Представление о неблагоприятных (нежелательных) побочных реакциях

Рязанский государственный медицинский университет имени академика
И.П. Павлова
Кафедра фармакологии с курсом фармации ФДПО

План темы:

- Представление о неблагоприятных побочных реакциях (НПР)
- Определение степени достоверности неблагоприятных побочных реакций
- Классификация НПР. Профилактика и коррекция НПР
- Программы контроля (мониторинга безопасности) НПР
- Фармаконадзор. Информирование о НПР. Карта-извещение о НПР.

Актуальность

- Осложнения фармакотерапии стали серьезной медицинской, социальной и экономической проблемой.
- Согласно оценкам экспертов, неблагоприятные побочные реакции (далее – НПР) занимают 4–6-е место среди причин смертности в развитых странах, а затраты, связанные с НПР, исчисляются миллиардами долларов.

Терминология

- **Эффективность лекарственного препарата** - характеристика степени положительного влияния лекарственного препарата на течение, продолжительность заболевания или его предотвращение, реабилитацию, на сохранение, предотвращение или прерывание беременности (ФЗ № 61)
- **Безопасность лекарственного средства** - характеристика лекарственного средства, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью (ФЗ №61)

Терминология (ФЗ №61 и ВОЗ)

- **Неблагоприятная=нежелательная побочная реакция, НПР (Побочное действие)** – нежелательная 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. (ФЗ №61)
- **Побочные явления** – любые неблагоприятные с медицинской точки зрения проявления, которые возникают во время лечения препаратом, но не обязательно имеют причинно-следственную связь с этим лечением.

Терминология

- Побочный эффект – *неофициальный общепринятый термин* – все эффекты ЛС не относящиеся к основному (терапевтическому), включая аллергические реакции

Вопросы/Задания

- Какой из терминов используется в инструкциях по применению ЛС
- Найдите и посмотрите инструкции по применению ЛС
- Проанализируйте принцип изложения материала по данному вопросу

Неблагоприятные побочные реакции (НПР)

- Серьезные
- Несерьезные
- Ожидаемые
- Неожиданные

Серьезная неблагоприятная побочная реакция

- приведшая к смерти
- врожденным аномалиям или порокам развития
- представляющая собой угрозу жизни
- требующая госпитализации или ее продления
- приведшая к стойкой утрате трудоспособности и/или инвалидности или стойкому снижению трудоспособности

Вопросы/Задания

- Какие наиболее частые причины смерти от НПР?
- Приведите примеры НПР с летальным исходом и ЛС, которые их вызывают.
- Проанализируйте инструкции ЛС, которые наиболее часто назначаются врачами вашей специальности, с точки зрения НПР с возможным летальным исходом.

Наиболее частые причины смерти от НПР

- Кровотечения, чаще всего желудочно-кишечные
- Миелотоксичность, в т.ч. агранулоцитоз, тромбоцитопения
- Гепатотоксичность
- Нефротоксичность
- Анафилактический шок

Вопросы/Задания

- Какие ЛС могут вызывать перечисленные НПР? Приведите примеры. Обратите внимание на ЛС, которые наиболее часто применяют врачи вашей специальности.
- Какие ЛС безрецептурного отпуска могут вызывать перечисленные НПР?

Серьезные и тяжелые НПР (разница)

- **Серьезные** – предполагается значительный вред или ущерб для больного (см определение)
- **Тяжелые** – предполагается степень выраженности побочных явлений
- **Несерьезная неблагоприятная побочная реакция** – любая побочная реакция, которая не отвечает критериям «серьезной побочной реакции»

