

ВЛИЯНИЕ СЕВОФЛУРАНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ЖИВОТНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ СИСТЕМНУЮ ОСТАНОВКУ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Ю. В. Заржецкий, К. Ю. Борисов, О. А. Гребенчиков,
В. Л. Шайбакова, Д. И. Левилов, В. В. Лихванцев

НИИ Общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН, Москва

Effect of Sevoflurane on Functional Recovery in Animals Sustaining Systemic Circulatory Arrest

Yu. V. Zarzhetsky, K. Yu. Borisov, O. A. Grebenchikov,
V. L. Shaibakova, D. I. Levikov, V. V. Likhvantsev

V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

Цель исследования — изучить влияние севофлурана на функциональное восстановление животных после перенесенной клинической смерти. **Материал и методы.** Работа выполнена на белых крысах-самцах. Использовали модель временной остановки кровообращения в организме путем пережатия сосудистого пучка сердца. Срок остановки кровообращения составлял 10 минут. Моделирование клинической смерти осуществляли на животных, наркотизированных севофлураном или хлоралгидратом. Функциональное состояние реанимированных животных оценивали по времени восстановления эффективной сердечной деятельности, самостоятельного дыхания, роговичного рефлекса, величине неврологического дефицита в баллах. Поведение исследовали в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт». **Результаты.** У крыс, наркотизированных севофлураном, в отличие от животных с введением хлоралгидрата, отмечалось более раннее восстановление самостоятельного внешнего дыхания и роговичного рефлекса, а в последующие 2-е суток после реанимации — меньшие величины неврологического дефицита. У крыс, наркотизированных севофлураном, наряду с более быстрым восстановлением функций ЦНС к 4-м суткам постреанимационного периода наблюдался больший прирост массы тела к ее величине в день моделирования клинической смерти, чем у животных с проведением анестезии хлоралгидратом. Исследование поведенческой активности показало, что реанимированные крысы обеих групп отличались от ложнооперированных тенденцией к уменьшению числа свешиваний, свидетельствующему о повышенном уровне фобического состояния крыс в постреанимационном периоде. По всем исследуемым показателям различий между группами реанимированных животных не наблюдалось. **Заключение.** Моделирование 10-минутной клинической смерти у наркотизированных севофлураном крыс ускоряет неврологическое восстановление и улучшает общее их состояние по сравнению с животными, наркотизированными хлоралгидратом. Вместе с тем, оба вида наркоза не устраняют развитие повышенного уровня фобического состояния, наблюдаемого у крыс в постреанимационном периоде. Полученные результаты не исключают участия прекодиционирующих свойств севофлурана в постреанимационных процессах функционального восстановления мозга. **Ключевые слова:** остановка кровообращения, севофлуран.

Objective: to study the effect of sevoflurane on functional recovery in animals after clinical death. **Materials and methods.** Experiments were carried out on male albino rats. The cardiac vascular fascicle was ligated to simulate temporary circulatory arrest. Its time was 10 minutes. Clinical death was modeled in the animals anesthetized with sevoflurane or chloral hydrate. The functional state of resuscitated animals was evaluated from the time of recovery of effective cardiac performance, spontaneous breathing, corneal reflex, and neurological deficit scores. Their elevated plus-maze behavior was examined. **Results.** The rats anesthetized with chloral hydrate, unlike those anesthetized with sevoflurane, showed an earlier recovery of spontaneous external breathing and corneal reflex and, in succeeding 2 days following resuscitation, less neurological deficit scores. In addition to a prompter recovery of central nervous system functions on postresuscitation day 4, the sevoflurane-anesthetized rats had a greater gain in body weight for its value on the day of clinical death modeling than the chloral hydrate-anesthetized rats. A study of their behavioral activity showed that the resuscitated rats of both groups differed from false-operated ones in a trend towards reduced number of executions, which is indicative of the higher level of rat phobic state in the postresuscitation period. No differences were observed between the groups of the

resuscitated animals in all the indicators examined. **Conclusion.** Ten-minute clinical death modeling in sevoflurane-anesthetized rats accelerates neurological recovery and improves their general state as compared to chloral hydrate-anesthetized rats. At the same time, both anesthesia modes stop the development of the higher level of phobic state

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Гребенчиков Олег Александрович
E-mail: oleg.grebenchikov@yandex.ru

seen in the rats in the postresuscitation period. The findings do not preclude the involvement of the preconditioning properties of sevoflurane in the postresuscitation processes of brain functional recovery. **Key words:** circulatory arrest, sevoflurane.

