, общества или окружающей среды.

Показатели, связывающие медицинскую технологию и результат её применения:

- Ø 1. **Относительный риск, или соотношение рисков (Risk Ratio)**
 - Ø 2. **Соотношение шансов (Odds Ratio)**
 - Ø 3. **Соотношение оценок (Rate Ratio);**
 - Ø 4. **Снижение абсолютного риска (Absolute risk reduction)**
 - Ø 5. **Число пациентов, нуждающихся в лечении (Number needed to treat)**
-
- Ø **Относительный риск, или соотношение рисков (Risk Ratio)** – это отношение риска наступления исхода в группе применения данной медицинской технологии к риску наступления исхода в контрольной группе. При этом риск наступления/ненаступления исхода равен отношению числа испытаний в результате, которого исход наступил к общему числу испытаний для данной группы.

Соотношение шансов (Odds Ratio)

- ∅ **Соотношение шансов (Odds Ratio)** – это отношение шанса наступления исхода в группе применения данной медицинской технологии (воздействия данного фактора) к шансу наступления исхода в контрольной группе.
- ∅ В этом случае под шансом подразумевается отношение числа испытаний, в результате которых исход наступил к числу испытаний, в результате которых исход не наблюдался.
- ∅ Выбор того или иного показателя риска определяется особенностями проводимого исследования.
- ∅ Показатель «соотношение шансов» (Odds Ratio) обычно применяется в исследованиях по типу «случай-контроль» (Case-control study) с постоянной популяцией и редкими исходами (вероятность наступления меньше 10% (Rare endpoint)).
- ∅ Показатель «относительный риск» (Risk Ratio) используется в когортных исследованиях (Cohort study) с постоянной популяцией и часто встречающимися исходами (Common endpoint).
- ∅ В случае когортного исследования распространенного состояния у групп с различными периодами наблюдения применяется показатель «соотношения оценок» (Rate Ratio) .

Снижение абсолютного риска (Absolute risk reduction)

Ø **Снижение абсолютного риска (Absolute risk reduction) - разность рисков анализируемых исходов между исследуемой группой и группой контроля.**

Число пациентов, которых необходимо пролечить (Number needed to treat (NNT)).

- ∅ На основе показателя «снижение абсолютно риска» вычисляется другой часто применяемый показатель
- ∅ Число пациентов, которых необходимо пролечить (Number needed to treat (NNT)).
- ∅ Показывает, сколько пациентов надо пролечить, чтобы избежать одного неблагоприятного исхода, и рассчитывается как величина, обратная абсолютному снижению риска .
- ∅ **Проблема, возникающая при практической оценке РИСКА:**
- ∅ Если пациент принимает ЛС для профилактики инсульта, то имеется **РИСК**, что данное ЛС не снизит у него **РИСК** развития инсульта, несмотря на определенный **РИСК**, связанный с приемом этого ЛС
- ∅ РИСК 1: вероятность того, что пациент невосприимчив к действию ЛС;
- ∅ РИСК 2: вероятность развития инсульта у пациента;
- ∅ РИСК 3: вероятность развития НПР на принимаемое ЛС.
- ∅ **КАКОЙ ИЗ ЭТИХ РИСКОВ определяет баланс «риск-польза» при оценке ЛС?**

Модели оценки отношения «риск-польза»

На этапе КИ:

- ∅ 1. «Benefit-Less-Risk Analysis» (Chuang-Stein),
- ∅ 2. Математическая модель «Number Needed to Treat (NNT) & Number Needed to Harm (NNH)» (Schulzer & Manchini),
- ∅ 3. «Принцип троек» - Threes grading system (Edwards et al, 1996).

На этапе постмаркетинга:

- ∅ 1. Анализ решения по множественным критериям (MCDA – Multi-criteria decision analysis),
- ∅ 2. «Принцип троек» - Principle of threes grading system (Edwards et al, 1996);
- ∅ 3. TURBO модель (Amery, 1998),
- ∅ 4. Концепция пользы и риска, основанная на доказательствах – Evidence-based benefit and risk concept (Beckmann, 1999).

«Принцип троек» - Threes grading system (Edwards et al, 1996).

степень	Высокая (30)	Средняя (20)	Низкая (10)
Тяжесть	Фатальная НПР	Инвалидность/ нетрудоспособность	Нарушение качества жизни
Длительность	Постоянно	Персистенция	Временно

БАЛАНС = ПОЛЬЗА / ВРЕД

ШКАЛА ПОЛЬЗЫ =

(частота излечения) x (серьезность болезни) x (длительность болезни)

ШКАЛА ВРЕДА =

оценивается 3 самых частых и 3 самых серьезных НПР:

$ШВ = \sum(\text{частота}) \times (\text{серьезность}) \times (\text{длительность}) / 6$

Пример: оценка баланса для Ризатриптана при мигрени (PDR, 2008):

- Ризатриптан вызовет купирование приступа мигрени у 67-77% через 2 часа после применения в дозе 10 мг. ШП = $(0,72) \times (20) \times (10) = 144$

-Ризатриптан вызывает у 10% пациентов НПР в форме головокружения, сонливости и астении, крайне редко (у 0,001%) стенокардию, инфаркт миокарда и ОНМК. ШВ = $[3 \times (0,1) \times (10) \times (10)] + [3 \times (0,001) \times (30) \times (30)] / 6 = 5,0045$

БАЛАНС = $144 / 5,0045 = 28,8$ (БЛАГОПРИЯТНОЕ отношение «польза – вред»)

ФЗ от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств" (с изменениями от 27 июля 2010 г.)

Принят Государственной Думой 24 марта 2010 года

Одобрено Советом Федерации 31 марта 2010 года

Глава 13. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации

Ø **Статья 64. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов**

Ø **1. Лекарственные препараты, находящиеся в обращении на территории Российской Федерации, подлежат мониторингу безопасности в целях выявления возможных негативных последствий их применения, предупреждения пациентов и их защиты от применения таких препаратов.**

Ø **2. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов осуществляется уполномоченным федеральным органом исполнительной власти на всех этапах их обращения на территории Российской Федерации.**

Ø **3. Субъекты обращения лекарственных средств обязаны сообщать в установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти порядке обо всех случаях побочных действий, не указанных в инструкции по применению лекарственного препарата, о серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об особенностях взаимодействия лекарственных препаратов с другими лекарственными препаратами, которые были выявлены при проведении клинических исследований и применении лекарственных препаратов.**

Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ
от 26 августа 2010 г. N 757н

"Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения"

- Ø 1. Настоящий Порядок устанавливает правила проведения мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, регистрации побочных действий, не указанных в инструкциях по применению лекарственных препаратов, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения (далее соответственно - побочные действия, серьезные и непредвиденные нежелательные реакции), включая порядок и сроки предоставления информации, необходимой для проведения мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, и информации о побочных действиях и нежелательных реакциях.

Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ
от 26 августа 2010 г. N 757н

"Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения"

- Ø 2. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения включает в себя сбор, обработку, регистрацию и анализ информации о побочных действиях, серьезных и непредвиденных нежелательных реакциях, об особенностях взаимодействия лекарственных препаратов с другими лекарственными препаратами, которые были выявлены при проведении клинических исследований и применении лекарственных препаратов, в целях выявления возможных негативных последствий их применения, предупреждения и защиты пациентов от применения таких препаратов (далее - мониторинг) и проводится с соблюдением законодательства Российской Федерации в области защиты персональных данных.

**Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ
от 26 августа 2010 г. N 757н**

"Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения"

3. Мониторинг проводится Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития на основании:

3.1. сообщений, полученных от лиц по роду их профессиональной деятельности:

- ∅ о побочных действиях, в том числе побочных действиях, не указанных в инструкциях по применению лекарственных препаратов,**
- ∅ о серьезных нежелательных реакциях, приведших к смерти, врожденным аномалиям или порокам развития либо представляющих собой угрозу жизни, требующих госпитализации или приведшей к стойкой утрате трудоспособности и (или) инвалидности;**
- ∅ о непредвиденных нежелательных реакциях, в том числе связанных с применением лекарственного препарата в соответствии с инструкцией по применению, сущность и тяжесть которых не соответствовали информации о лекарственном препарате, содержащейся в инструкции по его применению;**
- ∅ об особенностях взаимодействия лекарственных препаратов с другими лекарственными препаратами, которые были выявлены при проведении клинических исследований и применении лекарственных препаратов;**

3.2. сообщений, полученных от физических лиц, в том числе пациентов, индивидуальных предпринимателей, и юридических лиц, осуществляющих деятельность при обращении лекарственных средств;

3.3. периодических отчетов по безопасности лекарственного препарата для медицинского применения (далее - периодический отчет), содержащих информацию по безопасности конкретного лекарственного препарата, полученную из сообщений, полученных от лиц по роду их профессиональной деятельности или пациентов, которые содержат обоснованную оценку ожидаемой пользы и возможного риска применения и предоставляемые в установленные сроки;

3.4. информации, полученной при осуществлении контрольных и надзорных функций в сфере здравоохранения.

**Методические рекомендации
по осуществлению государственной функции
по мониторингу безопасности**

**лекарственных препаратов Федеральной службы по надзору в
сфере здравоохранения и социального развития от 16.01.2012
г. N 04И-11/12**

**4.1. Управлению Росздравнадзора по субъекту
Российской Федерации**

**рекомендуется в возможно короткие сроки
уведомлять Центральный аппарат**

**Росздравнадзора о поступлении информации о
побочном действии, представляющем:**

- ∅ угрозу жизни и здоровья населения,**
- ∅ серьезной нежелательной реакции,**
- ∅ непредвиденной нежелательной реакции,**
- ∅ особенностях взаимодействия лекарственного**
- ∅ препарата с другими лекарственными**
препаратами.

**Методические рекомендации
по осуществлению государственной функции
по мониторингу безопасности
лекарственных препаратов Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и
социального развития от 16.01.2012 г. N 04И-11/12**

4.1. Управлению Росздравнадзора по субъекту Российской Федерации рекомендуется в возможно короткие сроки уведомлять Центральный аппарат Росздравнадзора о поступлении информации о побочном действии, представляющем:

В том числе, целесообразно оперативно уведомлять Центральный аппарат Росздравнадзора о выявлении следующих фактов и обстоятельств при применении лекарственных препаратов, связанных с угрозой жизни и вреда:

- ∅ а) выявление сведений о тяжести, характере или частоте побочного действия, серьезной нежелательной реакции, особенностях взаимодействия лекарственного препарата с другими лекарственными препаратами или сведений о непредвиденной нежелательной реакции, которые не соответствуют данным утвержденной инструкции по применению лекарственного препарата;
- ∅ б) выявление риска угрозы жизни и здоровью матери и (или) плода при применении лекарственного препарата в период беременности и лактации;
- ∅ в) выявление резистентности возбудителя инфекционных заболеваний при применении антибактериальных и противовирусных лекарственных препаратов;
- ∅ г) выявление случаев передачи инфекционных заболеваний через лекарственный препарат;
- ∅ д) выявление побочного действия, серьезной нежелательной реакции, непредвиденной нежелательной реакции, особенностях взаимодействия лекарственного препарата с другими лекарственными препаратами, сущность, тяжесть, характер и частота которых могут изменить соотношение пользы и риска при применении лекарственного препарата в медицинской практике;
- ∅ е) выявление информации об отсутствии клинического эффекта жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, вакцин и препаратов, применяемых в целях контрацепции, когда отсутствие клинического эффекта не вызвано индивидуальными особенностями пациента и (или) спецификой его заболевания;

**Методические рекомендации
по осуществлению государственной функции
по мониторингу безопасности
лекарственных препаратов Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и
социального развития от 16.01.2012 г. N 04И-11/12**

4.1. Управлению Росздравнадзора по субъекту Российской Федерации рекомендуется в возможно короткие сроки уведомлять Центральный аппарат Росздравнадзора о поступлении информации о побочном действии, представляющем:

В том числе, целесообразно оперативно уведомлять Центральный аппарат Росздравнадзора о выявлении следующих фактов и обстоятельств при применении лекарственных препаратов, связанных с угрозой жизни и вреда:

- ∅ ж) выявление ошибок применения лекарственного препарата специалистами здравоохранения и (или) пациентами вследствие неправильной интерпретации сведений его инструкции по применению;
- ∅ з) выявление случаев злоупотребления препаратом, случаев умышленной передозировки препарата или использования препарата в целях умышленного причинения вреда жизни и (или) здоровью человека и животных;
- ∅ и) выявление особенностей взаимодействия лекарственного препарата с другими лекарственными препаратами, имеющих определенную или вероятную причинно-следственную связь с применением препарата, не описанного в инструкции по применению препарата и представляющего угрозу для жизни и здоровья человека, либо делающего невозможным применение данного лекарственного препарата с другим лекарственным препаратом (фармацевтическая несовместимость);
- ∅ к) при поступлении информации о побочном действии, серьезной нежелательной реакции, непредвиденной нежелательной реакции, особенностях взаимодействия лекарственного препарата с другими лекарственными препаратами, послужившими основанием для решений зарубежных контрольно-надзорных органов в сфере обращения лекарственных препаратов ограничить обращение препарата или принять дополнительные меры по обеспечению безопасности его применения;
- ∅ л) при поступлении информации о побочном действии, серьезной нежелательной реакции, непредвиденной нежелательной реакции, особенностях взаимодействия лекарственного препарата с другими лекарственными препаратами, вызванных применением фальсифицированных, контрафактных лекарственных препаратов или лекарственных препаратов, качество которых не соответствует установленным требованиям.

Определение причинно-следственной связи «лекарство - ПД», по рекомендациям ВОЗ

Степень достоверности	Критерии
Определенная	Клинические проявления ПД, включающие нарушения лабораторных показателей -возникают в период приема ЛС (связаны по времени); -не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов и химических соединений; -регрессируют после отмены ЛС; -возникают вновь при повторном назначении ЛС.
Вероятная	Клинические проявления ПД, включающие нарушения лабораторных показателей -возникают в период приема ЛС (связаны по времени); -вряд ли могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов и химических соединений; -регрессируют после отмены ЛС; -ответная реакция на повторное назначение ЛС неизвестна.
Возможная	Клинические проявления ПД, включающие нарушения лабораторных показателей -возникают в период приема ЛС (связаны по времени); -могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов и химических соединений; -реакция после отмены ЛС неясная.
Сомнительная	Клинические проявления ПД, включающие нарушения лабораторных показателей -четко не связаны с приемом ЛС; -могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов и химических соединений.

Опросник Naranjo С. А. (1981) для выявления степени связи возникшего симптомокомплекса с приемом лекарственного препарата.

ВОПРОС		Да	Нет	Неизвестно
1	Были ли ранее <i>достоверные</i> сообщения об этой реакции?	+1	0	0
2	Реакция развилась после введения подозреваемого ЛС?	+2	-1	0
3	Улучшилось ли состояние больного (проявления реакции) после прекращения приема ЛС или после введения специфического антидота?	+1	0	0
4	Возобновилась ли реакция после повторного введения ЛС?	+2	-1	0
5	Есть ли еще причины (кроме ЛС), которые могли вызвать реакцию?	-1	+2	0
6	Было ли ЛС обнаружено в крови (или других жидкостях) в концентрациях, известных как токсические?	+1	0	0
7	Была ли реакция более тяжелой после увеличения дозы и менее тяжелой после ее уменьшения?	+1	0	0
8	Отмечал ли больной аналогичную реакцию на то же или подобное ЛС при любых прежних его приемах?	+1	0	0
9	Была ли реакция подтверждена объективно?	+1	0	0
10	Отмечалось ли повторение реакции после назначения плацебо?	-1	+1	0

Опросник Naranjo С. А. (1981) для выявления степени связи возникшего симптомокомплекса с приемом лекарственного препарата.