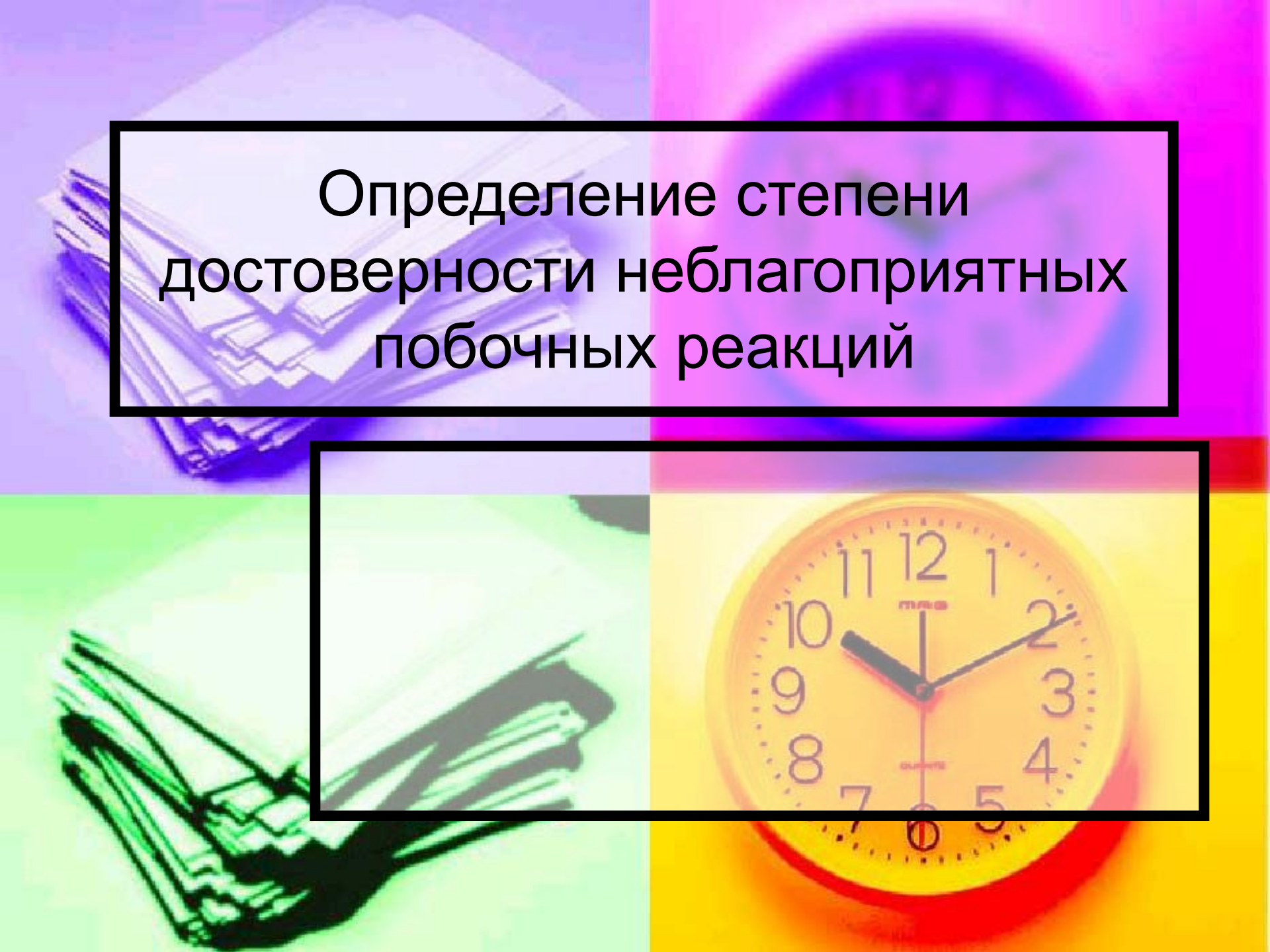
Неожиданная (непредвиденная) неблагоприятная побочная реакция

- Это реакция, сведения о природе и тяжести которой отсутствуют в брошюре исследователя или инструкции по применению препарата и ее не ожидают, исходя из существующих знаний о свойствах препарата, т.е. речь идет о неизвестной реакции на препарат.
- 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. (ФЗ №61)

Информация о НПР (этапы)

- Дорегистрационные: доклинические испытания, КИ
- Пострегистрационные: специальные исследования, спонтанные сообщения

Определение степени достоверности неблагоприятных побочных реакций



Определение причинно-следственной связи

- Насколько вероятно то, что препарат явился причиной возникшей проблемы у больного

Классификация ВОЗ

- Определенная
- Вероятная
- Возможная
- Сомнительная
- Условная
- Не поддающаяся классификации

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

Определение причинно-следственных связей

- 9 основных вопросов
- Назначался ли препарат ранее?
- Была ли реакция в месте применения?
- Время приема препарата и возникновения НПР совпадают?
- НПР последовала вскоре после введения препарата или начало реакции было острым?