Ишемические повреждения миокарда и ЦНС являются наиболее частыми и наиболее грозными осложнениями периоперационного периода [1], а профилактика и лечение указанных осложнений является едва ли не главной задачей для любого анестезиолога. Большинство исследователей считает, что для достижения указанной цели прежде всего следует стремиться к разумному управлению системами жизнеобеспечения и стараться сохранить стабильность основных показателей центральной и регионарной гемодинамики, транспорта кислорода [2]. Вместе с тем приходится признать, что даже безупречное ведение анестезии не гарантирует от развития инфарктов и инсультов. Последнее обстоятельство заставляет искать иные, в том числе и медикаментозные пути профилактики периоперационных ишемических повреждений.

Открытие феномена анестетического preconditionирования миокарда [3] и изучение клинической значимости обсуждаемого явления породили определенные надежды на то, что использование севофлурана позволит реализовать одновременно две задачи: собственно проведение анестезии и профилактику возможных ишемических осложнений [4]. Последние исследования, в частности, S. De Hert (2011), заставляют считать эти ожидания далеко не безосновательными.

Вместе с тем трудно представить, что ишемическое (а вместе с ним и анестетическое) preconditionирование — уникальное явление, реализация которого возможна исключительно для миокарда. Логичнее предположить, что это универсальный процесс, характерный и для ЦНС.

С целью проверки данного предположения и было предпринято настоящее исследование.

Цель работы — изучить влияние севофлурана на функциональное восстановление животных после остановки кровообращения с последующей реанимацией (экспериментальная модель тотальной ишемии).

Материал и методы

Работа выполнена на 39-и белых крысах-самцах в весенний период. Использовали модель временной остановки кровообращения в организме путем пережатия сосудистого пучка сердца [5]. Срок остановки кровообращения составлял 10 минут. Оживление крыс проводили с помощью искусственной вентиляции легких (ИВЛ) воздухом в режиме гипервентиляции аппаратом «Animal Respirator» фирмы «SMT Geratehandel» и наружного массажа сердца с внутритрахеальным введением адреналина в дозе 0,1 мг/кг.

Животные были разделены на 4 группы. Крысам 1-й группы за 10 минут до моделирования клинической смерти вводили внутривенно хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг массы тела. Животных 2-й группы помещали в эксикатор, насыщенный парами севофлурана. После введения в наркоз крыс интубировали, переводили на ИВЛ воздухом и продолжали введение севофлурана через интубатор в дыхательные пути в течение 15 минут со скоростью 0,1 мл/мин, что позволяло создавать концентрацию севофлурана в выдыхаемом воздухе порядка 2,0–2,5 МАК. Затем мо-

делировали остановку кровообращения в организме. Животные 3-й и 4-й групп являлись ложнопериоперированными: крысам 3-й группы вводили внутривенно хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг массы тела, а 4-й группы — проводили наркоз севофлураном по описанной выше методике.

Функциональное состояние реанимированных животных оценивали по времени восстановления эффективной сердечной деятельности, самостоятельного дыхания, роговичного рефлекса, величине неврологического дефицита в баллах, суммарному значению этого показателя в виде суммы баллов по суткам до полного восстановления внешнего неврологического статуса [5, 6]. Для исследования врожденных форм поведения всех ложнопериоперированных и реанимированных животных на 4-е сутки после оживления тестировали в приподнятом крестообразном лабиринте, позволяющем животному выбрать стратегию поведения. В этом тесте в течение 5 минут регистрировали горизонтальную двигательную активность (число пересеченных секторов в закрытых рукавах лабиринта), число вертикальных стоек, число свешиваний и выходов в освещенное пространство — показателей, характеризующих уровень тревожности, число груминговых реакций [7].

При обработке результатов вычисляли средние и ошибки средних для выборок. При сравнении характеристик массивов использовали как параметрические (ANOVA), так и непараметрические (Вилкоксона–Манна–Уитни) критерии различий между выборками.

Результаты и обсуждение

Выбор севофлурана был обусловлен необходимостью изучения предполагаемых нейропротекторных свойств препарата. Сравнение проводили с группой животных, анестезию которым проводили хлоралгидратом, который, по данным Kirsch J. R. et al., не обладает preconditionирующим эффектом, но в то же время и не отменяет эффект анестетического preconditionирования.