Категории степеней достоверности взаимосвязи «лекарство-ПД» по шкале Naranjo С. А. в результате ответов на 10 вопросов определяются как:

- Øопределенная - 9 и более баллов;**
- Øвероятная - 5-8 баллов;**
- Øвозможная - 1-4 балла;**
- Øсомнительная - 0 и менее баллов.**

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СД П-СС «НЕБЛАГОПРИЯТНАЯ ПОБОЧНАЯ РЕАКЦИЯ – ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО»

(классификация и методы), Москва, 2008

<http://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/files/1297630776.96419-2828.pdf>

Алгоритм Наранжо и классификация ВОЗ для оценки ПСС «ЛС-НПР»	ДА	НЕТ	Неизв.
Были ли ранее достоверные сообщения об этой НПР	+1	0	0
НПР возникло после введения подозреваемого ЛС?	+2	-1	0
Улучшилось ли состояние пациента после прекращения приема ЛС или после введения специфического антидота?	+1	0	0
Возобновилась ли НПР после повторного введения препарата?	+2	-1	0
Есть ли еще причины, которые могли бы вызвать НПР?	-1	+2	0
Было ли ЛС обнаружено в крови (или других жидкостях) в концентрациях, известных как токсические?	+1	0	0
Была ли НПР более тяжелой после увеличения дозы и менее тяжелой после ее уменьшения?	+1	0	0
Отмечал ли больной аналогичную реакцию на то же или подобное ЛС при прежних его приемах?	+1	0	0
Была ли НПР подтверждена объективно?	+1	0	0
Отмечалось ли повторение НПР после назначения плацебо?	-1	+1	0
<p>9 и ↑ (8 и ↑) - <u>определенная</u> - нет связи с др. факторами + регресс и повтор</p> <p>5-8 (6-7) – <u>вероятная</u> - то же, но неизвестна реакция на повт. прием</p> <p>1-4 (4-5) – <u>возможная</u> - то же + можно объяснить др. факторами</p> <p>0 и ↓ - <u>сомнительная</u> (маловероятная) - то же + нет четкой временной связи</p> <p>(1-3) – <u>условная</u> - трудно оценить клинические или лабораторные данные</p> <p><u>Неклассифицируемая</u> - информация недостаточна или недостоверна.</p> <p>(в скобках – значения СД ПСС, определенные по алгоритму Karch F.E., Lasagna L.)</p>	<p>Другая классификация: система «АВО» в ЕС:</p> <p>А – опр., или вероятн.</p> <p>В – возм., или сомн.</p> <p>О – нет данных, или они противоречивые .</p>		

Классификации и определение степени достоверности ПСС "лекарство - НПР", используемые в странах ЕС

А	Сообщения содержат достаточные доказательства причинно-следственной связи для того, чтобы считать ее правдоподобной и вероятной.
В	Сообщения содержат достаточно информации, чтобы признать возможность причинно-следственной связи, то есть она не невозможна и не невероятна, хотя эта связь может быть даже сомнительной, например, из-за недостаточности доказательств или наличия других объяснений, отсутствия данных.
О	Сообщения, в которых причинно-следственная связь по каким-либо причинам не подлежит оценке (противоречивые данные или их отсутствие и др.).

Письмо Федеральной службы по надзору в сфере
здравоохранения и социального развития от 11.04.2012 г.
N 04И-266/12 "О срочном представлении сведений о
летальных нежелательных реакциях"

Ø **Передача сведений** при летальной
нежелательной реакции на лекарственное
средство осуществляется в течении в
течении 24 часов;

Письмо Федеральной службы по надзору в сфере
здравоохранения и социального развития
от 15 августа 2008 г. N 01И-518/08
"О неблагоприятных побочных реакциях лекарственных
средств"

Ø При развитии серьезных неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств (побочных действий): госпитализация или ее продление, стойкая или выраженная нетрудоспособность/инвалидность, врожденные аномалии, развитие опухоли, а также неожиданных реакций, не отраженных в инструкции по применению лекарственного средства, информация направляется в территориальные управления Росздравнадзора по субъектам Российской Федерации не позднее 5 рабочих дней с момента ее выявления.

Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ
от 26 августа 2010 г. N 757н

"Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения"

Ø4. Сообщения направляются в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения и социального развития в срок не позднее 15 календарных дней со дня, когда стала известна соответствующая информация.

Методические рекомендации

"Организация службы мониторинга безопасности лекарственных средств (фармаконадзора) в компаниях производителях лекарственных средств или держателях регистрационных удостоверений"

(утв. Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 25 октября 2008 г.)

∅ 7. Представление информации о подозреваемых НПР

- ∅ 7.1. При развитии серьезных и непредвиденных (не отраженных в инструкции по применению ЛС) подозреваемых НПР на ЛС на территории Российской Федерации информация (в виде карты "Извещение о неблагоприятных побочных реакциях лекарственных средств") направляется одновременно в территориальное управление Росздравнадзора по субъекту Российской Федерации и в Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств ФГУ "НЦЭСМП" Росздравнадзора (127051, Москва, Петровский бульвар, дом 8, тел./факс: (495) 234 61 04 (доб. 30 93), e-mail: adr@regmed.ru) не позднее 5 рабочих дней с момента получения информации о НПР. Повторное извещение о данном случае (follow up) при появлении дополнительной информации направляется в те же сроки.

Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ
от 26 августа 2010 г. N 757н

"Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения"

- ∅ 5. Периодические отчеты о НПР направляются разработчиком лекарственного препарата и (или) производителем лекарственного препарата, на имя которого выдано регистрационное удостоверение лекарственного препарата, в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения и социального развития на электронном и бумажном носителе в сроки, отсчитываемые от даты регистрации лекарственного препарата в стране, где лекарственный препарат был впервые разрешен к медицинскому применению:
 - ∅ в течение первых двух лет регистрации лекарственного препарата - каждые 6 месяцев;
 - ∅ в течение последующих двух лет - третьего и четвертого года регистрации лекарственного препарата - ежегодно;
 - ∅ начиная с пятого года регистрации лекарственного препарата - один раз в три года.
 - ∅ Периодические отчеты предоставляются не позднее 30 дней от даты окончания срока отсчета.

Письмо Федеральной службы по надзору в сфере
здравоохранения и социального развития от 15 августа 2008 г.
N 01И-518/08 "О неблагоприятных побочных реакциях
лекарственных средств"

- ∅ **Врач осуществляет отправку заполненных извещений и сообщает Управлению Росздравнадзора по Хабаровскому краю о зарегистрированных нежелательных побочных реакциях в срок:**
- ∅ **при летальной нежелательной реакции на лекарственное средство в течении **24 часов**;**
- ∅ **при развитии серьезных нежелательных побочных реакциях и неожиданных нежелательных побочных реакций течении **5-х суток с момента регистрации****
- ∅ **в остальных случаях в течении **15 суток с момента обнаружения.****

Письмо Федеральной службы
по надзору в сфере
здравоохранения и
социального развития от 15
августа 2008 г. N 01И-518/08 "О
неблагоприятных побочных
реакциях лекарственных
средств"

Сообщение: <input type="checkbox"/> первичное		<input type="checkbox"/> повторное (дата первичного _____)			
ВРАЧ или другое лицо, сообщившее о НПР		ИНФОРМАЦИЯ О ПАЦИЕНТЕ			
ФИО:		Инициалы:			
Должность и место работы:		Лечение: <input type="checkbox"/> амбулаторное <input type="checkbox"/> стационарное			
Адрес учреждения:		И амбулаторной карты или истории болезни: _____			
Телефон:		Возраст: _____			
Подпись: _____		Дата: _____		Пол: <input type="checkbox"/> М <input type="checkbox"/> Ж	
		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 окончания ПТ	Показание
			/ /	/ /	
ДРУГИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, принимаемые в течение последних 3 месяцев, включая ЛС, принимаемые пациентом самостоятельно (по собственному решению)					
Укажите "НЕТ", если другие лекарства 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			

Кому направляется информация о развитии НПР

- ∅ В территориальный орган Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития
- ∅ В случае летального исхода электронной почте pharm@roszdravnadzor.ru с пометкой «Срочно» и досылкой на бумажном носителе).

Классификация нежелательных побочных реакций лекарственных средств, ВОЗ

- тип А (зависимые от дозы);
- тип В (независимые от дозы);
- тип С (эффекты при длительном применении - синдром отмены);
- тип D (отсроченные эффекты, тератогенность).

Типы НПР (классификация ВОЗ и IsoP)

<p>Тип А – избыточные (усиленные) фармакологические эффекты, дозозависимые и предсказуемые, ~ 75% всех НПР, обычно - невысокая летальность.</p>	<p>Органотоксичность. Причины относительной передозировки: сопутствующая патология, реакции I-II фазы метаболизма, взаимодействия,.</p>
<p>Тип В - дозозависимые, ~ 25% всех НПР (<1:1000), обычно – более высокая летальность, чем у типа «А».</p>	<p>Аллергия, идиосинкразия (иммуннопатии, НПР неизвестного генеза).</p>
<p>Тип С – НПР вследствие длительной терапии. Диагностика затруднительна.</p>	<p>Кумуляция, зависимость, подавление выработки эндогенных веществ.</p>
<p>Тип D – отсроченные эффекты. Диагностика еще более затруднительна.</p>	<p>Канцерогенность, мутагенность, тератогенность.</p>
<p>Тип E – эффекты отмены.</p>	<p>Обострение основного заболевания</p>
<p>Тип F – отсутствие терапевтического эффекта (недостаточная терапевтическая эффективность).</p>	<p>Внешние факторы (качество, хранение, неправильная доза, способ, показание). Внутренние: фармакокинетика, фармакогенетика, резистентность, толерантность и тахифилаксия.</p>

Методы, оптимальные для выявления НПР

Тип А	Тип В	Тип С	Тип D
КИ (фаза III-IV)	Метод спонтанных сообщений	Исследования типа «случай-контроль»	Исследования типа «случай-контроль»
Когортные исследования	Мониторинг выписываемых рецептов	Когортные исследования с длительным наблюдением	Метод учета записей о больном
Мониторинг выписываемых рецептов	Исследования типа «случай-контроль»	Анализ заболеваемости и потребления ЛП	
Метод спонтанных сообщений	Данные регистров заболеваний	Метод учета записей о больном	
Экспериментальные исследования на животных	Метод учета записей о больном	Долговременный мониторинг выписываемых рецептов.	

НПР тип А (зависимые от дозы)

- ∅ **Нежелательная побочная реакция типа А (действия лекарства)** - нежелательные побочные реакции, которые являются результатом фармакологического действия (их усиление).
- ∅ **НПР типа А возникают довольно часто, зависят от дозы (тяжесть и частота увеличиваются при увеличении дозы).**
- ∅ **Их часто можно избежать подбором индивидуальной дозы для больного.**
- ∅ **Такие эффекты обычно воспроизводятся и изучаются в условиях эксперимента, и они бывают, известны уже до поступления препарата в практику, и, как правило, являются, следствием врачебных ошибок.**

НПР тип А (зависимые от дозы)

- ∅ Токсические эффекты могут появиться даже при незначительном превышении концентрации препарата в плазме крови, возникшем в результате его кумуляции.
- ∅ Особую важность это имеет для препаратов с малой шириной терапевтического действия.
- ∅ Например, аминогликозидные антибиотики вызывают нефро- и ототоксичность. Главные причины увеличения концентрации препаратов в крови — нарушение режима дозирования, незнание их фармакокинетики.
- ∅ При этом возникает опасность прямого токсического действия лекарства на соответствующий орган-мишень. При токсическом воздействии могут возникать необратимые морфологические изменения в тканях органов.

НПР тип А (зависимые от дозы)

Таким образом, общей характеристикой данного вида НПР является:

- ∅ относительно часты (обычно более 1 на 100);
- ∅ дозозависимы (с увеличением дозы увеличивается частота и тяжесть ПД);
- ∅ связь со временем приема ЛС обычно прослеживается;
- ∅ обычно специфичны;
- ∅ могут изучаться экспериментальным и клиническим методами;
- ∅ предсказуемы;
- ∅ являются потенциально предотвратимыми.

НПР тип В (независимые от дозы)

- Ø **Нежелательная побочная реакция типа В (реакция больного)** - возникают у небольшого числа больных, не зависят (или почти не зависят) от дозы препарата, возникают редко, непредсказуемы, часто относятся к числу серьезных и трудны для изучения.
- Ø **И как правило возникают у больных с наличием предрасполагающих факторов (но часто о них бывает ничего неизвестно).**

НПР тип В (независимые от дозы)

НПР типа В бывают:

- ∅ Иммунологического характера;
- ∅ Генетически обусловленной природы;
- ∅ Опосредованные.

НПР тип В (независимые от дозы)

Иммунологического характера:

- ∅ К НПР иммунологического характера относят сыпь, анафилаксия, васкулиты, воспалительные повреждения органов, специфические аутоиммунные синдромы

С-м Стивенса-Джонсона



НПР тип В (независимые от дозы)

Генетически обусловленной природы

- ∅ НПР типа В генетически обусловленной природы могут быть связаны с врожденными нарушениями метаболизма, дефицитом определенных ферментов, приводящих к нарушениям путей обмена или кумуляции.
- ∅ *Недостаточность бутирилхолинэстеразы* сопровождается нарушением разрушения дитилина (что ведет к длительной миорелаксации и остановке дыхания) или новокаина (что приводит к блокаде ганглиев и резкому снижению артериального давления).

НПР тип В (независимые от дозы)

Генетически обусловленной природы

- ∅ Недостаточность глюкозо 6 - фосфатдегидрогеназы сопровождается снижением активности ряда восстанавливающих ферментов (глутатионредуктазы, метгемоглобинредуктазы и др.), приводящим при попадании лекарственных окислителей (сульфаниламиды, нитрофураны, парацетамол, викасол, левомицетин и т. п.) в организм к возникновению гемолиза эритроцитов и образованию метгемоглобина.**

НПР тип В (независимые от дозы)

Генетически обусловленной природы

- ∅ **Недостаточность ацетилтрансферазы** сопровождается нарушением реакции ацетилирования апрессина, новокаинамида, изониазида, сульфадимезина и др.
- ∅ Возникает так называемый синдром красной волчанки — в крови появляются антиядерные антитела, больные жалуются на головную боль, тошноту, рвоту, появляются сыпь, лихорадка, тахикардия, выпот в плевральной полости.

НПР тип В (независимые от дозы)

Генетически обусловленной природы

- ∅ **Недостаточность каталазы** сопровождается замедлением распада перекиси водорода в организме.
- ∅ Возникает гипокаталазия, которая у подростков проявляется изъязвлением десен, выпадением зубов, гангреной челюсти и т. п.
- ∅ С наступлением половой зрелости заболевание исчезает, однако у этих людей сохраняется высокая чувствительность к этанолу и при орошении у них ран перекисью водорода пузырьки кислорода не образуются, а цвет крови становится коричнево-черным.

НПР тип В (независимые от дозы)

Генетически обусловленной природы

- ∅ **Наследственная аномалия саркоплазматического ретикулума сопровождается нарушением фиксации кальция на актомиозине и общего кислотно-основного равновесия при применении кофеина, галотана, барбитуратов и других препаратов, используемых в основном в анестезиологической практике.**
- ∅ **При этом возникает злокачественная гипертермия до 42°C, тахикардия—фибрилляция, резкое повышение артериального давления, нарушение дыхания, все это нередко заканчивается гибелью больного.**

НПР тип В (независимые от дозы)

Опосредованные нежелательные эффекты.