Определение причинно-следственных связей

- 9 основных вопросов (продолжение)
- Ответ на отмену препарата был позитивным?
- Ответ на повторное назначение препарата сопровождался возобновлением НПР?
- Было ли приостановлено применение других препаратов?
- Были ли подобные НПР на этот же препарат ранее?
- Относится ли возникновение НПР на подозреваемый препарат к числу известных, упоминаемых в инструкциях по применению ЛС?

Виды причинно-следственной связи:

- Определенная – имеются все 4 ключевых критерия
- Вероятная – имеются 3 из 4 критериев
- Возможная – имеются 2 из 4 критериев
- Сомнительная имеется 1 из 4 критериев

Шкала Наранжо
(система критериев из 10 вопросов)

- Разработана в 70-х годах 20 века
- Используется большинством больниц

Степени достоверности:

- определенно,
- вероятно,
- возможно,
- сомнительно

Шкала Наранжо

1. Были ли ранее достоверные сообщения об этой реакции?

   Да = +1
   Нет =0
   Не знаю =0

2 Реакция возникла после введения подозреваемого лекарства?

   Да = +2
   Нет = -1
   Не знаю =0

Шкала Наранжо

3. Улучшилось ли состояние больного после прекращения введения лекарства или после введения специфического антагониста?

   Да = +1
   Нет =0
   Не знаю =0

4. Возобновилась ли побочная реакция после повторного введения препарата?

   Да = +2
   Нет = -1
   Не знаю =0

Шкала Наранжо

5. Есть ли причины (кроме лекарства), которые могли вызвать реакцию?
   Да = -1
   Нет = +2
   Не знаю =0

6. Возобновилась ли реакция при использовании плацебо?

   Да = -1
   Нет = +1
   Не знаю =0

Шкала Наранжо

7. Было ли лекарство обнаружено в крови (или других жидкостях) в концентрациях, известных как токсические?

   Да = +1
   Нет =0
   Не знаю =0

8. Была ли реакция более тяжёлой после увеличения дозы и менее тяжёлой после уменьшения?

   Да = +1
   Нет =0
   Не знаю =0

Шкала Наранжо

9. Отмечал ли больной аналогичную реакцию на то же или подобное лекарство при любых прежних его приёмах?

   Да = +1
   Нет =0
   Не знаю =0

10. Была ли побочная реакция подтверждена объективно?

    Да = +1
    Нет =0
    Не знаю =0

№ п/п	Вопросы	Да	Нет	Неизвестно
1	Были ли ранее достоверные сообщения об этой НПР?	+1	0	0
2	НПР возникла после введения (приема) подозреваемого лекарства?	+2	-1	0
3	Улучшилось ли состояние больного (проявления НПР) после прекращения приема препарата или после введения специфического антидота?	+1	0	0
4	Возобновилась ли НПР после повторного введения препарата?	+2	-1	0
5	Есть ли еще причины (кроме подозреваемого лекарства), которые могли вызвать НПР?	-1	+2	0
6	Было ли лекарство обнаружено в крови (или других жидкостях) в концентрациях, известных как токсические?	+1	0	0
7	Была ли НПР 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 лекарство при прежних его приемах?	+1	0	0
9	Была ли НПР подтверждена объективно?	+1	0	0
10	Отмечалось ли повторение НПР после назначения плацебо?	-1	+1	0

Шкала Наранжо

- Определенно = 9
- Вероятно = 5-8
- Возможно = 1-4
- Сомнительно = 0

- Определение причинно-следственной связи необходимо для диагностики НПР
- Трудности диагностики связаны с симптомами естественного течения болезни, сопутствующими заболеваниями, приемом других ЛС, отсроченным возникновением НПР и т.п.