Результаты функционального восстановления реанимированных животных показали, что у крыс, наркотизированных севофлураном, в отличие от животных с введением хлоралгидрата, наблюдалось более раннее восстановление самостоятельного внешнего дыхания и роговичного рефлекса при близких сроках восстановления эффективной сердечной деятельности (табл. 1). Учитывая близкие сроки восстановления эффективной сердечной деятельности в сравниваемых группах (табл. 1), можно полагать, что у крыс, наркотизированных хлоралгидратом, задержка в восстановлении функций ЦНС в пределах первого часа после оживления была обусловлена продолжительностью действия наркоза. Вместе с тем более позднее восстановление функций нервной системы у животных 1-й группы по сравнению со 2-й группой наблюдалось и после выхода из наркоза, в последующие 2-е суток после реанимации, в виде больших величин неврологического дефицита (табл. 1), связанных, в основном, с двигательными расстройствами.

Непосредственно перед моделированием клинической смерти масса тела крыс в сравниваемых группах была близка (табл. 2). Однако у крыс 2-й группы по

Таблица 1

Показатели функционального восстановления животных, перенесших 10-минутную остановку кровообращения в организме ($M \pm m$)

Группа	Время восстановления, мин		Неврологический дефицит, баллы			Суммарный неврологический дефицит	
	сердечная деятельность	дыхание	роговичный рефлекс	1-е сутки	2-е сутки		3-и сутки
Хлоралгидрат, $n=10$	1,3±0,2	8,4±0,8*	46,5±4,8*	9,6±0,9*	3,2±0,4*	0,6±0,3	13,4±1,5*
Севофлуран, $n=9$	1,0±0,0	6,1±0,3	17,2±0,6	5,1±0,8	1,6±0,4	0,0±0,0	6,7±1,2

Примечание. n — число наблюдений (здесь и в табл. 2–4); * — $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим показателем в группе животных с введением севофлурана.

Таблица 2

Изменения массы тела в течение 4-х суток после начала эксперимента у ложнооперированных животных и крыс, перенесших 10-минутную остановку кровообращения в организме

Группа	Исходная масса тела, г	Изменения массы тела по сравнению с ее исходным значением, г			
		1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки
Реанимированные, хлоралгидрат, $n=10$	228,5±7,8	-4,5±3,3	+2,0±3,6	+9,3±3,5*	+14,7±3,4
Реанимированные, севофлуран, $n=9$	231,1±8,6	+5,0±4,5	+8,7±4,2	+20,5±5,3	+28,7±5,5**
Ложнооперированные, хлоралгидрат, $n=8$	248,3±10,5	—	—	—	+31,9±4,7**

Примечание. * — $p < 0,1$ по сравнению с соответствующим показателем в группе животных с введением севофлурана; ** — $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим показателем в группе реанимированных животных с введением хлоралгидрата.

Таблица 3

Показатели поведенческой активности за 5 минут наблюдения в тесте «крестообразный лабиринт» у реанимированных и ложнооперированных животных, наркотизированных хлоралгидратом и севофлураном ($M \pm m$)

Группа	Горизонтальная двигательная активность (число пересеченных секторов)	Число вертикальных стоек	Число свешиваний	Число выходов в освещенное пространство	Число груминговых реакций
Реанимированные, севофлуран, $n=9$	26,1±4,8	13,3±1,5	0,7±0,6*	0,3±0,2**	5,8±1,2
Ложнооперированные, хлоралгидрат, $n=10$	24,4±3,5	16,1±1,6	2,4±0,8	1,9±0,6	4,5±0,8
Ложнооперированные, севофлуран, $n=9$	30,9±3,3	19,2±1,8	2,4±1,0	1,2±0,4	6,2±0,8

Примечание. * — $p \leq 0,1$ при сравнении с тем же показателем в группах ложнооперированных крыс; ** — $p \leq 0,05$ при сравнении с соответствующим показателем в группе 3.

сравнению с животными 1-й группы, наряду с быстрым восстановлением функций ЦНС, к 4-м суткам постреанимационного периода наблюдался больший прирост массы тела к ее величине в день моделирования клинической смерти. При этом отставание в массе тела у крыс 1-й группы явилось результатом совместного воздействия на организм хлоралгидрата и ишемии, т.к. в группе ложнооперированных животных с введением хлоралгидрата к 4-м суткам после применения препарата прирост массы тела был выше, чем в 1-й группе, не отличаясь от значений этого показателя во 2-й группе (табл. 2). Обращают на себя внимание различия в динамике неврологического восстановления и изменения в массе тела между сравниваемыми группами. Так, если межгрупповые различия в неврологическом восстановлении нивелировались к 3-м суткам после реанимации, то в прибавке массы тела лишь начинали проявляться. Совокупность представленных выше результатов позволяет предположить, что вид наркоза влияет не только на выраженность постреанимационных нарушений, но и на динамику постреанимационных процессов.