- ∅ **дисбактериоз — качественное и количественное нарушение естественной микрофлоры кишечника и его крайнее выражение - суперинфекция:**
- ∅ **гиповитаминоз;**
- ∅ **угнетение иммунитета и снижение реактивности макроорганизма к инфекции.**

НПР тип В (независимые от дозы)

Основной характеристикой НПР В будут являться следующие признаки:

- ∅ относительно редки (обычно менее 1 на 1000);
- ∅ связь со временем приема ЛС обычно прослеживается;
- ∅ часто имеют место предрасполагающие факторы;
- ∅ низкая базовая (спонтанная) частота;
- ∅ обычно специфичны;
- ∅ часто являются тяжелыми ПД и высокой летальностью.

НПР тип С (эффекты при длительном применении - синдром отмены)

- Ø Особое место среди нежелательных эффектов от применения лекарственных препаратов занимает **синдром отмены**, возникающий при быстрой отмене препарата после длительного назначения.
- Ø Синдром отмены развивается при использовании клонидина, непрямых антикоагулянтов, глюкокортикоидов, β -блокаторов, фуросемида, гепарина.
- Ø Синдром абстиненции – при сформированной лекарственной зависимости в результате отмены барбитуратов, транквилизаторов, опиатов.

НПР тип С (эффекты при длительном применении - синдром отмены)

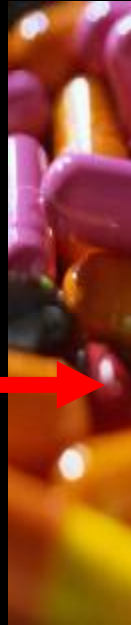
Общей характеристикой данной группы является следующее:

- ∅ относительно редки;
- ∅ возникают после длительного приема препарата;
- ∅ не всегда ясно определяется интервал между началом лечения и развитием ПД;
- ∅ низкая базовая (спонтанная) частота;
- ∅ обычно специфичны;
- ∅ часто являются тяжелыми и малообратимыми ПД;
- ∅ трудны для диагностики.

Использование ЛС у беременных



+



© Worldprints.com



Children of thalidomide
(CNN/file)

НПР тип D (отсроченные эффекты, тератогенность, канцерогенность)

- ∅ Под мутагенностью понимают воздействие ЛС на геномный аппарат гамет (ряд антибластомных средств), онкогенность – свойство ЛС вызывать или способствовать развитию опухолей (ряд антибластомных средств, эстрогены).
- ∅ Лекарственные препараты и в терапевтических, и в токсических концентрациях способны вызвать эмбриотоксическое, тератогенное и фетотоксическое действие.
- ∅ Эти варианты нежелательного действия могут быть следствием прямого токсического влияния на плод, а также результатом нарушений гемодинамики в фето-плацентарной системе, гормо-нального, витаминного, минерального баланса в организме беременной женщины и ее плода.

НПР тип D (отсроченные эффекты, тератогенность)

Основной характеристикой данной группы НПР является следующее:

- ∅ относительно редки;
- ∅ развиваются отсрочено (через месяцы, годы);
- ∅ часто являются тяжелыми и малообратимыми ПД;
- ∅ крайне трудны для диагностики;
- ∅ требуют особых методов выявления.

НПР тип D (отсроченные эффекты, тератогенность)

- ∅ К настоящему времени накоплен значительный опыт, свидетельствующий о том, что многие лекарственные средства могут оказывать неблагоприятное воздействие на развивающийся плод и новорожденных.**
- ∅ Наибольшую опасность представляют тератогенные эффекты препаратов, под которыми понимают развитие врожденных уродств у плода.**

НПР тип D (отсроченные эффекты, тератогенность)

- ∅ К сожалению, тератогенные эффекты у человека трудно предсказать на основании экспериментальных данных, полученных на животных.
- ∅ Например, талидомид, снотворное средство, которое очень широко назначалось беременным женщинам во всем мире, является истинным тератогеном.
- ∅ Однако в исследованиях на животных не было выявлено тератогенных свойств препарата.

Талидомидовая трагедия



"Between 1959 and 1962, the thalidomide disaster produced an estimated 10,000 deformed children born in those countries in which the drug was taken by women in the early stages of pregnancy". (Modern Drug Use, Ronald D.Mann, 1984).

Использование ЛС у беременных

ü Частота назначений лекарственных средств беременным женщинам - более 90%



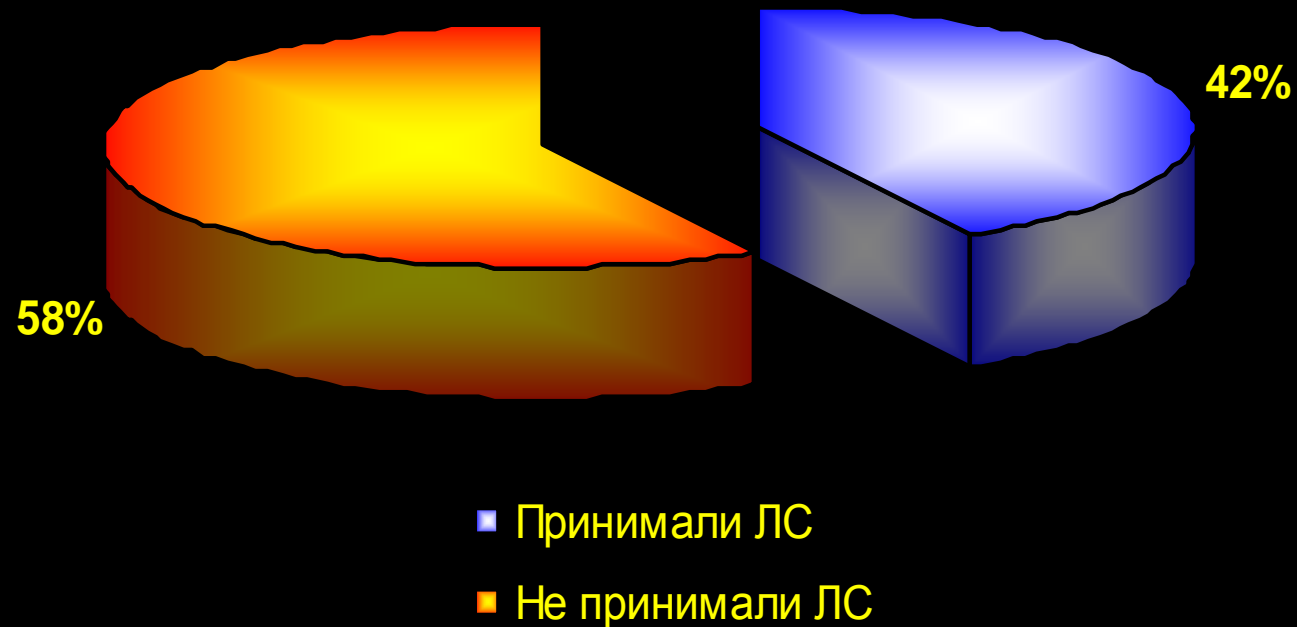
∅ Социальные фармацевтические средства (табак, алкоголь).

∅ Нелегальные препараты (средства для похудения, косметологические средства, препараты не зарегистрированные на территории РФ, наркотики, галлюциногены и т.п.).

∅ ЛС назначают беременным в 38% случаев обращений к врачу

National Center for Health Statistics, CDC. 1997 National Ambulatory Medical Care Survey (public use data files). Available at:

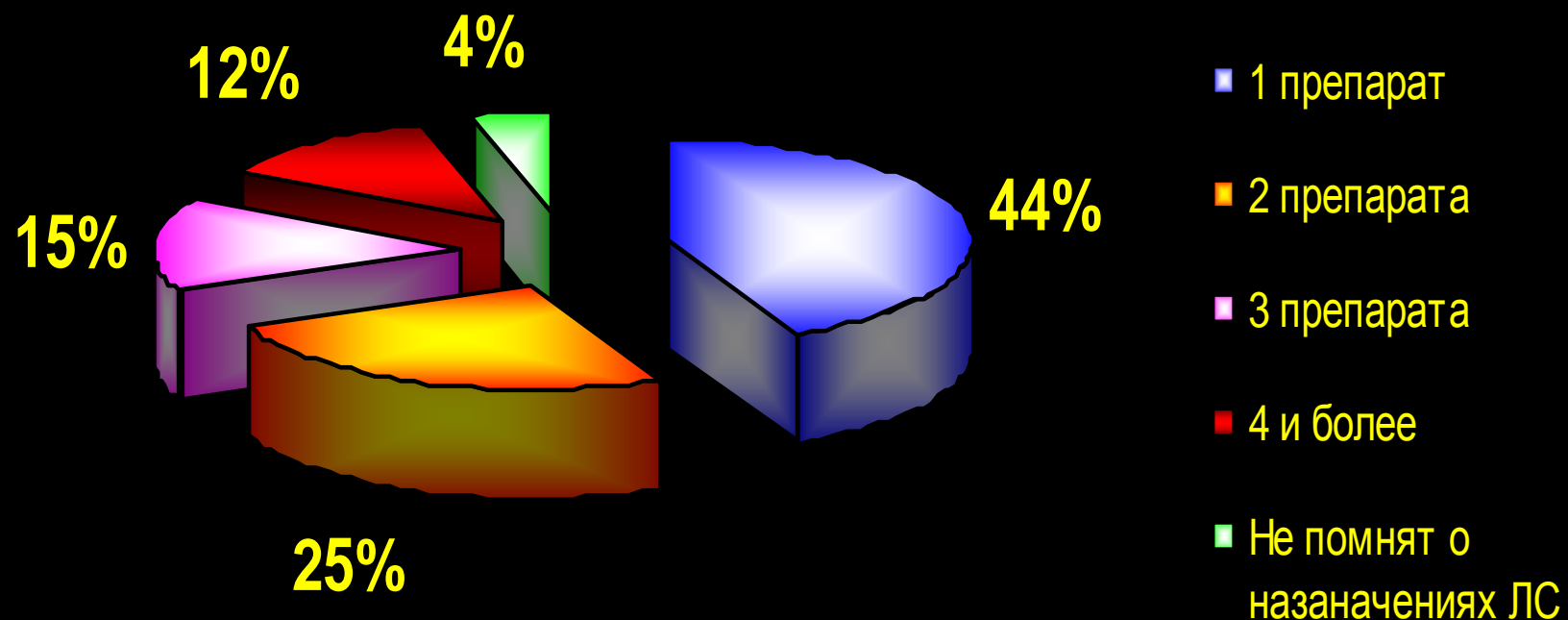
Использование ЛС у беременных



∅ В исследование были включены 833 беременных женщины, первично обратившихся за медико-генетической помощью в 2003 году.

«Фармакоэпидемиология использования лекарственных препаратов у женщин в период беременности» Дрозд Елена Брониславовна, 2003

Структура беременных женщин по количеству принятых лекарственных препаратов



«Фармакоэпидемиология использования лекарственных препаратов у женщин в период беременности» Дрозд Елена Брониславовна, 2003

Наиболее часто назначаемые беременным ЛС

∅ **Витамины.**

∅ **Антибиотики.**

∅ **Анальгетики.**

∅ **Дерматологические препараты.**

∅ **Противоастматические препараты.**

«Фармакоэпидемиология использования лекарственных препаратов у
женщин в период беременности» Дрозд Елена Брониславовна, 2003

НПР тип D (отсроченные эффекты, тератогенность)

- ∅ Беременность начинается с оплодотворения яйцеклетки, продолжается по мере роста и созревания плода (в течение 40 недель) и заканчивается рождением ребенка.
- ∅ Беременность сопровождается многочисленными изменениями в организме женщины.
- ∅ Течение беременности регулируется различными веществами, такими как гормоны, ферменты и факторы роста, которые вырабатываются в организме матери и ребенка.
- ∅ Этот сложный процесс не всегда протекает гладко и может нарушиться, особенно на ранних сроках беременности.
- ∅ Подобные нарушения создают угрозу для развития плода и могут даже привести к аборту.
- ∅ Примерно 50% беременностей прерываются на ранних этапах. Большинство женщин расценивают это как задержку менструации и не всегда осознают, что у них был аборт.

НПР тип D (отсроченные эффекты, тератогенность)

- ∅ Врожденные уродства регистрируются приблизительно у 1-2% новорожденных.
- ∅ Очевидно, что выявление тератогенных свойств у препарата наиболее вероятно тогда, когда врожденные уродства возникают часто, когда они необычны или тяжелы.
- ∅ Также очевидно, что лекарственные средства с низкой тератогенной активностью, действие которых реализуется на практике редко или вызывают незначительные нарушения, остаются незамеченными и неучтенными.

НПР тип D (отсроченные эффекты, тератогенность)

- ∅ В то же время у 1/3 новорожденных наблюдаются реакции в результате лечения женщин во время беременности.
- ∅ Последствия приема лекарственных средств зависят не только от вида препарата, дозы и длительности терапии, но и срока беременности.
- ∅ Результатом действия лекарственных веществ на плод могут быть выкидыши, недоношенность, переносимость, пороки развития, смерть плода и новорожденного, внутриутробная гипотрофия, геморрагический синдром (гипо- и гиперкоагуляция, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания — ДВС), угнетение дыхания и сердечной деятельности, нарушение сердечного ритма, неврологические расстройства (тремор, судороги), острая почечная недостаточность, нарушение функции щитовидной железы, надпочечников, опухоли в отдаленные сроки

ВОЗРАСТ ПЛОДА И ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- ∅ Повреждение на стадии прогенеза (гамеопатии) – мутации в половых клетках родителей, реализующиеся в виде наследственных заболеваний и синдромов**
- ∅ Бластопатии – при поражении бластоцисты - зародыша первых 18 дней после оплодотворения, реализующиеся в виде двойниковых пороков, циклопии**
- ∅ Эмбриопатии – возникающие от 19 дня до конца 8 нед. беременности, обусловлены тератогенными воздействиями различных физических, хим. и биол. факторов - почти все изолированные и множеств. ВПР**
- ∅ Фетопатии – обусловлены повреждением плода от 9 нед. до окончания беременности (дистопии, гипоплазии)**
- ∅ Выделяют поведенческий тератогенез.**

Повреждение на стадии прогенеза

- ∅ Лекарственные вещества могут губительно воздействовать на формирование мужских и женских половых клеток влияя на эмбрион на стадии прогенеза, вызывая хромосомные aberrации или мутацию генов.
- ∅ Вероятность повреждения мужских половых клеток значительно меньше, чем женских.
- ∅ Так как сперматогенез длится 64 дня, а овогенез начинается с первым мейозом внутриутробно до второго мейоза который может произойти в любое время в организме женщины от полового созревания до 45 –50 лет.

Повреждение на стадии прогенеза

- Ø **Хромосомные аномалии особенно характерны для цитостатиков и антимитотических препаратов, антибиотиков тормозящих синтез белка (левомицетин, эритромицин, тетрациклин, аминогликозиды).**
- Ø **Доказано мутагенное действие фенобарбитала, некоторых фенотиазинов (тиопроперазин), лекарств нарушающих действие или усвоение фолиевой кислоты (триметоприм, дифенин, гексамедин).**
- Ø **Показано отрицательное действие на гаметы стимулятора овуляции кломифена, метадона (группа морфина).**

Внутриматочные стадии развития ребенка

Развитие плода разделяют на три стадии:

- Ø **Бластогенез** 0 – 18 дней
- Ø **Эмбриогенез** 19 дней – 12 недель
- Ø **Фетогенез** 13 – 40 недель

Бластогенез

- ∅ в этот период происходит трансформация оплодотворенной яйцеклетки (зиготы) из одноклеточного в многоклеточное образование.
- ∅ начинается с оплодотворения (слияния яйцеклетки и сперматозоида) и заканчивается в среднем через 18 дней, когда начинается кровообращение у плода.