Критерии оценки/Диагностики НПР

- Связь по времени, включая реакцию на отмену и повторное назначение препарата
- Фармакология (эффекты препарата, кинетика, метаболиты, побочное действие)
- Характеристика диагностической картины (клиника, лабораторные тесты)
- Вероятность или исключение других причин, объяснений

Ситуационная задача.
Задание: Проанализировать, оценить степень вероятности НПР по методу ВОЗ и шкале Наранжо

- Выписка из амбулаторной карты №674 поликлиники №2 г. Омска
- Больная Нестерова Ольга Петровна, 47 лет, принимала амбулаторно верапамил в дозе 120 мг в сутки по поводу пароксизмальной фибрилляции предсердий в течение 2-х недель.
- В последние 3 дня приема возникли диффузные боли в области живота, головная боль, рвота, боли в суставах. Появилась темная моча и желтуха. При осмотре: кожные покровы желтушные, живот при пальпации болезненный, печень выступает на 8 см из-под реберной дуги.
- Анамнез без особенностей, без сопутствующих заболеваний и сопутствующей терапии. Аллергоанамнез не отягощен.
- Данные лабораторных и инструментальных методов исследования:
- ОАК: эозинофилия 17%

Ситуационная задача (продолжение)

- ОАК: эозинофилия 17%.
- Бх анализ крови: билирубин 128 мкмоль/л (норма 1,7-17), ГПТ – 145 МЕ/л (норма 1-40), ШФ – 170 МЕ/л (норма 29-48), ГГТ – 568 МЕ/л (норма 6-8).
- Серологический анализ на маркеры гепатитов инфекционной этиологии – отрицательный.
- Тесты на РА и СКВ – отрицательные.
- УЗИ печени: гепатомегалия, желчные протоки не расширены, конкрементов нет.
- Диагноз: Лекарственный гепатит. Верапамил отменен.
- Через 11 дней: билирубин 21 мкмоль/л (норма 1,7-17), ГПТ – 108 МЕ/л (норма 1-40), ЩФ – 175 МЕ/л (норма 29-48), ГГТ – 419 МЕ/л (норма 6-8). Эозинофилы в ОАК – 9%. В дальнейшем – положительная динамика показателей.
- Чрезкожная биопсия печени: смешанные воспалительные клетки и инфильтраты, богатые эозинофилами, занимающие печеночные ходы, умеренный холестаз, небольшое увеличение липоцитов. Структура долек не изменена.
- Через месяц состояние значительно улучшилось. Размеры печени нормализовались. Лабораторные показатели в норме.

Классификация НПР

Классификация НПР

Тип A

Тип B

Тип C

Тип D

Тип А

Частые и предсказуемые НПР

- Это реакции, связанные с основным механизмом действия ЛС. Если основной механизм действия препарата известен, эти НПР можно предсказать
- Это дозозависимые реакции

Тип А

- 1. Второстепенные побочные эффекты (атропин - сухость во рту)
- 2. Вторичные побочные эффекты (дисбиоз при применении антибиотиков)
- 3. Побочные эффекты, связанные с передозировкой лекарств
- 4. Побочные эффекты, связанные с нежелательными взаимодействиями лекарств

Тип В

Нечастые, непредсказуемые НПР

- Встречаются только у чувствительных людей
- Не зависят от дозы ЛС

Тип В

- Идиосинкразия
- 2. Лекарственная непереносимость (шум в ушах при приеме небольших доз аспирина)
- 3. Аллергические реакции

Тип С

Побочные эффекты, связанные с отменой препарата

- 1. Лекарственная зависимость
- 2. Синдром отмены

Тип D

Побочные эффекты, связанные с влиянием на геном клетки или на плод

- 1. Канцерогенный эффект
- 2. Мутагенный эффект
- 3. Эмбриотоксический
- 4. Тератогенный эффект