Исследование врожденных форм поведения проводили в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» через 4 суток после оживления. Методика основана на использовании двух конкурирующих мотиваций: с одной стороны — ориентировочно-исследовательской, а с другой — оборонительной, стремлении укрыться в затемненном месте, врожденной боязни высоты крысами.

В этих условиях реанимированные крысы обеих групп отличались от ложнооперированных тенденцией к уменьшению числа свешиваний, а животные 2-й группы — меньшим числом выходов в открытое освещенное пространство по сравнению с ложнооперированными крысами 3-й группы (табл. 3). По всем исследуемым показателям различий между 1-й и 2-й группами (реанимированные животные) не наблюдалось. Не обнаружено отличий между соответствующими показателями при сравнении групп ложнооперированных крыс (табл. 3). Эти результаты позволили объединить всех животных в две группы по признакам «реанимированные» и «ложнооперированные» для более четкого выявления различий между реанимиро-

Показатели поведенческой активности за 5 минут наблюдения в тесте «крестообразный лабиринт» у животных, объединенных в группы по признакам «реанимированные», «ложнооперированные» ($M \pm m$)

Группа	Горизонтальная двигательная активность (число пересеченных секторов)	Число вертикальных стоек	Число свешиваний	Число выходов в освещенное пространство	Число груминговых реакций
Реанимированные, $n=19$	29,5±2,9	14,3±1,3	0,7±0,3*	0,6±0,2*	5,4±0,8
Ложнооперированные, $n=19$	27,5±2,5	17,6±1,2	2,4±0,6	1,6±0,4	5,4±0,5

Примечание. * — $p \leq 0,05$ по сравнению с соответствующим показателем в группе ложнооперированных животных.

ванными и ложнооперированными животными. Оказалось, что реанимированные крысы отличаются от ложнооперированных меньшим числом свешиваний и выходов в освещенное пространство при близких величинах горизонтальной двигательной активности и вертикальных стоек (табл. 4). Корреляционный анализ показал, что между величиной двигательной активности и числом свешиваний, характеризующих уровень тревожности, как у реанимированных, так и у ложнооперированных крыс существует положительная корреляционная связь ($p < 0,05$), составляющая $r = +0,50$ и $r = +0,51$, соответственно. Эти результаты указывали на то, что оба поведенческих акта связаны с удовлетворением одной и той же мотивации — ориентировочно-исследовательской. Вместе с тем реанимированные крысы характеризовались более низкими величинами показателя «число свешиваний» по сравнению с ложнооперированными при одинаковом уровне горизонтальной двигательной активности и числу вертикальных стоек. Полученные данные позволили высказать предположение о том, что при сохранении близкой по уровню ориентировочно-исследовательской мотивации у крыс сравниваемых групп, факт реанимации привел к развитию постреанимационных изменений в мозге, оказавших влияние лишь на отдельные компоненты сложной поведенческой реакции на новизну в исследуемой экспериментальной обстановке. В этой связи представляют интерес результаты работы, в которой у крыс, перенесших тяжелую нормобарическую гипоксию, исследовали влияние гипоксического посткондиционирования на поведение животных в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт». Оказалось, что после предъявления в восстановитель-

ном периоде дополнительных гипоксических эпизодов у крыс наблюдалось существенное увеличение числа свешиваний. Авторы связывают эти результаты с воздействием на гипоталамо-гипофизарно-адренортигальную систему [9, 10]. В настоящем исследовании мы не обнаружили анксиолитический эффект севофлурана, подобный результатам приведенной выше работы. Однако это не означает отсутствие у севофлурана прекодиционирующих свойств. Во-первых, авторы использовали для защиты мозга от гипоксии прием посткондиционирования; во-вторых — в качестве посткондиционирования применяли не медикаментозное, а гипоксическое воздействие, во многом отличающееся по механизмам действия на системном уровне. Далее, в описанных выше различиях в величинах и динамике неврологического восстановления и изменения в массе тела между сравниваемыми группами реанимированных животных нельзя исключить участие прекодиционирующих свойств севофлурана.