Бластотоксическое действие

- ∅ Бластотоксическое действие возникает в первые 3 недели и заключается в отрицательном влиянии ЛС на зиготу и бластоцист, находящиеся в просвете фаллопиевых труб или в полости матки до периода имплантации и питающиеся маточным секретом.
- ∅ Повреждение и как правило гибель бластоцист оказывают следующие вещества:
 - ü гормоны (эстрагены, прогестагены, соматотропный гормон, дезоксикортикостерона ацетат),
 - ü антиметаболиты (меркаптоурил, фторурацил),
 - ü ингибиторы углеводного обмена (иодацетат)
 - ü белкового обмена (актиномицин),
 - ü салицилаты, барбитураты, сульфаниламиды, фторсодержащие вещества.

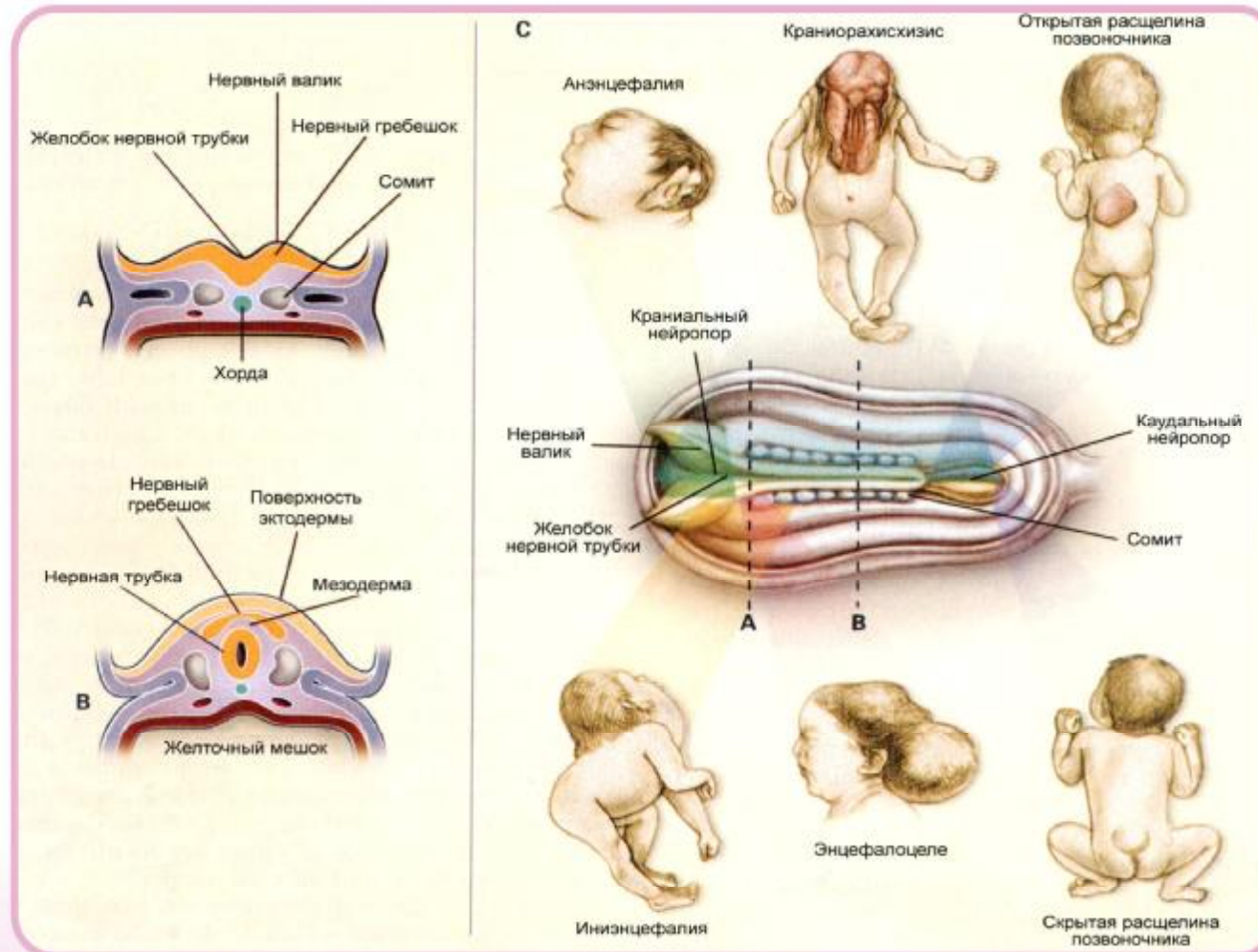
Бластотоксическое действие

- ∅ Повреждающие факторы вызывают гибель зародыша и прерывание беременности или же наоборот, не оставляют последствий («все или ничего») за счет высокой регенераторной способности эмбриона.
- ∅ В конце данного периода начинается дифференциация клеток, повышается обмен веществ эмбриона и снижается регенераторная способность.
- ∅ В это время повышена чувствительность к лекарственным веществам (I критический период).

Пороки на стадии бластогенеза



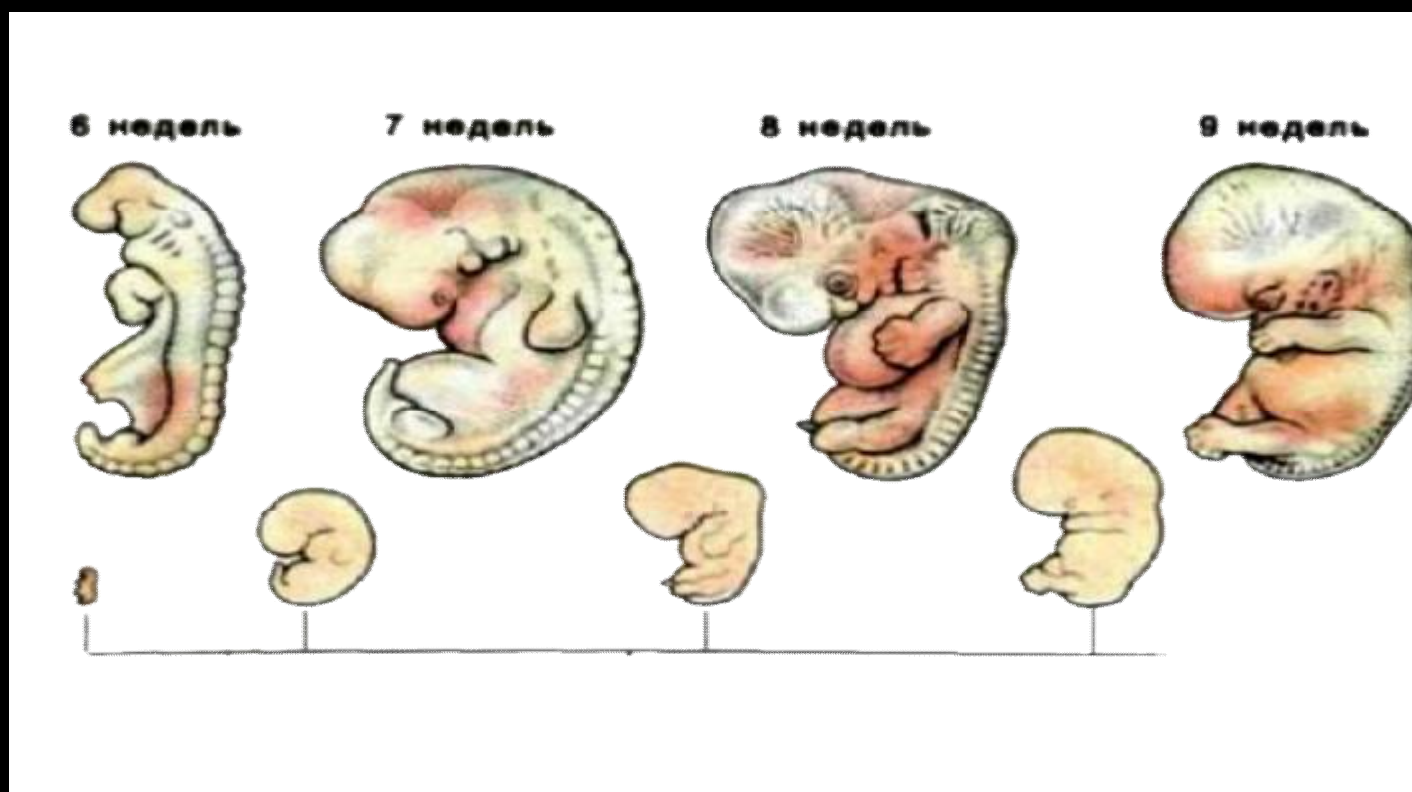
К неподдающимся хирургической коррекции ВПР плода относятся дефекты развития нервной трубки (ДНТ) плода



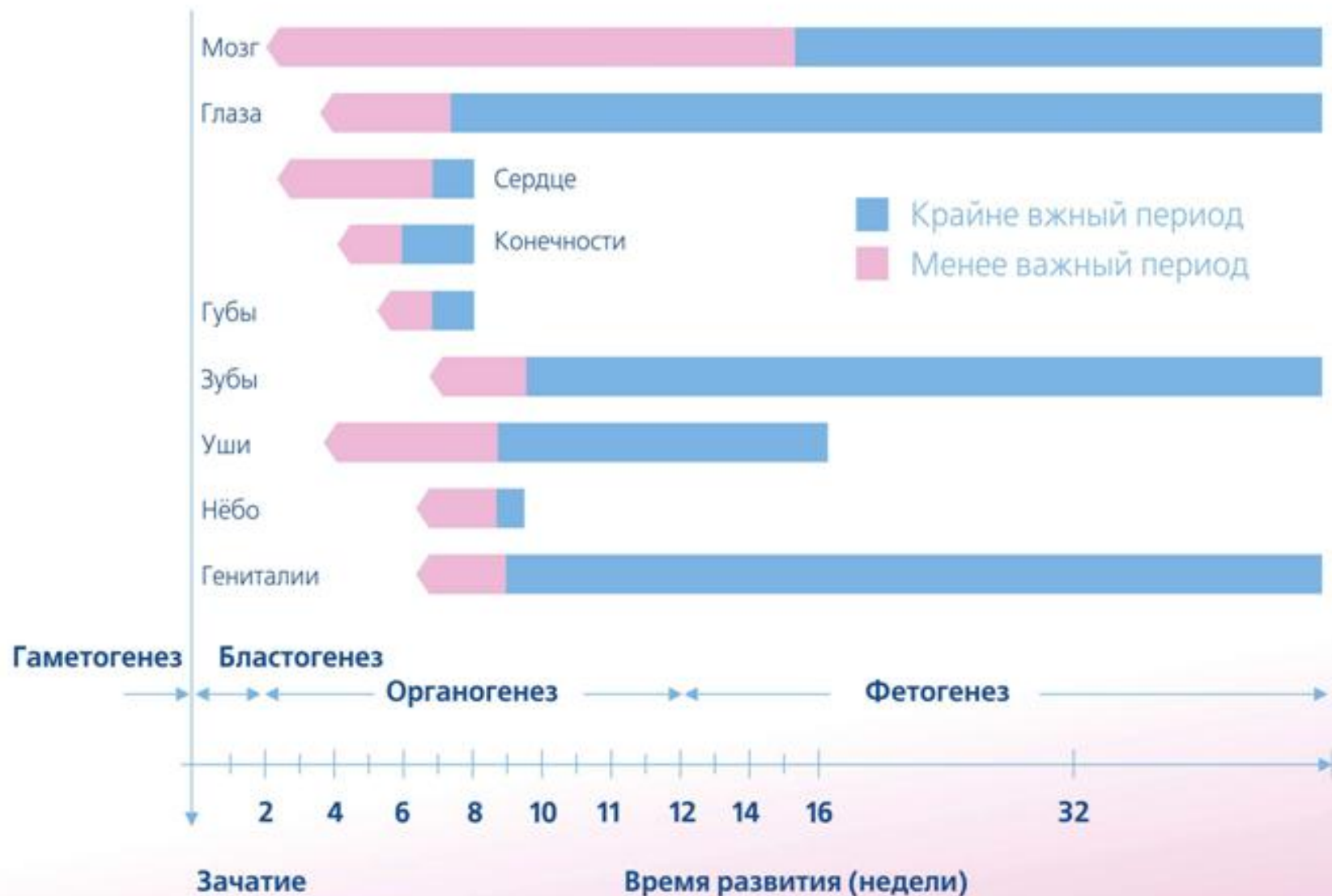
Тератогенное действие

- ∅ После имплантации начинается период органогенеза, завершающийся к 3—4-му месяцу внутриутробной жизни.
- ∅ В этом периоде наиболее чувствительной фазой считаются первые 3-8 недель (II критический период), когда чаще всего проявляется тератогенное и эмбриотоксическое действие препаратов, приводящее соответственно к формированию пороков развития и гибели плода.
- ∅ Поражаются те органы, которые в этот момент находятся в процессе дифференциации.
- ∅ Вариант порока зависит от срока на котором действовало ЛВ, дозы и длительности назначения ЛС, возраста беременной, от состояния ее здоровья, активности биотрансформационных систем, генетической предрасположенности к развитию того или иного порока.
- ∅ Существует некоторая специфичность тератогенного действия препаратов.

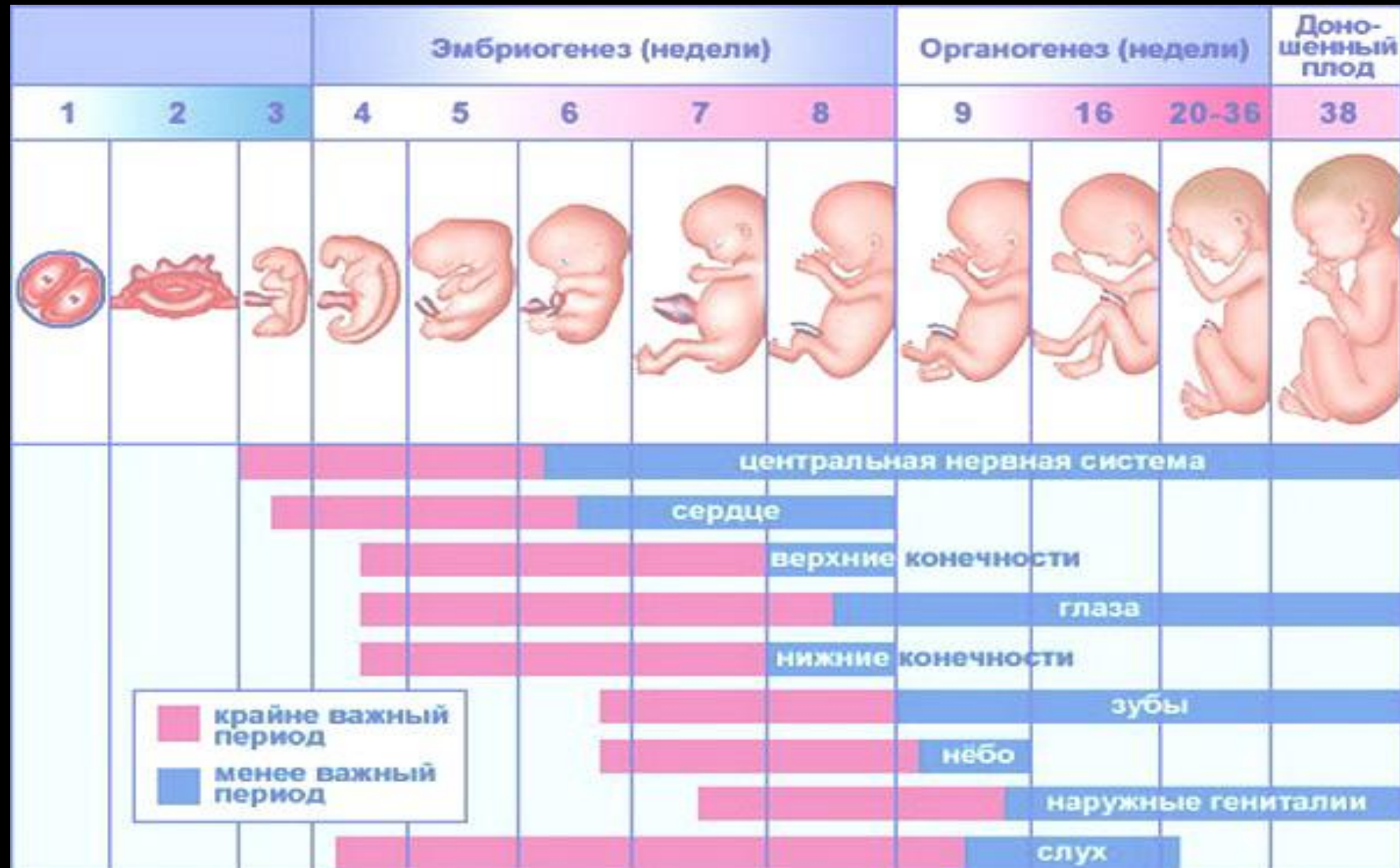
На стадии эмбриогенеза 19 дней – 12 недель формируются и начинают функционировать рудиментарные органы . В этот период, формирующийся зародыш называют эмбрионом.