Задания

- К каким типам НПР относят следующие побочные действия:
- Сульфаниламиды – кристаллурия
- Пиперациллин – реакция бактериолиза
- Цефаперазон – антабусно-подобная реакция при употреблении алкоголя
- Кодеинсодержащий препарат – лекарственная зависимость
- Витамин А в больших дозах – расщепление губы и неба у новорожденного
- Приведите примеры НПР типа А, В, С, D. Используйте инструкции на ЛС

Профилактика и коррекция НПР типа А

- Применение в строгом соответствии с инструкцией на ЛС
- Сбор фармакологического анамнеза
- Оценка факторов риска возникновения НПР:
- Оценка состояния органов элиминации
- Оценка фармакологических свойств ЛВ – широта терапевтического действия, прогнозируемую НПР
- Оценка сопутствующей терапии, возможностей развития межлекарственного взаимодействия
- При необходимости рекомендовать фармакогенетическое исследование

При выявлении факторов риска НПР:

- Воздержаться от применения ЛС
- Заменить препарат на более безопасный
- Начать применение с минимальной дозы
- При наличии ХПН назначить препарат с печеночной элиминацией и наоборот
- Проводить мониторинг (контроль) безопасности
- Проводить коррекцию сопутствующей терапии: отмена или снижение дозы препаратов, вызывающих НПР, избегать потенциально опасных комбинаций, назначение рациональных комбинаций ЛС

Действия врача при возникновении НПР типа А

- Оценить тяжесть НПР
- Убедиться, что пациент принимал назначенный препарат в рекомендованной дозе
- Серьезные НПР требуют отмены препарата, кроме случаев назначения ЛС по жизненным показаниям, если ЛС не имеет альтернативы
- Несерьезные НПР требуют снижения дозы (иногда не требуют – головная боль при приеме нитроглицерина,)
- Назначение ЛС и других лечебных мер для купирования симптомов НПР

Задание

- Как проявляется эффект первой дозы при приеме альфа-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ?
- Как достигается профилактика этой НПР? Дайте рекомендации на примере конкретных препаратов.

Профилактика и коррекция НПР типа В

Непредсказуемые, их сложно профилактировать. Меры профилактики:

1. Сбор фармакологического и аллергологического анамнеза:

- Наличие аллергических заболеваний у пациента и его родственников, оценка степени их тяжести,
- Наличие в анамнезе аллергии на ЛС, химические и биологические агенты, пищу, их проявление, степень тяжести
- Наличие в анамнезе необычных реакций на ЛС, непереносимости ЛС

Профилактика и коррекция НПР типа В

Меры профилактики:

2. Оценка аллергогенных свойств препарата и вспомогательных веществ лекарственной формы (красители, коррегирующие и др. вещества):

- Высокая степень аллергенности: местные анестетики, бета-лактамные антибиотики, ЛС, сульфаниламиды, белковые препараты. Фитопрепараты.

Профилактика и коррекция НПР типа В

Меры профилактики:

3. При подозрении на лекарственную аллергию у пациентов с высоким риском ее развития (наличие в анамнезе аллергии на схожие по химическому строению ЛС, при необходимисти применения аллергенных ЛС, у больных с атопическими заболеваниями возможно проведение диагностических тестов):

- Определение IgE к ЛС в плазме крови (методика разработана для бета-лактамных АБ, местных анестетиков, некоторых НПВС), прямое определение антител класса IgE, кожные и внутрикожные пробы, подъязычные и полоскательные тесты) и др.

Методики недостаточно чувствительны и специфичны.

Тесты in vivo потенциально опасны, проводятся в условиях специализированных аллергологических отделений и ЛПУ.

Профилактика и коррекция НПР типа В

- **Меры профилактики:**

4.Эффективность профилактического применения противоаллергических ЛС при лекарственной аллергии не доказана.