Заключение

Моделирование 10-минутной клинической смерти у наркотизированных севофлураном крыс ускоряет неврологическое восстановление и улучшает общее их состояние по сравнению с животными, наркотизированными хлоралгидратом. Вместе с тем оба вида наркоза не устраняют развитие повышенного уровня фобического состояния, наблюдаемого у крыс в постреанимационном периоде. Полученные результаты не исключают участия прекодиционирующих свойств севофлурана в постреанимационных процессах функционального восстановления мозга.

Литература

1. Atlee J. L. Complication in anesthesia 2nd ed. Saunders; 2007
2. Гребенчиков О. А., Мурачев А. С., Левиков Д. И. и соавт. Ингаляционная индукция на основе Севофлурана у пожилых больных высокого риска в некардиальной хирургии. Общая реаниматология 2011; VII (3): 59–62.
3. Cason B. A., Gampel A. K., Slocum R. E., Hickey R. F. Anesthetic induced preconditioning: previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits. Anesthesiology 1997; 87 (5): 1182–1190.
4. Лихванцев В. В., Селиванов Д. Д., Федоров С. А. и соавт. Особенности проведения сочетанной анестезии с сохраненным спонтанным дыханием пожилым больным. Общая реаниматология 2011; VII (6): 46–52.
5. De Hert S. G., Twani F., Mathur S., Stowe D. F. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. Anesth. Analg. 2005; 100 (6): 1584–1593.
6. Корпачев В. Г., Лысенков С. П., Тель Л. З. Моделирование клинической смерти и постреанимационной болезни у крыс. Патол. физиология и эксперим. терапия 1982; 3: 78–80.
7. Лысенков С. П., Корпачев В. Г., Тель Л. З. Балльная оценка общего состояния крыс, перенесших клиническую смерть. В кн: Клиника, патогенез и лечение неотложных состояний. Новосибирск; 1982. 8–13.
8. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М.: Высшая школа; 1991.
9. Kirsch J. R., Traystman R. J., Hum P. D. Anesthetics and cerebroprotection: experimental aspects. Int. Anesthesiol. Clin. 1996; 34 (4): 73–93.
10. Рыбникова Е. А., Самойлов М. О. Нейропротективные эффекты гипоксического посткондиционирования. Патогенез 2011; 9 (3): 54–55.
11. Самойлов М. О., Рыбникова Е. А. Новое представление о роли экстрагипоталамических кортикостероидных рецепторов в механизмах адаптации/толерантности мозга к гипоксии. Патогенез 2011; 9 (3): 58–59.

References

1. *Atlee J. L.* Complication in anesthesia 2nd ed. Saunders; 2007
2. *Grebentchikov O. A., Myrachev A. S., Levikov D. I. et al.* Sevoflurane based inhalation induction in high risk elderly patients during non-cardiac surgery. *Obshchaya Reanimatologiya* «(In Rus.)» 2011; VII (3): 59–62.
3. *Cason B. A., Gamperl A. K., Slocum R. E., Hickey R. F.* Anesthetic induced preconditioning; previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits. *Anesthesiology* 1997; 87 (5): 1182–1190.
4. *Likhvantsev V. V., Selivanov D. D., Fedorov S. A. et al.* Specific features of mixed anesthesia with preserved spontaneous breathing in elderly patients. *Obshchaya Reanimatologiya* «(In Rus.)» 2011; VII (6): 46–52.
5. *De Hert S. G., Turani F., Mathur S., Stowe D. F.* Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth. Analg.* 2005; 100 (6): 1584–1593.
6. *Korpachev V. G., Lysenkov S. P., Tel L. Z.* Simulation of clinical death and postresuscitation disease in rats. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya* «(In Rus.)» 1982; 3: 78–80.
7. *Lysenkov S. P., Korpachev V. G., Tel L. Z.* Scoring the general condition of rats experiencing clinical death. In: *The clinical picture, pathogenesis, and treatment of emergencies.* Novosibirsk; 1982. 8–13.
8. *Buresh Ya., Bureshova O., Huston D. P.* Methods and basic experiments to study the brain and behavior. Moscow: Vysshaya shkola; 1991.
9. *Kirsch J. R., Traystman R. J., Hum P. D.* Anesthetics and cerebroprotection: experimental aspects. *Int. Anesthesiol. Clin.* 1996; 34 (4): 73–93.
10. *Rybnikova E. A., Samoilo M. O.* Neuroprotective effects of hypoxic postconditioning. *Patogenez* «(In Rus.)» 2011; 9 (3): 54–55.
11. *Samoilov M. O., Rybnikova E. A.* A new view of the role of extrahypothalamic corticosteroid receptors in the mechanisms of hypoxic adaptation/tolerance of the brain. *Patogenez* «(In Rus.)» 2011; 9 (3): 58–59.

Поступила 06.12.11

2012 DIA Europe Training Programme

Regulatory Affairs

- **Authorisation of Biopharmaceuticals, Biosimilars and Advanced Therapies in Europe**
21–23 May 2012 | Basel, Switzerland | ID 12559
- **Building the eCTD – Practical solutions to compile electronic submissions**
8–9 March 2012 | Barcelona, Spain | ID 12564
October 2012 | Berlin, Germany | ID 12577
- **Comprehensive Training on European Regulatory Affairs: Keeping your finger on the pulse of Marketing Authorisation**
Autumn 2012 | Location to be confirmed | ID 12563
- **European Regulatory Affairs: In-depth review of current registration procedures in the European Union**
16–17 February 2012 | Vienna, Austria | ID 12553
14–15 June 2012 | Berlin, Germany | ID 12583
15–16 November 2012 | Paris, France | ID 12569
- **Good Management of Medical Devices including In Vitro Diagnostics and Companion Diagnostics: Legal and practical aspects as used in personalised medicine**
November 2012 | Location to be confirmed | ID 12576
- **Health Authority Interactions**
September 2012 | Location to be confirmed
- **Health Technology Assessment (HTA)**
Date to be confirmed | Location to be confirmed | ID 12578
- **Paediatric Investigation Plans (PIP)**
23–24 April 2012 | Amsterdam, The Netherlands | ID 12580
- **US Regulatory Affairs: A Comprehensive Review of Regulatory Procedures for INDs and NDAs in the US**
5–7 November 2012 | Paris, France | ID 12586

Safety and Pharmacovigilance

- **Benefit/Risk Management**
24–25 May 2012 | Munich, Germany | ID 12561
- **EMA Excellence in Pharmacovigilance: Clinical trials and post-marketing**
13–17 February 2012 | London, United Kingdom | ID 12551
1–5 October 2012 | Prague, Czech Republic | ID 12566
- **EudraVigilance Information Day at the European Medicines Agency**
27 April 2012 | London, United Kingdom | ID 12533
21 September 2012 | London, United Kingdom | ID 12534
- **How to Prepare for Pharmacovigilance Audits and Inspections**
8–9 May 2012 | Berlin, Germany | ID 12556
November 2012 | Location to be confirmed | ID 12575

- **IDMP Information Day at the European Medicines Agency**
8 May 2012 | London, United Kingdom | ID 12537
4 December 2012 | London, United Kingdom | ID 12536
- **Information Day on the Implementation of Electronic Submission of Medicinal Product Information in the EU at the European Medicines Agency**
21 February 2012 | London, United Kingdom | ID 12581
- **ICSR Information Day at the European Medicines Agency**
Date to be confirmed | London, United Kingdom | ID 12535
- **Introduction to Pharmacovigilance and Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports (ICSR) for the Use of EudraVigilance at the European Medicines Agency**
17 April 2012 | London, United Kingdom | ID 12538
16 October 2012 | London, United Kingdom | ID 12539
20 November 2012 | London, United Kingdom | ID 12540
- **Introduction to Signal Detection and Data Mining in Pharmacovigilance**
7–8 May 2012 | Berlin, Germany | ID 12555
November 2012 | Location to be confirmed | ID 12574
- **Medical Approach in Diagnosis and Management of ADRs**
15–16 October 2012 | Paris, France | ID 12565
- **Practical Guide for Pharmacovigilance: Clinical trials and post-marketing**
21–23 May 2012 | Berlin, Germany | ID 12562
- **Pre-Marketing Clinical Safety**
26–27 April 2012 | Prague, Czech Republic | ID 12558
- **EudraVigilance (EV) and Extended EudraVigilance Medicinal Product Dictionary (XEVMPD)**
Courses throughout the year | European Medicines Agency, London, United Kingdom and selected European cities.
For course details on EV, please visit www.diahome.org > Training > EudraVigilance > Click on > Related Courses

In-house Training Courses

In-house training is a highly flexible, efficient and cost-effective way to get the maximum return on your training investment. In-house courses are available to all stakeholders, both public and private institutions.

Contact DIA Europe to discuss your organisation's requirements.

For more information and a complete listing of all training Courses, please visit www.diahome.org and click on Training.

Tel: +41 61 225 51 51 o Fax: +41 61 225 51 52