Закладка большинства систем органов происходит до 8 недели развития плода



К концу 12-й недели беременности все органы и системы уже сформированы и координированно функционируют. Эмбрион, имеющий длину 90 мм и массу 45 г, превращается в плод.



СВЯЗЬ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНОВ И ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ

 Дефекты лёгких	A, B1, B2, B3, B5, B6, B7, B9, B12, C, D, E, PP
 Дефекты мозга	A, B1, B2, B3, B5, B6, B7, B9, B12, C, D, E, PP
 Врожденные пороки сердца	B1, B2, B3, B5, B6, B9, B12, C, D, E, PP
 Дефекты костей	B1, B2, B3, B5, B6, B7, B9, B12, C, D, E, PP
 Краниостеноз	B2, B6, B3, B5, B7, B9, B12, C, D, E, PP
 Дефекты конечностей	B2, B6, B3, B5, B7, B9, B12, C, D, E, PP
 Грыжи	A, B1, B2, B3, B5, B6, B7, B9, B12, C, D, E, PP
 Расщелина неба	B2, B6, B8, B9, B12, C, D, E, PP
 Дефекты нервной трубки	A, B1, B2, B6, B8, B9, B12, C, D, E, PP

Пороки эмбриона

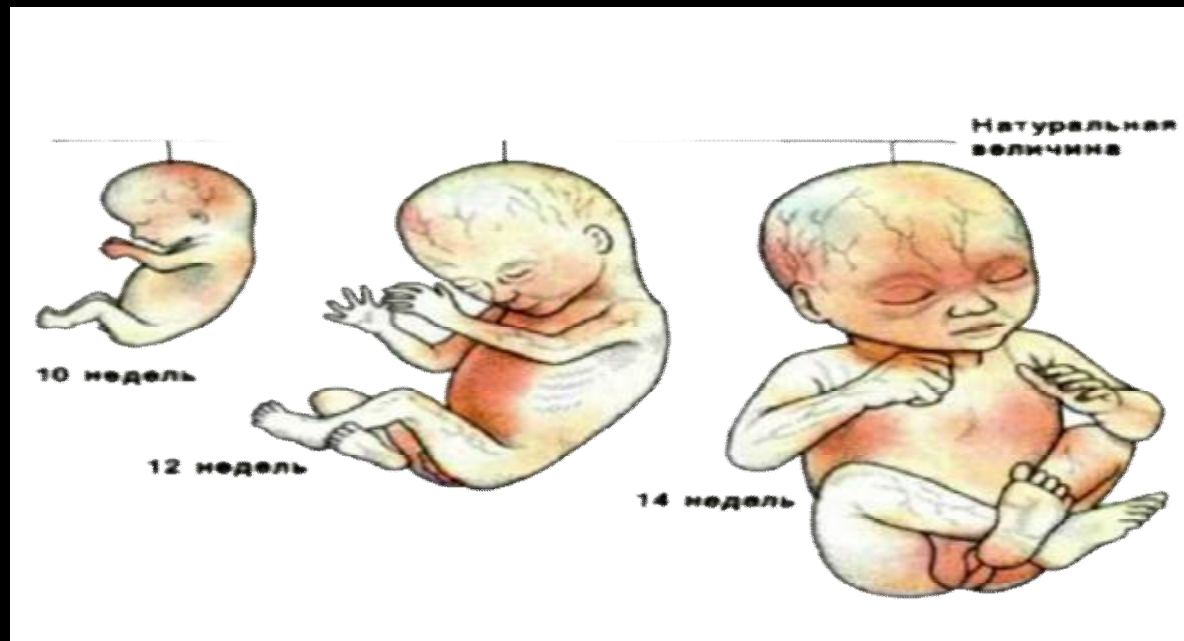


Незаращение позвонков (лат. Spina bifida)

Фетотоксическое действие.

- ∅ После завершения органогенеза начинается плодный, или фетальный, период развития, продолжающийся до 40 недель.
- ∅ В этот период практически не встречаются эмбриотоксические и тератогенные поражения, за исключением аномалий развития половых органов у плодов женского пола, возникающих под влиянием препаратов андрогенного действия.
- ∅ На 18-22-й неделе (III критический период) происходят наиболее значительные изменения биоэлектрической активности головного мозга, гемопоэза, продукции гормонов.

Во время фетогенеза (13 – 40 недель) быстро увеличиваются длина и масса зародыша, который с этой стадии беременности называют плодом. Рост и масса плода быстро увеличиваются, что позволяет получить представление о значительном количестве макро- и микропитательных веществ (нутриентов), которые плод должен получить от матери в течение оставшихся 28 недель беременности. При оптимальных условиях женщина может удовлетворить потребности плода



Фетотоксическое действие.

- Ø Другими словами встречающиеся побочные эффекты от проводимой терапии в 2-3 триместре беременности у плода обычно проявляются теми же побочными эффектами как и у обычного ребенка, взрослого.
- Ø Но дополнительно может проявляться задержкой нервно-психического развития и физического развития плода внутриутробно.
- Ø Например назначение индометацина приводит к закрытию артериального протока у плода до наступления родов.
- Ø В-адреномиметики нарушают углеводный обмен у плода, аминогликозиды действуют ототоксично на плод.

Пороки у плода



На стадии фетогенеза пороки формируются редко

Выделяют поведенческие тератогенные эффекты

- ∅ Проявляются в виде замедленной выработке рефлексов, снижения памяти, замедленной обучаемости, нарушением социального поведения,
- ∅ Адреналин, акминазин, витамин D, галоперидол, дифенин, кортикостероиды, морфин, имизин, натрия бромид, половые гормоны, резерпин, салицилаты, соматотропин, диазепам, тироксин, туринал, фенобарбитал, цитостатики,

Лекарства, противопоказанные для женщин в период лактации

Алкоголь	Головокружение, задержка роста, синдром Кушинга, снижение выработки молока
Амфетамины	Раздражительность, нарушение сна
Бромокриптин	Угнетение лактации
Хлорамфеникол	Угнетение костного мозга, тошнота, отказ от еды
Циметидин	Угнетение кислотности желудка у ребенка, угнетение обмена лекарств, стимуляция ЦНС
Кокаин	Синдром отмены, судороги, нарушение поведенческих реакций
Циклофосфамид	Угнетение иммунитета
Циклоспорин	Потенциальная нефротоксичность
Доксорубицин	Кардиотоксичность и угнетение костного мозга
Эрготамин	Тошнота, рвота, судороги, угнетение лактации
Соли золота	Сыпь, воспалительное поражение почек и печени
Героин	Развитие наркотической зависимости у новорожденных
Иод ¹²⁵	Угнетение функции щитовидной железы

Лекарства, противопоказанные для, женщин в период лактации

Иод ¹³¹	Риск развития рака щитовидной железы
Литий	Нарушение функции ЦНС, СС-нарушения
Метадон	При резкой отмене - синдром отмены опиата
Метотрексат	Угнетение иммунитета
Метронидазол	В молоке грудной железы присутствует в той же концентрации, что и в плазме крови женщины, поэтому возможно проявление мутагенных и канцерогенных эффектов
Морфин	Развитие привыкания
Фенциклидин	Геморрагии
Радиофармацевтические средства	Угнетение костного мозга
Салицилаты	Метаболический ацидоз, сыпь; в качестве альтернативы предлагается ацетаминофен
Тинидазол	В грудном молоке присутствует в той же концентрации, что и в плазме матери, поэтому возможны мутагенные и канцерогенные эффекты

Врожденные пороки подлежащие обязательному учету

- 
1. Анэнцефалия
 2. Спинномозговая грыжа
 3. Энцефалоцеле
 4. Гидроцефалия врожденная
 5. Микротия, аномия
 6. Расщелина неба
 7. Расщелина губы
и/или расщелина неба
 8. Транспозиция крупных
сосудов
 9. Гипоплазия левого сердца
 10. Атрезия пищевода
 11. Атрезия ануса
 12. Агенезия или дисгенезия почек
 13. Гипоспадия
 14. Эписпадия
 15. Экстрофия мочевого пузыря
 16. Редукционные пороки
конечностей
 17. Диафрагмальная грыжа
 18. Омфалоцеле
 19. Гастрошизис
 20. Синдром Дауна
 21. МВПР неясной этиологии

ТИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ:

- ∅ ПЕРВИЧНАЯ – ОХРАНА ПЕРИОДА ЗАЧАТИЯ
- ∅ ВТОРИЧНАЯ – ВСЕ ВИДЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ;
- ∅ ТРЕТИЧНАЯ – ЛЕЧЕНИЕ РЕБЁНКА

Периконцепционная профилактика- это комплексные профилактические мероприятия, проводящиеся за некоторое время до зачатия и в первые месяцы наступившей беременности.

Цель этих мероприятий - предотвращение тяжелых врожденных болезней у плода и создание наилучших условий для его развития.

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ

Ранняя диагностика беременности

- ∅ **УЗИ в 10-14 недель – оценка анатомии плода и состояния хориона с измерением ТВП, костей носа эмбриона**
- ∅ **Исследование сывороточных маркеров:**
 - ∅ **9-11 недель – PAPP-A, ХГЧ;**
 - ∅ **15-17 недель – АФП, ХГЧ, ЭЗ**
- ∅ **Ультразвуковое исследование 22-24 недели – оценка анатомии плода, состояние плаценты и количества вод с целью выявления ВПР и маркеров (абсолютных и относительных) хромосомной патологии у плода**
- ∅ **Инвазивные методы исследования: биопсия ворсин хориона 10-11 недель, амниоцентез 14 -18 недели, кордоцентез 20-24 недели.**

Источники информации по эффективности и безопасности применения ЛС при беременности

- ∅ Доклинические исследования
- ∅ Регистры пороков развития
- ∅ Регистры беременности
- ∅ Спонтанные сообщения (фармаконадзор)
- ∅ Клинические исследования
- ∅ Сравнительные обсервационные (наблюдательные исследования)

ССЫЛКИ НА САЙТЫ ОРГАНИЗАЦИЙ И ЖУРНАЛОВ, ЗАНИМАЮЩИХСЯ ВОПРОСАМИ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

МЕЖДУНАРОДНЫЕ ОРГАНИЗАЦИИ

Всемирная организация здравоохранения <u>World Health Organization (WHO / OMS)</u>	http://www.who.int/en/
Основные лекарственные средства и медицинская политика <u>Essential Drugs and Medicine Policy (EDM) / WHO / OMS</u>	http://www.who.int/medicines/en/
Сотрудничающий центр ВОЗ в Упсале <u>UMC (Uppsala Monitoring Centre) WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring (SWEDEN)</u>	http://www.who-umc.org/umc.html
Европейское агентство оценки медицинских продуктов <u>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products or European Medicines Evaluation Agency (EMA)</u>	http://www.eudra.org/en_home.htm
Фармацевтическая страница, <u>PharmWeb World Drug Alert</u>	http://www.pharmweb.net/pwmirror/pwq/pharmwebq7.html
<u>PNEUMOTOX On Line /</u> Лекарственно-индуцированные заболевания легких	http://soft.mydiv.net/pda/cname29/cname43/index37.html

ССЫЛКИ НА САЙТЫ ОРГАНИЗАЦИЙ И ЖУРНАЛОВ, ЗАНИМАЮЩИХСЯ ВОПРОСАМИ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

НАЦИОНАЛЬНЫЕ ОРГАНИЗАЦИИ

Австралия Australian Therapeutic Goods Administration (TGA)	http://www.eposib.com/links/go.php?url=http://www.tga.health.gov.au/cm/fs_codex.htm&title
Канада Health Canada on-line	www.hc-sc.gc.ca/english/index.htm
Соединенное королевство Medicines Control Agency (MCA)	http://www.open.gov.uk/mca/mcahome.htm
Франция : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS)	http://afssaps.sante.fr/
Ирландия : Irish Medicines Board Drug Safety Newsletter	http://www.artsenapotheke.nl/c53474
Франция CRPV de Montpellier	http://www.upml.fr/pharmaco.htm
США: Система сообщений о НПР FDA / CDER / Adverse Event Reporting System	http://www.fda.gov/cder/aers/default.htm
США: USA : FDA / MedWatch	http://www.fda.gov/medwatch/index.html
США: Национальный институт здравоохранения National Institutes of Health (NIH)	http://www.nih.gov/
США: Центры по контролю и профилактике заболеваний Centers for Disease Control (CDC)	http://www.cdc.gov/
США: Институт безопасной практики применения лекарств Institute for Safe Medication Practices (USA)	http://www.ismp.org/
Новая Зеландия : Medsafe	http://www.medsafe.govt.nz/Profs/profs.asp
Япония	www.mhw.go.jp/english/index.html

ССЫЛКИ НА САЙТЫ ОРГАНИЗАЦИЙ И ЖУРНАЛОВ, ЗАНИМАЮЩИХСЯ ВОПРОСАМИ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

ТЕРАТОЛОГИЯ	
Европейское общество тератологии: European Teratology Society / Newsletter	http://www.etsoc.com/
EUROCAT	http://www.eurocat.ulster.ac.uk/
DART / ETIC	http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?DARTETIC.htm
Тератологическое общество: Teratology Society	http://teratology.org/
Журнал: « Teratology »	http://www3.interscience.wiley.com/journal/32162/home
Регистр применения антиэпилептических препаратов во время беременности: Antiepileptic drug pregnancy registry	http://www.aedpregnancyregistry.org/
Выписывание ЛС при беременности: Prescribing medicines in pregnancy / Prescription Medicines / Therapeutic Goods Administration	http://www.tga.gov.au/docs/html/mip/medicine.htm
Центр по оценке риска репродуктивной функции человека: Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction (CERHR)	http://cerhr.niehs.nih.gov/index.html
DART / ETIC – ссылки по тератологии	http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?DARTETIC.htm

<http://cerhr.niehs.nih.gov/>

Google Перевести - Windows Internet Explorer

К:\скачал\вит а.mht

Файл Правка Вид Избранное Сервис Справка

Google Переводчик

Перевести

Язык оригинала: английский Язык перевода: русский

Справка Войти

Показать: Перевод Оригинал

Google Переводчик

Перевести

Язык оригинала: английский Язык перевода: русский

Справка Войти

Показать: Перевод Оригинал

| Контакты | Поиск | Присоединяйтесь | Карта сайта | Главная



THE TERATOLOGY SOCIETY



Новости и информация | Сессии | Членство | Публикации | Ресурсы | Студенческие и постдока Корнер | Карьера

Тератологии общества Документ с изложением позиции:

Рекомендации в отношении витамина А во время беременности

Тератология 35:269-275 (1987)
© 1987 Alan R. LISS, INC

Содержание

- [Рекомендации](#)
- [Введение](#)
- [Экспериментальные исследования](#)
- [Исследования человека](#)
- [Выводы](#)
- [ЛИТЕРАТУРА](#)

РЕКОМЕНДАЦИИ

Хорошо известно, что витамин А является необходимым питательным веществом для нормальной клеточной функции, в том числе воспроизводства и развития. Дефицит витамина А является глобальной проблемой огромных масштабов. Следует отметить, что "витамин" представляет собой термин часто используется неоднозначно. Указано общее содержание витамина А из продуктов обычно входят витамин А, полученных из-каротин, витамин 1 прекурсоров, а также ретинола. Каротин, например, бета-каротин, не связанные с витаминами токсических эффектов, соответственно предупреждения, содержащиеся в настоящем документе предназначен для стран и их граждан, которые имеют высокие потенции витамин-препаратов (как ретинол или Retinyl эфиров) легко доступны. Добавки, которые содержат 25 000 международных единиц (МЕ) или больше витамина в капсуле доступны как внебиржевой подготовки во многих областях. Риск врожденных дефектов из-за синтетических аналогов витамина уже были зарегистрированы в людях, а в последнее время приема избыточного витамина А (25 000 МЕ или более) как ретинол / эфиры Retinyl во время беременности было связано с некоторыми

Неизвестная зона (смешанная) 100%

пуск К:\скачал К:\4534 Google Перевести - ... Выполнено: 24% из ... Тератологический ... 11:10

Шведский Медицинский Регистр Рождаемости Swedish Medical Birth Registry

<http://www.socialstyrelsen.se>

- Ø Основан в 1973г. Указом парламента Швеции
- Ø Содержит данные обо всех беременностях и родах в Швеции с 1973г. (85 000 – 120 000 в год).
- Ø Учитываемые параметры: данные о предыдущих беременностях, вредных привычках, приеме ЛС, семейном положении, типе родов, диагнозе матери и плода, операциях, состоянии новорожденного, окружности головы, масса тела при рождении, национальность и др.

http://www.fda.gov

Google Перевести - Windows Internet Explorer

http://translate.google.com/translate?hl=ru&sl=en&u=http://www.womenshealth.gov/index.htm&prev=/search%3Fq%3Dhttp://www.cdc.gov/nchs/datawh/ftp/ftpdata/ftp

Google Переводчик

Язык оригинала: английский Язык перевода: русский

Справка | Войти

Показать: Перевод Оригинал

U.S. Department of Health & Human Services www.hhs.gov

FDA U.S. Food and Drug Administration

Алфавитный указатель Search

Дома | Питание | Наркотикам | Медицинские приборы | Вакцины, крови и Biologics | Животных и ветеринарной | Косметика | Излучающее продукты | Табачные изделия

Доля Email страницу

Наука и исследования

Дома > Наука и исследования > Наука и Специальные темы > Здоровье женщин исследований

Наука и Специальные темы

- Здоровье женщин исследований
 - Продвижение науки
 - О Управления здоровья женщин
 - Участие женщин в клинических испытаниях
 - Для ученых и клиницистов
 - Ответ на запрос Конгресса на 2002 финансовый финансирование гендерных исследований
 - Возможности финансирования и инициатив
 - OWN Презентации
 - Отчеты

Список реестров Беременность воздействия

Этот список, упорядоченные по:

Общая информация о беременности Реестры

- Реестры, что исследование лекарственных средств для конкретных заболеваний
- Реестры, что изучение конкретных изделий медицинского назначения
- Препараты, применяемые в реестре сосредоточены на конкретных болезней

Символ * означает, что ваш врач зачислит вас в реестре.

Конкретные Медицинские условия

Клиническое состояние	Медицинская продукция Училась	Название реестра	Контактная информация
ВИЧ / СПИД	ВИЧ / СПИД лекарственных средств	Антиретровирусная Беременность реестра	Кендл Международного Северной Америка: Телефон: 1-800-258-4263 (звонок бесплатный) Факс: 1-800-800-1052 За пределами Северной Америки: Телефон: 910-256-0238 (звонок собирать) Факс: 910-256-0637 http://www.kendle.com/LS_Pregnancy_Registries.php
Рак	Рак лекарственных средств	Рак и родам реестра	Купер здравоохранения Телефон: 1-877-635-4499 (звонок бесплатный) Телефон: 856-757-7876 Телефон: 856-342-2491 www.cooperhealth.org/содержание / pregnancyandcancer.htm
Эпилепсия	Эпилепсия лекарственных средств	AED (противоэпилептических препарата) Беременность реестра	Генетики и тератологии группы Massachusetts General Hospital Телефон: 1-888-233-2334 (звонок бесплатный) Факс: 617-724-8307

http://translate.googleusercontent.com/translate_c?hl=ru&sl=en&u=http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm134866.htm&

Интернет 100%

пуск К:\скачал К:\4534 Google Перевести - ... фда - Microsoft Word 10:39

<http://www.womenshealth.gov>

Беременность и лекарства <<Часто задаваемые вопросы <<womenshealth.gov - Windows Internet Explorer

К:\скачал\Беременность и лекарства Часто задаваемые вопросы womenshealth.gov.mht

Файл Правка Вид Избранное Сервис Справка

Беременность и лекарства <<Часто задаваемые в...

www.hhs.gov OPHS

U.S. Department of Health & Human Services

womenshealth.gov

The Federal Government Source for Women's Health Information

www.hhs.gov OPHS

The National Women's Health Information Center
U.S. Department of Health and Human Services
Office on Women's Health

1-800-994-9662 TDD: 1-888-220-5446

Поиск

Часто задаваемые вопросы Главная

Рубрика Список

A-Я список

En español

Главная womenshealth.gov

Беременность и лекарства

Главная > Часто задаваемые вопросы > Беременность и лекарства

[Версия для печати - PDF файл, 860 Kb]

[Дайте нам отзыв об этой информации](#)

- [Безопасно ли использовать лекарства, а я беременна?](#)
- [Как я должен решить, использовать ли лекарства, пока я беременна?](#)
- [Где врачи и медсестры, узнать об использовании лекарственных средств во время беременности?](#)
- [Как отпускаемых по рецептам и без рецепта \(ОТС\) медицины этикетки помочь своему врачу выбрать правильное лекарство для меня, когда я беременна?](#)
- [Что делать, если я думаю о забеременеть?](#)
- [Безопасно ли использовать лекарства, а я пытаюсь забеременеть?](#)
- [Что делать, если я заболела и потребность к применению лекарств, а я беременна?](#)
- [У меня есть проблемы со здоровьем. Должен ли я прекратить использовать это лекарство, а я беременна?](#)
- [Есть витамины безопасны для меня, пока я беременна?](#)
- [Есть травяные средства правовой защиты или натуральных продуктов, безопасных для меня, когда я беременна?](#)
- [В будущем, будет ли более эффективные способы знаю, если лекарства являются безопасными для использования во время беременности?](#)
- [Для получения дополнительной информации](#)

Безопасно ли использовать лекарства, а я беременна?

Существует нет четкого ответа на этот вопрос. Перед тем, как запустить или остановить любое лекарство, это всегда лучше поговорить с врачом, который заботится о Вас, в то время как Вы беременны. Читайте дальше, чтобы узнать о решении вопроса о применении лекарств во время беременности.

[Вернуться к началу]

Как я должен решить, использовать ли лекарства, пока я беременна?

При принятии решения о том, следует ли использовать лекарства во время беременности, вы и ваш врач должны говорить о пользе медицины и риски.

Неизвестная зона (смешанная) 100%

пуск К:\скачал К:\4534 Беременность и лек... 10:34

Классификации категорий риска при беременности

∅ Farmaceutiska Specialiteter i Sverige
(**FASS**, Швеция, 1978).

∅ Food and Drug Administration
(**FDA**, США, 1979).

∅ Australian Drug Evaluation Committee
(**ADEC**, Австралия, 1989)

Категории безопасности применения ЛС при беременности (FDA Pregnancy Categories)



- ⊘ **A** – в результате адекватных и строго контролируемых исследований не выявлено риска неблагоприятного воздействия на плод в первом триместре беременности (и нет данных, свидетельствующих о подобном риске в последующих триместрах).
- ⊘ **B** – изучение репродукции на животных не выявило риска неблагоприятного действия на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено.
- ⊘ **C** – изучение репродукции на животных выявило неблагоприятное действие на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено, однако потенциальная польза, связанная с применением лекарственного средства у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск.
- ⊘ **D** – имеются доказательства риска неблагоприятного действия лекарственного средства на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике, однако потенциальная польза, связанная с применением лекарственного средства у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск.
- ⊘ **X** – испытания на животных или клинические испытания выявили нарушения развития плода и/или имеются доказательства риска неблагоприятного действия лекарственного средства на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике; риск, связанный с применением лекарственных средств у беременных, превышает потенциальную пользу.

Лекарственные средства, абсолютно противопоказанные в период беременности (категория X)

Лекарства	Последствия для плода
Андрогены	Вирилизация, укорочение конечностей, аномалии трахеи, пищевода, дефекты сердечно-сосудистой системы.
Диэтилстилбестрол	Аденокарцинома влагалища, дефекты шейки матки, пениса, гипотрофия яичек.
Стрептомицин	Глухота.
Дисульфирам	Спонтанные аборт, расщепление конечностей, косолапость.
Эстрогены	Врожденные дефекты сердца, феминизация мужского плода, аномалии сосудов.
Газовые анестетики (галотан)	Спонтанные аборт.
Иод 131	Кретинизм, гипотериоз.
Метилтестостерон	Маскулинизация женского плода.
Прогестины	Маскулинизация женского плода, увеличение клитора, пояснично-крестцовое сращение.
Хинин	Задержка психического развития, ототоксичность, врожденная глаукома, аномалии мочеполовой системы, смерть плода.
Талидомид	Дефекты конечностей, аномалии сердца, почек и желудочно-мышечного тракта.
Ретиноиды - аналоги витамина А (изотретиноин-роаккутан, этре-тинат, тигазон, аци-третин)	Аномалии конечностей, черепно-лицевых отделов, аномалии сердца и ЦНС, мочеполовой системы, недоразвитие ушных раковин.
Триметадон	Характерное лицо (V-образные брови и низко поставленные глаза), аномалии сердца, глаз, задержка психического развития.

ЛС обладающие тератогенным действием (категория D)

Антибиотики	Тетрациклин	Дисколлорация зубов, гипоплазия зубной эмали;
Антидепрессанты	Литий Диазепам Имипрамин Нортриптилин	Врожденные заболевания сердца, зоб, гипотония, неонатальный цианоз; Гипотермия, гипотония, раздвоение и аномалии конечностей; Нарушения со стороны органов дыхания, дефекты конечностей, тахикардия, задержка мочи, неонатальный дистресс-синдром; Неонатальный дистресс-синдром, цианоз, гипертония, тремор, задержка мочи.
Анальгетики	Аспирин Индометацин Колхицин	Неонатальное кровотечение, внутричерепное кровотечение у недоношенных, стойкая гипертензия легочной артерии; Неонатальная гипертензия легочных артерий, нарушение сердечно-легочной адаптации, смерть плода. Спонтанные аборты, трисомия 21.
Антикоагулянты	Варфарин	Эмбриопатия, задержка развития, атрофия зрительного нерва, судороги, кровотечение, приводящее к летальному исходу
Противосудорожные	Фенобарбитал Фенитоин Вальпроат натрия Этосуксимид	Ухудшение слуха, угнетение ЦНС, анемия, тремор, синдром отмены, гипертензия; Аномалии конечностей и черепно-лицевого отдела, задержка умственного развития, врожденные заболевания сердца, кровотечения; Расщелина позвоночника; Монголоидная внешность, короткая шея, лишний сосок, задержка развития, дермоидная фистула

ЛС обладающие тератогенным действием (категория D)

Гипотензивные	Гидрохлортиазид Резерпин	Холестаза, панкреатит; Гиперемия слизистой носа, летаргия, гипотермия, брадикардия.
Противоопухолевые	Азатиопирин 5-фторурацил Меркаптопурин Метотрексат Винкристин	Стеноз легких, полидактилия, лицевой дисморфогенез; Аборты, дефекты черепно-лицевого отдела; Аборты, дефекты черепно-лицевого отдела; Отсутствие лобной кости, сращение костей черепа, аборты, задержка послеродового развития; Маленький плод, неправильное положение плода.
Антитиреоидные	Метимазол	Зоб, изъязвление срединного отдела волосистой части головы.
Гипогликемические	Хлорпропамид	Частые пороки развития, гипогликемия (бутамид, букарбан, глибутид, глибенкламид).
Анксиолитики	Хлордиазепоксид	Депрессия, полусознательное состояние, синдром абстиненции, гипервозбудимость.
Витамины	Витамин А в дозах свыше 10.000 МЕ в сутки	Дефекты сердечно-сосудистой системы, ушных раковин и др.

http://www.tga.gov

Google Перевести - Windows Internet Explorer

К:\скачал\Австралия проблемы без лек.mht

Google Переводчик

Язык оригинала: английский Язык перевода: русский

Перевести

Справка | Войти

Показать: Перевод Оригинал


Google Переводчик

Язык оригинала: английский Язык перевода: русский

Перевести

Справка | Войти

Показать: Перевод Оригинал

 Australian Government
Department of Health and Ageing
Therapeutic Goods Administration

Search

А руководство | Карта сайта | Поиск продукта регистрации (искусства ")

TGA - охрана здоровья населения и безопасности в Австралии путем регулирования лекарственных средств, медицинской техники, крови и тканей

Информация о безопасности | О TGA | Информация для | Регулирование | Новости | Контакт TGA

Главная > Информация > профессионалов здравоохранения > Лекарственные средства > Назначение лекарственных средств во время беременности > Australian классификации наркотиков

Информация для

- Потребители
- Специалисты в области здравоохранения
- Производители
- Лаборатории
- Путешественников
- Импортеры / экспортеры
- Средства массовой информации

Назначение лекарственных средств во время беременности, 4-е издание

Австралийский классификации наркотиков

Этот документ является частью Назначение лекарственных средств во время беременности, 4-е издание

**** Примечание: Лекарства, которые были утверждены с 1999 года или имели категории изменения не могут быть ниже. Пожалуйста, обратитесь к Печатная версия этой брошюры, а также поправки к нему .****

Австралийский классификации наркотиков

Для поиска лекарства на этой странице по названию предполагается, что вы используете браузер "Найти" функции (Control-F или изменить, найти в большинстве браузеров).

Пищеварительная система	Препараты, применяемые в дерматологии
Аллергия и иммунная система	Эндокринная система
Противомикробные	Мочеполовой системы
Противоопухолевых агентов	Метаболизм
Сердечно-сосудистая система	Разное
Центральная нервная система	Рот подготовка
Противозачаточные средства	Опорно-двигательная система
Диагностические средства	Офтальмология наркотиков
Лекарственные средства, влияющие крови и кроветворных тканей	Дыхательная система
Препараты, используемые для анестезии	Австралийский категории

Пищеварительная система

Повышенная кислотность, рефлюкс, язва

Альгинаты / антациды Категория

Висмут subcitrate Категория B2

Тагамет, цисаприд, фамотидин, ранитидин, сукральфатом Категория B1

http://translate.googleusercontent.com/translate_c?hl=ru&sl=en&u=http://www.tga.gov.au/visitor/index.htm&prev=/search%3Fq%3Dhtt

Неизвестная зона (смешанная) 100%

пункт К:\скачал Google Перевести - ... 10:14

Категории безопасности применения ЛС при беременности (Австралийского центра)

- ∅ **Категория** - ЛС, которые были использованы у большого количества беременных женщин и женщин детородного возраста без каких-либо проверенных увеличении частоты пороков развития или косвенного вредного воздействия на плод.
- ∅ **Категория В1** - ЛС, которые были использованы у ограниченного числа беременных женщин и женщин детородного возраста без увеличения частоты пороков развития или других прямых или косвенного вредного воздействия на плод человека. Исследования на животных не показали, возросшего тератогенного потенциала.
- ∅ **Категория В2** - ЛС, которые были использованы у ограниченного числа беременных женщин и женщин детородного возраста без увеличения частоты пороков развития или других прямых или косвенного вредного воздействия на плод человека. Исследования на животных являются недостаточными, но имеющиеся данные не свидетельствует о возросшем тератогенном потенциале.
- ∅ **Категория В3** - ЛС, которые были использованы у ограниченного числа беременных женщин и женщин детородного возраста без увеличения частоты пороков развития или других прямых или косвенного вредного воздействия на плод человека. Исследования на животных показали, свидетельствует о возросшем возникновения повреждений плода, значение, которое считается неопределенной людей.
- ∅ **Категория С** - ЛС, которые в силу их фармакологических эффектов, привели или могут быть подозреваемых причинения вредного воздействия на организм человека плода или новорожденного, не вызывая пороки развития. Эти эффекты могут быть обратимыми. Сопровождающие тексты должны быть востребованы в качестве дополнительной информации.
- ∅ **Категория D** - ЛС, которые вызвали, как предполагается, привели или могут быть причиной, увеличение числа человеческих пороков развития плода или необратимого ущерба. Эти препараты могут оказывать отрицательные фармакологические эффекты.
- Категория X** - ЛС, которые обладают такими высоким риском, вызывая постоянные разрушения к плоду, что они не должны использоваться во время беременности или когда есть возможность беременности.

Ограничения применения препаратов во время беременности

*ФК, Европейское Бюро ВОЗ, FDA –
данные по отдельным препаратам
разнятся, общее:*

- ∅ необходимо соблюдать осторожность при назначении**
- ∅ экспериментальных и клинических данных безопасности по многим препаратам недостаточно**

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПРИКАЗ №88 от

28.03.2001г.

О введении в действие отраслевого стандарта
« Государственный Информационный стандарт
Лекарственного средства. Основные положения».

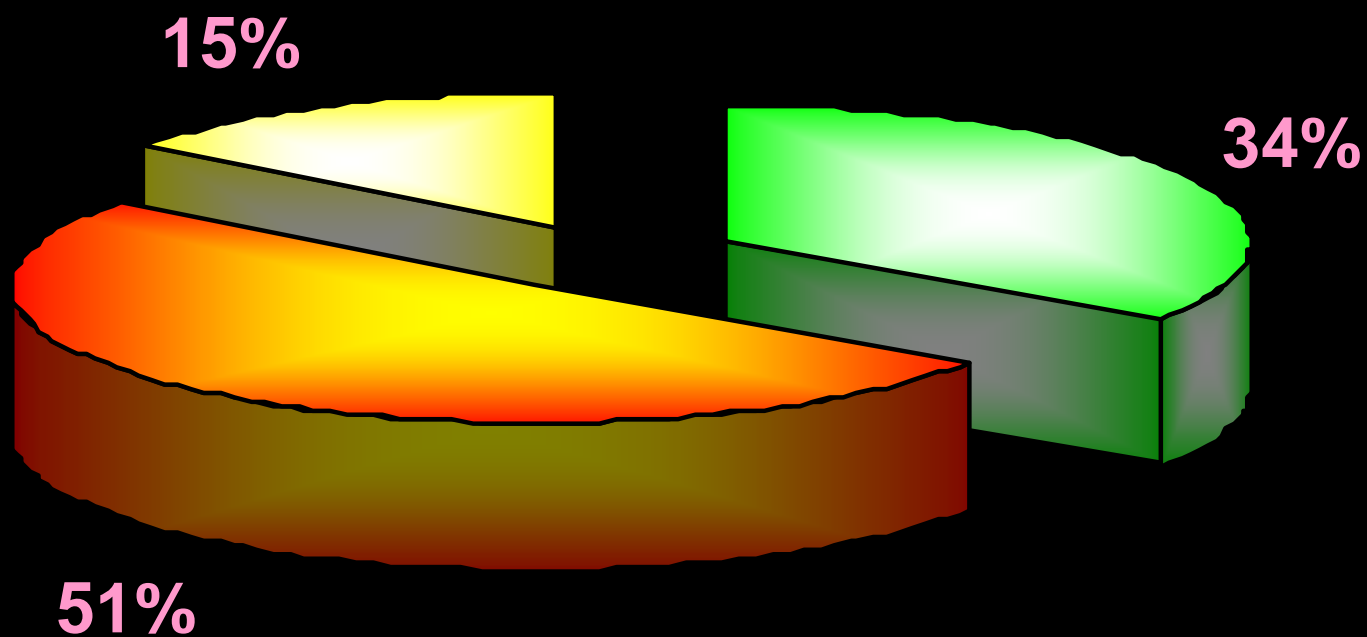
*Инструкция по применению лекарственного
препарата для специалистов -*

**официальный документ, содержащий
информацию о лекарственном препарате,
необходимую и достаточную для его
эффективного и безопасного медицинского
применения**

Официальная инструкция производителя относительно применения при беременности:

- ∅ *С осторожностью* - официальные запреты на применение препарата в период беременности не установлены, научные сведения о возможности применения препарата в период беременности отсутствуют или противоречивы. Применение возможно только по строгим показаниям или при угрожающих жизни состояниях, при уверенности врача, что потенциальная польза от применения лекарственных средств у беременных превышает возможный вред для плода.
- ∅ *Запрещено* - имеются противопоказания к применению при беременности.

Соотношение женщин, принимавших лекарственные препараты (в разрезе официальной информации производителя о степени их безопасности для плода)



■ Разрешены ■ Запрещены ■ С осторожностью

«Фармакоэпидемиология использования лекарственных препаратов у женщин в период беременности» Дрозд Елена Брониславовна, 2003

ФЗ от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Статья 37. Порядки оказания медицинской помощи и стандарты медицинской помощи *Часть 1 статьи 37 настоящего Федерального закона вступает в силу с 1 января 2013 г.*

1. Медицинская помощь организуется и оказывается в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, обязательными для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями, а также на основе стандартов медицинской помощи.
2. Порядки оказания медицинской помощи и стандарты медицинской помощи утверждаются уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.
3. Порядок оказания медицинской помощи разрабатывается по отдельным ее видам, профилям, заболеваниям или состояниям (группам заболеваний или состояний) и включает в себя:
 - ∅ 1) этапы оказания медицинской помощи;
 - ∅ 2) правила организации деятельности медицинской организации (ее структурного подразделения, врача);
 - ∅ 3) стандарт оснащения медицинской организации, ее структурных подразделений;
 - ∅ 4) рекомендуемые штатные нормативы медицинской организации, ее структурных подразделений;
 - ∅ 5) иные положения исходя из особенностей оказания медицинской помощи.
4. Стандарт медицинской помощи разрабатывается в соответствии с номенклатурой медицинских услуг и включает в себя усредненные показатели частоты предоставления и кратности применения:
 - ∅ 1) медицинских услуг;
 - ∅ 2) зарегистрированных на территории Российской Федерации лекарственных препаратов (с указанием средних доз) в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата и фармакотерапевтической группой по анатомо-терапевтическо-химической классификации, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения;
 - ∅ 3) медицинских изделий, имплантируемых в организм человека;
 - ∅ 4) компонентов крови;
 - ∅ 5) видов лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания;
 - ∅ 6) иного исходя из особенностей заболевания (состояния).
5. Назначение и применение лекарственных препаратов, медицинских изделий и специализированных продуктов лечебного питания, не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи, допускаются в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии.

ФЗ от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

4. Стандарт медицинской помощи разрабатывается в соответствии с номенклатурой медицинских услуг и включает в себя усредненные показатели частоты предоставления и кратности применения:

- ∅ 1) медицинских услуг;
 - ∅ 2) зарегистрированных на территории Российской Федерации лекарственных препаратов (с указанием средних доз) в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата и фармакотерапевтической группой по анатомо-терапевтическо-химической классификации, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения;
 - ∅ 3) медицинских изделий, имплантируемых в организм человека;
 - ∅ 4) компонентов крови;
 - ∅ 5) видов лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания;
 - ∅ 6) иного исходя из особенностей заболевания (состояния).
- ∅ Назначение и применение лекарственных препаратов, медицинских изделий и специализированных продуктов лечебного питания, не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи, допускаются в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии.

Федеральный закон от 12.04.2010 года № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»

Принят Государственной Думой 24 марта 2010 года

Статья 38. Клинические исследования лекарственных препаратов для медицинского применения

- Ø **1. Клинические исследования лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе международные многоцентровые, многоцентровые, пострегистрационные, проводятся для государственной регистрации лекарственных препаратов и иного предназначения в одной или нескольких медицинских организациях в соответствии с правилами клинической практики, утвержденными уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, соответственно в следующих целях:**
- ü **1) установление безопасности лекарственных препаратов для здоровых добровольцев и (или) переносимости их здоровыми добровольцами, за исключением таких исследований лекарственных препаратов, произведенных за пределами Российской Федерации;**
- ü **2) подбор оптимальных дозировок лекарственного препарата и курса лечения для пациентов с определенным заболеванием, оптимальных доз и схем вакцинации иммунобиологическими лекарственными препаратами здоровых добровольцев;**
- ü **3) установление безопасности лекарственного препарата и его эффективности для пациентов с определенным заболеванием, профилактической эффективности иммунобиологических лекарственных препаратов для здоровых добровольцев;**
- ü **4) изучение возможности расширения показаний для медицинского применения и выявления ранее неизвестных побочных действий зарегистрированных лекарственных препаратов.**

Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005
"Надлежащая клиническая практика" ГОСТ Р 52379-2005
НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
НАДЛЕЖАЩАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Исследуемый продукт (investigational product):

- ∅ Лекарственная форма активного вещества или плацебо, изучаемая или используемая для контроля в клиническом исследовании, в том числе зарегистрированный лекарственный продукт в случае, если способ его применения отличается от утвержденного, а также при его использовании по новому показанию или для получения дополнительной информации по утвержденному показанию.**

Федеральный закон от 12.04.2010 года № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»

Принят Государственной Думой 24 марта 2010 года

Статья 43. Права пациентов, участвующих в клиническом исследовании лекарственного препарата для медицинского применения

⊘ **6.** Запрещается проведение клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения с участием в качестве пациентов:

ii) **2) женщин в период беременности, женщин в период грудного вскармливания, за исключением случаев, если проводится клиническое исследование лекарственного препарата, предназначенного для указанных женщин, при условии необходимости получения информации только во время проведения соответствующих клинических исследований и принятия всех необходимых мер по исключению риска нанесения вреда женщине в период беременности, женщине в период грудного вскармливания, плоду или ребенку;**

Федеральный закон от 12.04.2010 года № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»

Принят Государственной Думой 24 марта 2010 года

Статья 69. Возмещение вреда, причиненного здоровью граждан вследствие применения лекарственных препаратов

3. Возмещение вреда, причиненного здоровью граждан вследствие применения лекарственных препаратов или совершения противоправных действий субъектами обращения лекарственных средств, осуществляется в соответствии с законодательством Российской Федерации.

Использование ЛС у беременных

- ∅ **Беременность изменяет естественный иммунитет, приводя к активации условнопатогенной микрофлоры, вирусных, бактериальных и грибковых инфекций**
- ∅ **До 50% женщин во время беременности и кормления грудью принимают антибактериальные, противовирусные и противогрибковые препараты**

Инфекции и беременность

- ∅ Скрининг беременных женщин на большое число инфекционных заболеваний зачастую приводит к их первичному обнаружению (ЦМВ, ИППП и т.д.)
- ∅ Возникает необходимость терапии заболеваний, которые вне беременности и обострения не требовали бы лечения или требовали симптоматического лечения (ЦМВ, герпес, ОРВИ и т.д.)

Урогенитальный хламидиоз

Чувствительность – это выявляемость.

ÿ Если чувствительность равна 75%, то независимо от того, сколько больных будет в исследуемой группе, $\frac{3}{4}$ из них будут выявлены с помощью теста.

Специфичность – ложность результата.

ÿ Если специфичность составляет 90%, то среди лиц не имеющих данного заболевания положительный результат (ложный!) будет получен у 10 % больных.

Урогенитальный хламидиоз

Достоинства и недостатки различных методов обнаружения *C.trachomatis*

Характеристика метода	Культуральные исследования	ПИФ (прямая иммунофлюоресценция)	ИФА-методы	ПЦР, ЛЦР
Исследуемый материал	Большинство	Любой	Ограничения из-за неспецифичности реакций	Любой
Чтение результатов	Субъективное, умеренно утомительное	Субъективное, утомительное	Объективное простое	Объективное простое
Время выполнения	12-72 часа	30 минут	3 часа	4,5-5 часов
Результат зависит от следующих факторов	Чувствительности клеточной культуры	Опыта микроскописта	Присущей мощности теста	Хорошего контроля и отсутствия контаминации
Использование в качестве контроля эффективности лечения	Рекомендуется	Ограничено	Ограничено	Рекомендуется с ограничениями
Чувствительность	40-85%	65-90%	20-85%	70-95%
Специфичность	0	85-90%	0	97-99%

Антибактериальные и противогрибковые препараты при беременности, кормлении грудью.

Препарат	Категория FDA	Информация производителя (беременность/кормление грудью)
<p>Пенициллины.</p> <p>Проходят через плаценту, однако неблагоприятное влияние на плод, как правило, отсутствует. При беременности увеличен клиренс пенициллинов. Проникают в грудное молоко. Возможно изменение кишечной микрофлоры, сенсibilизация ребенка, кандидоз, кожная сыпь.</p>		
Амоксициллин	В	С осторожностью/ С осторожностью
Амоксициллин/ клавуланат	В	С осторожностью/ С осторожностью
Ампициллин, ампициллин/ сульбактам	В	С осторожностью/ С осторожностью
Бензилпенициллин, бензатин бензилпенициллин	В	С осторожностью/ С осторожностью
Карбенициллин	В	С осторожностью/ С осторожностью
Оксациллин	В	С осторожностью/ С осторожностью

Антибактериальные и противогрибковые препараты при беременности, кормлении грудью.

Препарат	Категория FDA	Информация производителя (беременность/кормление грудью)
Цефалоспорины. Проходят через плаценту в низких концентрациях. Отрицательного влияния на плод не выявлено. Проникают в грудное молоко. Возможно изменение кишечной микрофлоры, сенсбилизация ребенка, кандидоз, кожная сыпь		
Цефазолин, цефалексин	B	C осторожностью/ C осторожностью
Цефаклор, цефуроксим	B	C осторожностью/ C осторожностью
Цефиксим, цефоперазон, цефоперазон/ сульбактам, цефотаксим, цефтазидим, цефтибутен, цефтриаксон, цефепим	B	C осторожностью/ C осторожностью
Карбапенемы. Есть данные о тератогенном действии у животных имипенем, по меропенему данные отсутствуют. Нет данных о безопасности применения при кормлении грудью		
Имипенем/ циластатин	C	C осторожностью/ C осторожностью
Меропенем	B	C осторожностью/ C осторожностью

Антибактериальные и противогрибковые препараты при беременности, кормлении грудью.

Препарат	Категория FDA	Информация производителя (беременность/кормление грудью)
<p>Макролиды.</p> <p>Адекватных и строго контролируемых исследований у женщин не проводилось. Ряд препаратов применяется в период беременности для лечения хламидиоза, токсоплазмоза. Проникают в грудное молоко. Отрицательного влияния на ребенка не выявлено.</p>		
Джозамицин	-	С осторожностью/ Запрещено
Азитромицин	B	С осторожностью/ С осторожностью
Кларитромицин	C	Запрещено/ Запрещено
Мидекамицин, рокситромицин	-	Запрещено/ Запрещено
Спирамицин	-	С осторожностью/ Запрещено
Эритромицин	B	С осторожностью/ С осторожностью

Антибактериальные и противогрибковые препараты при беременности, кормлении грудью.

Препарат	Категория FDA	Информация производителя (беременность/кормление грудью)
Тетрациклины.		
Проходят через плаценту, накапливаются в костях и зубных зачатках плода, нарушая их минерализацию. Высокий риск гепатотоксичности. Проникают в грудное молоко. Нарушение развития зубных зачатков, линейного роста костей, фотосенсибилизация, изменение кишечной микрофлоры, кандидоз.		
Доксициклин, тетрациклин	D	Запрещено/ Запрещено
Хинолоны/ Фторхинолоны. Адекватных и строго контролируемых исследований у женщин не проведено. Высокий риск артротоксичности. Проникают в грудное молоко. Высокий риск артротоксичности.		
Левофлоксацин, Ломефлоксацин, Моксифлоксацин, Норфлоксацин, Офлоксацин, Пефлоксацин, Ципрофлоксацин.	C	Запрещено/ Запрещено
Спарфлоксацин	-	Запрещено/ Запрещено
Налидиксовая кислота, Оксолиниевая кислота.	-	Запрещено/ Запрещено
Пипемидиевая кислота	-	Запрещено/ C осторожностью
Нитроксалин	-	Запрещено/ Запрещено

Рекомендации Центрального научно-исследовательского
кожно-венерологического института (ЦНИКВИ МЗ РФ),
одобренные МЗ РФ

Лечение беременных

Рекомендуемые схемы

- Ø эритромицин по 500 мг внутрь каждые 6 часов в течение 7 дней;
или
- Ø спирамицин по 3 млн ЕД внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней;
или
- Ø джозамицин по 500 мг 2 раза в сутки в течение 12 дней

Альтернативные схемы

- Ø эритромицин по 250 мг внутрь каждые 6 часов в течение 14 дней;
или
- Ø азитромицин 1,0 г однократно внутрь

Лечение (рекомендации ВОЗ)

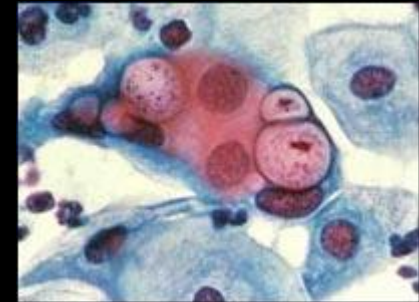
Хламидийная инфекция у беременных

Рекомендованные режимы

Ø эритромицин по 500 мг внутрь 4 раза в день, 7 дней;

или

Ø амоксициллин по 500 мг внутрь 3 раза в день 7 дней



**Лечение (Европейские рекомендации по лечению
хламидийной инфекции –
*European Guideline for management of chlamydial
infection, 2001)***



Лечение беременных женщин

Рекомендованные режимы

- Ø эритромицин по 500 мг внутрь, 4 раза в день в течение 7 дней;
или**
- Ø амоксициллин по 500 мг внутрь, 3 раза в день в течение 7 дней;
или**
- Ø джозамицин по 750 мг внутрь, 2 раза в день в течение 7 дней;**

Альтернативные режимы

- Ø эритромицин по 250 мг внутрь, 4 раза в день в течение 14 дней;
или**
- Ø азитромицин 1 г внутрь, однократно**

Инфекции мочевыводящих путей при беременности

Пиелонефрит.

К препаратам, разрешенным к применению у беременных для лечения острого пиелонефрита, относятся:

- ∅ Амоксициллин/клавуланат 1,2 г в/в 3-4 р/сут;**
- ∅ Цефуроксим натрия 0,75-1,5 г в/в 3 р/сут;**
- ∅ Цефтриаксон 1-2 г в/в 1 р/сут;**
- ∅ Цефотаксим 1-2 г в/в 3-4 р/сут.**

Алгоритм ведения беременных женщин с инфекциями нижних отделов мочевыводящих путей.

Бессимптомная бактериурия.

Острый цистит.

ØE.coli 62,9%
ØKlebsiella spp. 9,6%
ØEnterococcus spp. 15%
ØProteus spp. 6,5%

Или

Длительность терапии 7 дней

Однократно

Препараты выбора:

ØЦефуроксима аксетил 0,25*3 р/сут.
ØАмоксициллин/клавуланат 0,625*3 р/сут.
ØЦефтибутен 0,4*1 р/сут.

Препараты выбора:

ØФосфомицина трометамол в дозе 3 г.

Альтернативные препараты:

ØНитрофурантоин 0,1*4/сут.

Исчезновение клинических симптомов

Клинические симптомы сохраняются

Повторный курс лечения АМП

Бактериологическое исследование мочи через 10 -14 дней

Отр. анализ. Наблюдение

Бактериурия или сохраняются клинические симптомы

Супрессивная терапия:

ØФосфомицин трометамол 3 г один раз, каждые 10 дней до родоразрешения и 2 недели после родов

Обследование урологом

Острый тонзиллофарингит

Оценка по шкале Мак Айзека

Критерии	Баллы
Ø Температура тела >38°C	1
Ø Отсутствие кашля	1
Ø Увеличение и болезненность подчелюстных л / узлов	1
Ø Отечность миндалин и наличие экссудата	1
Ø Возраст от 3 до 14 лет	1

1 балл

2 балла

3-4-5 баллов

Есть возможность для проведения экспресс - теста

Нет

Отрицательный

Положительный

Ø АБТ не показана, проводится симптоматическая терапия

Ø АБТ по усмотрению врача

Ø Показана АБТ

Str. pyogenus

Ø Феноксиметилпенициллин
Ø Амоксициллин

*Неэффективность стартовой терапии.
Получение бета-лактамов АМП в течение предшествующего месяца*

При непереносимости бета-лактамов

Str. pyogenus, ± ко-патогены

Ø Амоксициллин / клавуланат
Ø Цефуроксим аксетил

Ø Цефуроксим аксетил
Макролиды
Ø Эритромицин
Ø Азитромицин
Ø Спирамицин

При непереносимости бета-лактамов и макролидов

Линкосамиды
Ø Линкомицин

Лечение синусита: практические рекомендации XXI века



УРОВНИ И МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ ЗА БЕЗОПАСНОСТЬЮ ЛЕКАРСТВ

Целесообразно выделить 3 уровня контроля за безопасностью лекарств:

- Ø 1-й уровень – практические врачи;
- Ø 2-й уровень – формулярная комиссия лечебно-профилактического учреждения;
- Ø 3-й уровень – органы управления здравоохранением Российской Федерации.

1-й уровень – практические врачи

- ❌ При фармакотерапии врачи должны следить не только за эффективностью применения ЛС, но и за безопасностью лекарственной терапии.
- ❌ Для этого практические врачи должны использовать клинические, лабораторные, инструментальные, морфологические методы контроля за ПД ЛС.
- ❌ Лечащий врач на основании клинико-фармакологической характеристики используемого ЛС, особенностей больного и реальных возможностей выбирает методы контроля за безопасностью проводимой терапии и кратность их выполнения у конкретного больного.
- ❌ В том случае, если лечащий врач затрудняется с выбором методов, он может обратиться к клиническому фармакологу лечебно-профилактического учреждения, который должен дать рекомендации по выбору методов контроля и кратности их выполнения у каждого конкретного больного.
- ❌ При возникновении у больного патологических симптомов или синдромов, подозрительных на НПР ЛС, каждый медицинский работник лечебно-профилактического учреждения (фельдшер, медицинская сестра) должен в обязательном порядке уведомить лечащего или дежурного врача.

2-й уровень – формулярная комиссия лечебно-профилактического учреждения

- ∅ Лечащий врач или заведующий отделением заполняют карту-извещение о возникших НПР ЛС.
- ∅ В лечебно-профилактических учреждениях форма карты-извещения должна быть доступной всем сотрудникам учреждения.
- ∅ Заполненную форму лечащий врач направляет в формулярную комиссию лечебно-профилактического учреждения. Формулярная комиссия проводит сбор, регистрацию и анализ, поступающих карт-сообщений и принимает соответствующие решения, которые могут заключаться в организационных, методических, образовательных мерах на уровне лечебно-профилактического учреждения.
- ∅ Формулярная комиссия лечебно-профилактического учреждения на основании поступающих данных информирует Федеральный центр по контролю побочных действий лекарств Министерства здравоохранения Российской Федерации краевую формулярную комиссию при Министерстве о зарегистрированных НПР ЛС по определенной форме.

3-й уровень – органы управления здравоохранением Российской Федерации

- ∅ В 1969 г. в Советском Союзе был организован Всесоюзный центр по изучению побочного действия лекарств Минздрава СССР, выполняющий весьма важные функции по выявлению, анализу, систематизации сообщений о побочных реакциях, подготовке предложений для Минздрава СССР об ограничении или запрещении применения отдельных препаратов, а также по предоставлению медицинским и фармацевтическим работникам информации по вопросам безопасности лекарственных средств и профилактики возникновения лекарственных осложнений.
- ∅ После распада СССР в течение 6 лет в России не было национального центра по контролю безопасности лекарств.
- ∅ В 1997 г., благодаря усилиям сотрудников кафедры общей и клинической фармакологии РУДН, Минздрав России создал на ее базе Федеральный центр по изучению побочных действий лекарств.
- ∅ В настоящее время на территории Российской Федерации действует Федеральный Центр по контролю побочных действий лекарств Минздрава РФ (приказ №114 от 14 апреля 1997г. Минздрава РФ).

Основными задачами центра являются:

- ∅ организация работы по выявлению и учету побочных реакций лекарств;
- ∅ анализ и систематизация данных о побочных реакциях отечественных и зарубежных лекарственных препаратов, в том числе по отечественным и зарубежным публикациям;
- ∅ подготовка и представление Министерству здравоохранения Российской Федерации обобщенных данных о побочных реакциях ЛС для принятия необходимых оперативных мер: изменения инструкций по применению, изменения рекомендуемых доз, запрещение применения лекарственных препаратов в медицинской практике и др.;
- ∅ организация работы по широкому ознакомлению медицинских и фармацевтических работников, а также населения с вопросами безопасности ЛС;
- ∅ подготовка методических рекомендаций по профилактике и лечению осложнений лекарственной терапии.

Пути предупреждения лекарственных осложнений

- производство и допуск на фармацевтический рынок более качественных ЛС;
- улучшение информации и образования медицинских работников и населения в области рационального использования ЛС;
- осуществление контроля безопасности ЛС, под которым понимается создание центров по контролю НПР.

«Даром только сыр в мышеловке.

Да и то - для второй мыши.»

Нимесулид

- ∅ **Этот препарат начал продаваться в Италии в 1985 году. Многие фармацевтические компании приобрели лицензию на продажу нимесулида.**
- ∅ **Препарат зарегистрирован в 50 странах, 10 из которых входят в ЕС.**
- ∅ **Несмотря на то, что препарат не зарегистрирован в США (где он был первоначально синтезирован), Канаде, Австралии, Японии, Великобритании и большинстве стран Европы, он занимает 5 место на рынке НПВП в мире и является одним из наиболее часто назначаемых селективных ингибиторов ЦОГ-2 типа в РФ.**
- ∅ **Клинические испытания препарата проводились с участием приблизительно 91000 пациентов. Это широко известный препарат.**

Первые сообщения о негативном влиянии нимесулида на печень появились в 1997 - 1999 годах.

∅ Информация о гепатотоксических осложнениях фармакотерапии нимесулидом получена в Италии (1997), Испании (1998), Дании (1999), Германии (1999), Израиле (2000), Литве (2002), Финляндии (2002), Франции (2002) и др. странах.

Нимесулид

- ∅ Так в разных странах варьирует доля случаев негативного влияния на печень, представляемых как результат нежелательной реакции на прием нимесулида.
- ∅ Например, в Италии такой тип реакции на прием нимесулида составляет 2%, в Испании - приблизительно 50%, а в Израиле - приблизительно 70% от всех зарегистрированных неблагоприятных явлений, связанных с приемом нимесулида.

Нимесулид

- ∅ Получив в 1999 году два сообщения о смертельных исходах по причине нарушения функции печени, организации по контролю препаратов в Израиле запретили на 6 месяцев продажу нимесулида (до подготовки документации по предупреждению относительно приема данного препарата).
- ∅ В том же году, после смертельного исхода у ребенка и двух других случаев серьезного расстройства функции печени у детей в связи с приемом нимесулида, организации по контролю препаратов Португалии запретили продажу препаратов на основе нимесулида, предназначенных для лечения детей.

Нимесулид

- Ø Из 12 смертельных случаев по 2 были во Франции, Израиле и Уругвае и по 1 случаю в Бельгии, Чили, Ирландии, Португалии, Испании и Швейцарии.
- Ø 21% всех сообщений о нежелательном влиянии на печень приходится на Финляндию.
- Ø Такие данные указывают на то, что необходимо учитывать определенные генетические факторы, которые могут влиять на риск негативного действия нимесулида на печень.

Сравнительная характеристика гепатотоксичных и других побочных эффектов ряда НПВС.

НПВС	Зарегистрированные НПР		Соотношение к ибупрофену (95%)
	Гепатиты	Другие	
Нимесулид	42	555	6,4 (4,6 – 9,0)
Сулиндак	473	9961	4,0 (3,5 -4,7)
Диклофенак	1152	31394	3,1 (2,7 – 3,6)
Ибупрофен	295	25111	1,0

Использование Нимесулида в педиатрии и у беременных женщин

- ∅ На сегодняшний день остается непонятным оптимизм, использования Нимесулида в педиатрической практике в качестве жаропонижающего средства.
- ∅ На основании выше изложенного мы можем четко проследить причинно-следственные связи между приемом Нимесулида и гепатотоксическими эффектами, которые послужили запретом к использованию препарата у всех категорий пациентов.
- ∅ В тех немногих странах (менее 40) где еще зарегистрирован Нимесулид его применение разрешено с 12 лет (более чем в 150 странах препарат не зарегистрирован).
- ∅ В нашей же стране генерические аналоги Нимесулида разрешены в 2-х летнего возраста.

Использование Нимесулида в педиатрии и у беременных женщин

- ∅ Хочется так же отметить, тот факт, что в Индии ведется массированная кампания за запрет этого препарата у детей в связи со случаями гепатотоксичности с летальным исходом. *С требованием запретить в Индии нимесулид группа индийских юристов обратилась в Верховный суд Дели в декабре 2002 г.;*
- ∅ врачи Индии возмущены тем, что этот препарат не выводится из обращения, несмотря на серию смертельных исходов у детей, принимавших жаропонижающий сироп нимесулида.

∅ **«Ценность НПВС для симптоматического лечения преувеличена, тем не менее их продолжают назначать в больших количествах.... Эмпирические данные позволяют предположить, что большую группу пациентов, длительное время принимающих НПВС, можно безопасно перевести на простые анальгетики, не ставя под угрозу их лечение... Тем самым будет не только обеспечена реальная экономия для бюджета здравоохранения вследствие использования более дешевых лекарств, но и значительное снижение смертности и заболеваемости в результате побочных эффектов НПВС»**

Rooney, P.J. and Bjarnason, I., "NSAID gastropathy - not just a pain in the gut!", *Journal of Rheumatology*, Vol 18, No 6, 1991, pp.796-7

A vintage brown leather medical bag with a stethoscope resting on it. The bag is open, and the stethoscope is coiled around it. The background is a soft, warm light.

**Одна
из главных
обязанностей
врача
- научить
людей
не принимать
лекарства**

**Ослер
Уильям**