5. Доказанная аллергическая реакция на ЛС – противопоказание к его назначению. При нетяжелой форме аллергии допустимо назначение ЛС из родственной химической группы при отсутствии возможности альтернативного лечения. Например: при нетяжелой аллергии (крапивница) на ЛС группы пенициллина возможно назначение цефалоспоринов.

Задание

- Предложите меры коррекции НПР типа В.

Коррекция НПР типа В

- Отмена препарата
- Назначение глюкокортикоидов, эпинефрина, Н1-гистаминолитиков (дозы и объем терапии завият от степени тяжести НПР).
- Замедление всасывания препарата (сорбенты, очистительные клизмы, обкалывание места инъекции эпинефрином и др.)
- Симптоматическая терапия

Ситуационная задача

Больная Р. 58 лет, страдает СД 2 типа. По совету провизора применяла мазь Левомиколь, содержащую хлорамфеникол, в связи с трофическими язвами голеней. Ранее у больной отмечалась крапивница при приеме хлорамфеникола внутрь по поводу расстройства ЖКТ, которое сопровождалось диареей. Через 20 мин после нанесения мази на язвы голеней больная отметила покраснение лица, отечность шеи, лица, век, затруднение дыхания. Больная вызвала скорую помощь. Врачом поставлен диагноз ангионевротический отек, начата интенсивная терапия (парентерально – глюкокортикоиды, Н1-гистаминолитики, инфузионная терапия). Больная госпитализирована в реанимационное отделение, интенсивная терапия продолжена. Симптомы купированы на 2-й день госпитализации.

Задание

- Определите тип НПР
- Определите степень достоверности причинно-следственной связи между применением Левомиколя и развитием НПР, используя шкалы ВОЗ и Наранжо
- Предложите тактику врача для профилактики данной НПР

Программы контроля (мониторинга безопасности) НПР

Программы контроля (мониторинга) безопасности ЛС

- Основана на прогнозируемых НПР
- Представляет совокупность клинических, лабораторных и инструментальных методов, позволяющих выявить НПР на ранних стадиях
- На их основании врач делает вывод о продолжении лечения, коррекции дозы, отмене ЛС, добавлении других ЛС

Пример: Программа контроля НПР циклофосфамида

- Препарат - Циклофосфамид (циклофосфан)
- НПР – Цитопения
- Механизм развития НПР – цитостатический эффект за счет нарушения синтеза ДНК и блокирования фаз митоза.
- Клинические симптомы НПР - Агранулоцитоз может вызвать тяжелые инфекции (в т.ч. некротический тонзилит). Тромбоцитопения может стать причиной развития гематом при незначительных ушибах, кровотечений различной локализации. Клиника анемического синдрома.

Программа контроля НПР циклофосфамида

- Методы контроля безопасности -
- Клинические: жалобы на симптомы, связанные с развитием инфекций (интоксикационный синдром, боль в горле). При осмотре обращать внимание на бледность кожных покровов и слизистых оболочек как проявления геморрагического синдрома - десневые, носовые кровотечения, гематомы, макрогематурия и т.д.
- Лабораторные: цитопения по данным общего анализа крови, угнетение кроветворной функции костного мозга по данным цитологического исследования.
- Инструментальные: признаки желудочно-кишечного кровотечения по результатам ЭГДС.

Задание

- Разработайте программу контроля безопасности при применении ЛС актуального для вашей будущей специальности или у курируемого больного.
- Выбирайте ЛС с небольшой широтой терапевтического действия, а также способные вызывать серьезные НПР в тяжелой форме.

Фармаконадзор. Информирование о НПР. Карта-извещение о НПР.

Фармаконадзор и практическое здравоохранение

- Фармаконадзор – это научные исследования и виды деятельности, связанные с выявлением, оценкой и предотвращением НПР и любых других проблем, связанных с ЛС.
- На момент регистрации нового ЛС сведения о его НПР получены на основании клинических исследований.
- В пострегистрационной фазе наиболее важным методом получения информации о безопасности ЛС считается метод спонтанных сообщений о возникновении НПР.

Ориентировочная схема информирования о НПР

- НПР у курируемого пациента
- Лечащий врач
- Уполномоченный по мониторингу безопасности отделения (зав. отделением)
- Уполномоченный по мониторингу безопасности ЛПУ (врач клинический фармаколог или заместитель главного врача по лечебной работе)
- Заполнение карты-извещения о НПР (направляется по факсу или электронной почте)
- Региональный центр мониторинга безопасности ЛС (заносит информацию из карты в базу данных Росздравнадзора, имея к ней доступ)
- База НПР Росздравнадзора
- Федеральный центр мониторинга безопасности ЛС (выполняет регулярный анализ НПР с предложениями об отмене регистрации ЛС, внесении изменений в инструкцию о ЛС, рассылке информационных писем в ЛПУ)

Важно!

- Сообщение об НПР не влечет карательных мер в отношении врача, зав. отделением, главного врача, ЛПУ.
- Если НПР развивается при проведении клинического исследования, то о ней дополнительно извещают спонсора исследования и Локальный этический комитет.

Что следует регистрировать?

- Для новых ЛС- все, наблюдаемые реакции, включая незначительные (в некоторых странах до 5 лет после регистрации)
- Для «хорошо» известных ЛС- все серьезные и «необычные» НПР
- Регистрируются все НПР, связанные с взаимодействием с ЛС, БАД, продуктами
- Регистрируются все НПР у беременных, лактирующих
- Регистрируются все НПР, связанные с отменой ЛС и при злоупотреблении ЛС

Сроки извещения о НПР

- О «серьезных» и «неожиданных» НПР сообщения отправляются как можно быстрее, но не позднее 3 календарных дней с момента, когда врачу стало известно о НПР. В случае появления дополнительных данных (лабораторных методов исследования, результатов аутопсии) не позднее последующих 5 календарных дней.
- В остальных случаях информация о НПР, не соответствующих критериям «серьезные» и «неожиданные», карты-извещения направляются не позднее 15 календарных дней с момента, когда о НПР стало известно.

Ситуационная задача

Больная П, 75 лет для профилактики пароксизмов мерцательной аритмии по назначению участкового врача принимала амиодарон в дозе 200 мг в сутки с положительным эффектом (аритмия не рецидивировала). Страдает артериальной гипертензией (постоянно принимает эналаприл в дозе 20 мг в течение нескольких лет), СД 2 типа (принимает манинил 3,5 мг перед каждым приемом пищи в течение 5 лет). Больная никогда не курила, профессиональные вредности отрицает. Ухудшение состояния в течение полугода до настоящей госпитализации, когда появились сухой кашель и одышка при ходьбе. За месяц до госпитализации обратилась в поликлинику, где была выполнена рентгенография грудной клетки, в связи с выявленными изменениями (тени в легких), госпитализирована в терапевтическое отделение.

продолжение

В стационаре выполнена КТ легких: картина фиброзирующего альвеолита. При осмотре окулиста признаков «амиодароновой» кератопатии не выявлено.

На фоне отмены амиодарона и назначения системных глюкокортикоидов (30 мг/сут) состояние больной улучшилось, одышка уменьшилась, наблюдается положительная рентгенологическая динамика. В качестве антиаритмического средства назначен сотолол. Больная выписалась в удовлетворительном состоянии с рекомендацией по дальнейшему приему метилпреднизолона в поддерживающей дозе 5 мг в течение полугода, с последующей постепенной отменой препарата.

Задание

- К какому типу относится данная НПР?
- Определите степень достоверности причинно-следственной связи между приемом амиодарона и возникновением НПР?
- Какие еще НПР может вызвать амиодарон?
- Обоснуйте необходимость заполнения карты-извещения о развитии НПР.
- **Заполните карту-извещения о развитии НПР!!!**

Важно!

- В карте-извещения заполняются **все графы**.
- Если информация для заполнения карты в истории болезни или ситуационной задаче отсутствует – в данной графе ставится прочерк.

Полезные интернет-ссылки: