

**КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ И
ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИ ФПК И ППС
ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России
Минздравсоцразвития России**

Общие вопросы клинической фармакологии



**Ассистент кафедры,
врач – клинический фармаколог, онколог
ШЕВЧЕНКО НАТАЛЬЯ ПЕТРОВНА**

План

1. Общие вопросы клинической фармакологии 1 часть (фармакодинамика, фармакокинетика)
2. Общие вопросы клинической фармакологии 2 часть (нежелательные лекарственные реакции, доказательная медицина)
3. Клиническая фармакология антибактериальных препаратов 1 часть (понятие о резистентности, бетта-лактамы антибиотики)
4. Клиническая фармакология антибактериальных препаратов 2 часть (фторхинолоны, гликопептиды и оксазолидиноны, макролиды и аминогликозиды, тетрациклины и нитроимидазолы)
5. Клиническая фармакология стероидных и нестероидных противовоспалительных препаратов
6. Клиническая фармакология наркотических лекарственных средств.
7. Клиническая фармакология лекарственных средств, влияющих на сердечно-сосудистую систему, часть 1.
8. Клиническая фармакология лекарственных средств, влияющих на сердечно-сосудистую систему, часть 2.
9. Клиническая фармакология лекарственных средств, влияющих на желудочно-кишечный тракт.
10. Итоговое занятие. Тесты по лекционным материалам .



Клиническая фармакология – наука, обосновывающая принципы рационального выбора лекарственных средств для терапии данного больного с конкретным заболеванием или синдромом, а также методы контроля терапевтической и экономической эффективности и безопасности применения лекарств.

- ✓ **Выбор лекарственного средства осуществляется только на основе знания клинико-фармакологической характеристики препарата.**

Чем отличается клиническая фармакология от фармакологии ?

Фармакология - это наука о среднестатистическом (вероятном) варианте действия ЛС в организме среднестатистического пациента.

Клиническая фармакология - наука о невероятном разнообразии механизма действия ЛС в организме пациента в клинических условиях.



Номенклатура лекарственных средств

Лекарственное средство (ЛС) – это особое вещество или комбинация нескольких веществ природного, синтетического или биотехнологического происхождения, обладающие фармакологической активностью и в определенной лекарственной форме применяемые для профилактики и диагностики заболеваний, лечения и медицинской реабилитации пациентов, предотвращения беременности путем внутреннего или внешнего применения



Номенклатура лекарственных средств

Лекарственный препарат — фармакологическое средство, разрешенное уполномоченным на то органом соответствующей страны в установленном порядке для применения с целью лечения, предупреждения или диагностики заболевания у человека или животного.

Фармакологическое средство — вещество с установленной фармакологической активностью, являющееся объектом клинических испытаний.



Номенклатура лекарств

Полное химическое название — обычно не употребляется во врачебной практике; используется в специальных справочных изданиях, аннотациях к лекарствам.

Непатентованное (международное) название — единое официально принятое в фармакопеях разных стран.

Патентованное (коммерческое) название — присваивается фармацевтическими фирмами и является их коммерческой собственностью (торговой маркой).





Зинфоро

600 мг

1 флакон

AstraZeneca

Зинфоро 

цефтаролина фосамил

Порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Для внутривенного введения



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

1. Общая характеристика

Название

1. Брендовое (торговое)
2. Химическое рациональное
3. **МНН** (при его наличии)

Описание лекарственной формы

В соответствии с данными Фармакопейной статьи (ВФС) –

1. Цвет (снаружи и на изломе)
2. Внешний вид
3. Запах, Вкус, Растворимость - при необходимости

Состав

1. Перечень и количество ВСЕХ компонентов
2. Источник получения (если не индивидуальное хим. соединение)
3. Все constituents (любые растворы и ингаляционные формы)

Фармакологическая группа

- **Групповая принадлежность по АТХ**
- По химическому происхождению, механизму действия
- Принадлежность к категориям - наркотические, психотропные, сильнодействующие, ядовитые.



2. Фармакологические свойства

Фармакодинамика

1. Фармакодинамические свойства ВСЕХ активных компонентов.
2. **Механизм** (первичная фармакологическая реакция) главного фармакологического (терапевтического) действия и возможных нежелательных эффектов.
3. Токсикологическая характеристика (включая тератогенность, мутагенность, канцерогенность и др.).
4. Зависимость особенностей действия (модальности) при различных формах и стадиях течения болезни, от возраста, пола, у беременных, кормящих, при нарушениях функций различных органов (ЖКТ, ССС, печени, почек, др.)

Фармакокинетика

1. Всасывание (тип, характер, скорость, полнота).
2. Распределение (связывание, накопление, проникновение).
3. Метаболизм (место, скорость и степень метаболизма, активность метаболитов, AUC, C_{max}, T_{max}, T_{1/2}).
4. Выведение (пути, характер экскрета, скорость, кумуляция).



3. Показания к применению

1. Перечень КОНКРЕТНЫХ заболеваний, синдромов и симптомов по МКБ-Х
2. Возможность применения у детей (с указанием возраста), у людей пожилого возраста, беременных и кормящих.

4. Способ применения и дозы

Для каждого пути введения –

1. Разовая доза (желательно - из расчета на площадь поверхности тела или массу тела пациента)
2. Кратность использования
3. Продолжительность интервалов между повторными приемами (введениями)
4. Суточная доза
5. Продолжительность курса лечения
6. Возможность повторных курсов лечения и длительность перерывов между ними
7. Максимальная разовая доза
8. Максимальная суточная доза
9. Возрастные дозы (для детей)
 - Способы подготовки препарата к использованию

5. Побочное действие

1. ВСЕ возможные нежелательные явления и осложнения, которые можно прогнозировать на основании токсикологических экспериментов
2. Возможность индивидуальной непереносимости, повышенной чувствительности, изменение эффективности при многократном применении

6. Противопоказания

1. Абсолютные - перечень **КОНКРЕТНЫХ** заболеваний, синдромов и симптомов по МКБ-Х при которых применение нежелательно или противопоказано.
2. Относительные – случаи, когда показания ограничены

7. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

1. Сведения о возможных отрицательных формах взаимодействия
2. Фармацевтические взаимодействия
3. Фармакологические – динамические и кинетические взаимодействия.





8. Передозировка

1. Предполагаемые признаки острого и хронического отравления
2. Методы оказания помощи
3. Способы предупреждения отравлений

9. Особые указания

1. Наличие возможных фармакогенетических, профессиональных, хронофармакологических факторов
2. Возможность отрицательного влияния на выполнение потенциально опасных видов деятельности

10. Форма выпуска

1. Вид лекарственной формы (по имеющимся прототипам)
2. Дозировка (количество в одной единице формы, количество формы, число доз).
3. Упаковка (первичная, вторичная, третичная). Для препаратов, предназначенных для КИ – маркировка «для клинических испытаний»

11. Условия хранения

1. Указание на принадлежность к категориям - наркотические, психотропные, сильнодействующие, ядовитые – со ссылкой на особые условия хранения.
2. Условия окружающей среды для хранения в течение срока годности – по проекту НТД (ВФС, НД и др.)
3. Очевидные признаки утраты качества (для растворов, кровезаменителей и др.)
4. Указание «Хранить в местах, не доступных для детей» - отдельной строкой.

12. Срок годности

1. Указание на упаковке – «Дата изготовления - ...»
2. Указание на упаковке - «Срок годности – до...»
3. Указание «Не должно применяться по истечении срока годности» - отдельной строкой.

13. Организация-разработчик (производитель)

1. Название организации
2. Точный адрес
3. Подпись ответственного составителя и руководителя
4. Печать организации



<http://grls.rosminzdrav.ru/>

Виды фармакотерапии

- Этиотропная терапия - устранение причины заболевания
- Патогенетическая - устранение или подавление развития болезни
- Симптоматическая - устранение или ограничение отдельных симптомов болезни
- Заместительная - используется при недостатке в организме естественных биогенных веществ - гормонов, ферментов, витаминов и др.
- Профилактическая - предупреждение заболеваний
- Комбинированная терапия





КЛАССИФИКАЦИЯ ЛС

1. По агрегатному состоянию (лекарственной форме):

- твердые (таблетки, драже, гранулы, порошки, сборы, твердые желатиновые капсулы, пленки);
- мягкие (мази, гели, кремы, суппозитории, мягкие желатиновые капсулы);
- жидкие (растворы, настойки, экстракты, суспензии, эмульсии, сиропы);
- газообразные (аэрозоли).

2. По методу дозирования:

- дозированные (порошки, растворы, таблетки, капсулы и другие, разделенные на отдельные дозы);
- недозированные (мази, гели, присыпки, порошки для ванн и др)

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛС

По анатомо-терапевтическо-химическим группам (международная классификация АТХ) :

- По нозологии заболевания, для лечения которого предназначен ЛП
во фармакологическому действию ЛС, его химической структуре
Например:

Группа А: Пищеварительный тракт и обмен веществ

А02: Препараты для лечения заболеваний, связанных с нарушением кислотности

А02В: Препараты для лечения ЯБЖ и ДПК и ГЭРБ

А02ВА: блокаторы H₂-гистаминовых рцепторов: ранитидин, фамотидин

А02ВВ: ингибиторы протонной помпы: омепразол, эзомепразол

Группа L: Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы

L 01 Противоопухолевые препараты

L 01 C Алкалоиды растительного происхождения

L 01 CA Алкалоиды барвинка и его аналоги

L 01 CA01 Винбластин

L 01 CA02 Винкристин

L 01 CA04 Винорелбин

L 01 CD Таксоиды

L 01 CD01 Паклитаксел

L 01 CD02 Доцетаксел





Классификация по способу и пути введения лекарств

- зависит от:**
- * липо- и гидрофильности
 - * действующего вещества
 - * локализации пат. процесса
 - * степени тяжести заболевания

Без нарушения целостности кожных покровов

(per os, per rectum, интраназально, ингаляционно, трансдермально и т.д.).

С нарушением целостности кожных покровов

(п\к, в\м, в\в, в полости плевры, брюшины, суставов и т.д.).

Энтеральный путь

сублингвальный

-ЛС не подвергается действию желудочного сока и попадает в системный кровоток через ВПВ, минуя печень, что позволяет избежать его биотрансформации.

ректальный

-ЛС попадает в систему НПВ и далее, минуя печень, в системный кровоток

пероральный

- препарат попадает в систему воротной вены и в печень



Энтеральный путь (per os)

Преимущества:

- ✓ удобство применения (не требуется помощь мед. персонала) ;
- ✓ сравнительная безопасность;
- ✓ отсутствие осложнений, характерных для парент. введения.

Недостатки:

- медленное развитие терапевтического действия;
- большие инд. различия в скорости и полноте всасывания;
- влияние пищи и др. ЛС на всасывание;
- невозможность применения ЛС, плохо абсорбирующихся и разрушающихся в просвете желудка и кишечника .



II. Парэнтеральныя пути введения

К парэнтеральным путям введения относятся:

1. Местно - на кожу, слизистые и зубы (кроме ЖКТ)
2. Ингаляционно - в дыхательные пути
3. Инъекционно -
 1. В мягкие и твердые ткани.
 2. В сосудистые системы (вены, артерии, ЛУ).
 3. Внутрикожно и подкожно.
 4. Около/над/под твердую и мягкую оболочки мозга и оболочку нервов.
 5. В естественные и патологические полости.
4. Электро-, и фонофорез



Парентеральный путь

Преимущества инъекций:

- ✓ точность дозировки (при меньшей дозе)
- ✓ быстрое достижение эффекта

Недостатки


- больше опасность передозировки;
- риск возникновения тромбоза и гиперволемии (в\в)
- кумуляция препарата или повреждение п\к клетчатки;
- инфицирование



Способы в\в введения

- **в виде болюса** - быстрое в/в введение в течение 3-6 мин;
- **в виде инфузии** - с определенной скоростью, причем дозу определяют количественно, например в мл/мин, мкг/мин;
- **комбинированное в/в введение** для быстрого обеспечения постоянной терапевтической концентрации препарата в крови - сначала в/в вводят болюс и тут же начинают либо поддерживающую в/в инфузию, либо регулярное в/м введение.





2. Внутриартериальный путь. Введение лекарственного вещества в артерию, питающую кровью определенный орган, дает возможность создать в нем высокую концентрацию действующего вещества. Внутриартериально вводят рентгеноконтрастные и противоопухолевые препараты.

3. Внутримышечный путь. Лекарственные вещества вводят в верхне-наружную область ягодичной мышцы, а также в мышцы передне-наружной поверхности бедра, задней поверхности плеча, прямые мышцы живота и в подлопаточную область. Мышечная ткань имеет хорошее кровоснабжение и поэтому всасывание лекарственных веществ в кровь происходит довольно быстро, что позволяет через 5-10 мин создать достаточно высокую концентрацию лекарственного вещества в крови. Внутримышечно вводят водные растворы (до 10 мл), а для обеспечения длительного эффекта – эмульсии и суспензии.




В/м введение

По безопасности: бедро → плечо → ягодица

По скорости всасывания: плечо → бедро → ягодица

Нельзя вводить в/м: гепарин (п/к, в/в), аминофиллин (в/в),
сердечные гликозиды (в/в)



4. Подкожный путь. Из подкожной клетчатки лекарственные вещества в кровь всасываются несколько медленнее, чем из мышечной ткани, поскольку кровоснабжение в подкожной клетчатке несколько меньше.

Подкожно вводят водные растворы (быстро – до 2 мл, медленно - до нескольких литров в сутки), газы (кислород), эмульсии, суспензии. Обычно для инъекции используется околопупочная область.

В подкожную клетчатку имплантируются силиконовые контейнеры; таблетированные стерильные твердые лекарственные формы имплантируются в межлопаточную область.



Лекарственные вещества можно вводить так же:

8. Внутрибрюшинно,


9. Внутриплеврально,

10. В тело и в просвет органа (введение стимуляторов мускулатуры матки в тело матки, кардиотонических средств в сердце),

11. На слизистую оболочку носа.

12. На слизистую оболочку глаза.

13. В полость суставной сумки (например, введение гидрокортизона при ревматоидном артрите).



Новые лекарственные формы и системы доставки лекарственных средств

Задачи при создании новых систем и средств доставки:

- Повышение биодоступности ЛС;
- Обеспечение пролонгированного терапевтического эффекта ЛС;
- Обеспечение целенаправленной доставки ЛС к фармакологической мишени

Новые лекарственные формы и системы доставки лекарственных средств

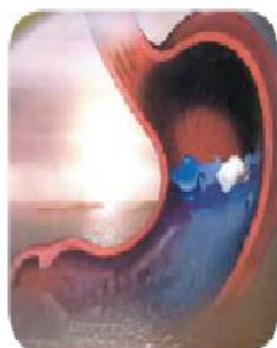
Характеристика систем доставки ЛС	Способы введения
<p>Системы с модифицированным высвобождением ЛС:</p> <ul style="list-style-type: none">Матричного типа (гидрофильный/гидрофобный матрикс)Резервуарного типа (мембрана+ядро)Насосы (механические и осмотические)	<ul style="list-style-type: none">Прием внутрьТрансдермальныйПодкожныйИмплантационный



Цифран ОД сделан по ФЭД – технологии, т.е. Флотирующей Эрозивно-Диффузионной Технологии

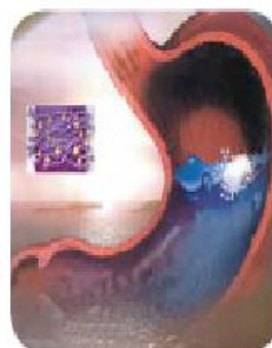


При разработке препарата Цифран ОД компанией Ранбакси была создана гидратированная матричная система по ФЭД технологии, система гидродинамически сбалансирована и способствует контролируемому высвобождению ципрофлоксацина



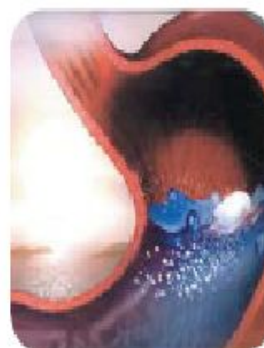
Цифран ОД флотирует (плавает)

- Специальные компоненты Цифран ОД вступают в контакт с кислым содержимым желудка, и таблетки поднимаются к верхнему уровню жидкости
- Таблетка продолжает флотировать на верхнем уровне желудочного содержимого
- Это гарантирует длительное присутствие ципрофлоксацина в желудке



Цифран ОД эрозирует

- Ципрофлоксацин в Цифран ОД встроен в полимерные цепочки.
- Кислая среда желудка растворяет полимеры и постепенно высвобождает ципрофлоксацин



Цифран ОД диффузирует

- Ципрофлоксацин, растворяясь в объеме желудочного содержимого, диффузионно рассеивается с контролируемым замедлением всасывания

RANBAXY
новатор в совершенствовании
лекарственных форм

Эволюция ТТС фентанила с пассивной диффузией лекарственного вещества

1^е поколение

Мембранные

(резервуарные, «равиоли»)



Защитный слой

Резервуар с веществом
(жидкая фаза)

Мембрана, контролирующая
скорость высвобождения ЛВ

Адгезивный слой

Линия высвобождения

2^е поколение

Матричные



Защитный слой

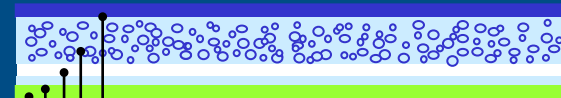
Адгезивный матрикс
с веществом

Линия высвобождения

3^е поколение

Мембранно-матричные

(Фендивия)



Защитный слой

Матрикс с веществом
в виде микрокапель

Мембрана, контролирующая
скорость высвобождения ЛВ

Адгезивный слой

Линия высвобождения

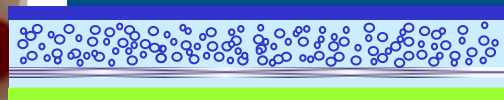
ТТС фентанила разных поколений: сравнение



1^е поколение:
мембранные
(резервуарные,
«равиоли»)



2^е поколение:
матричные



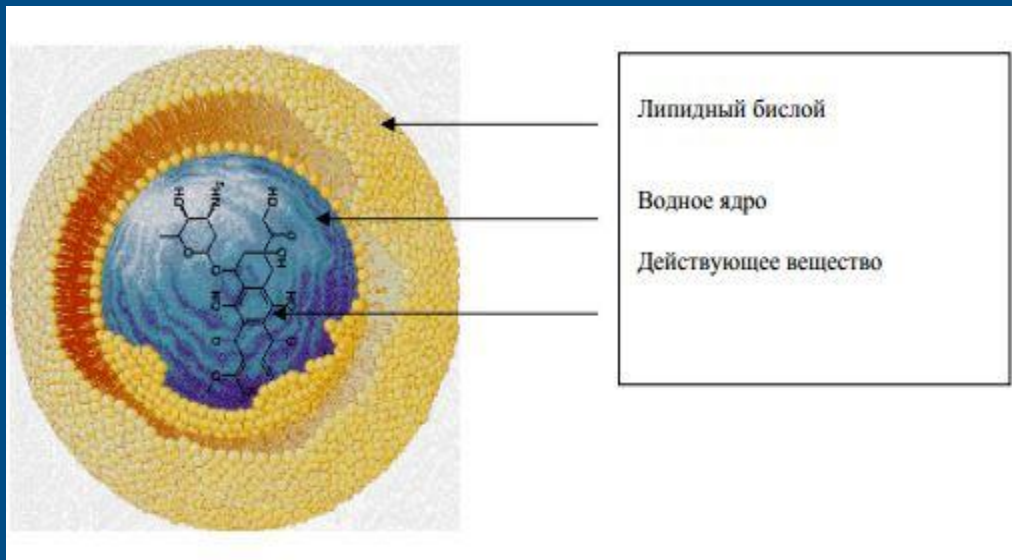
3^е поколение:
мембранно-матричные
с микрокаплями фентанила
(Фендивия)

- Высокий риск неконтролируемого поступления (утечки) жидкого фентанила и передозировки с угнетением дыхания при повреждении мембраны резервуара;
- Простота извлечения фентанила для несанкционированного использования (раствор/суспензия)
- Низкий риск передозировки;
- Компактность;
- Более сложное извлечение фентанила для несанкционированного использования
- Наименьшее содержание и более экономичное использование фентанила*;
- Минимальный риск передозировки;
- Максимальная компактность;
- Сложность извлечения фентанила для несанкционированного использования

содержание фентанила в ТТС Фендивия по сравнению с ТТС 2 поколения снижено на 30%

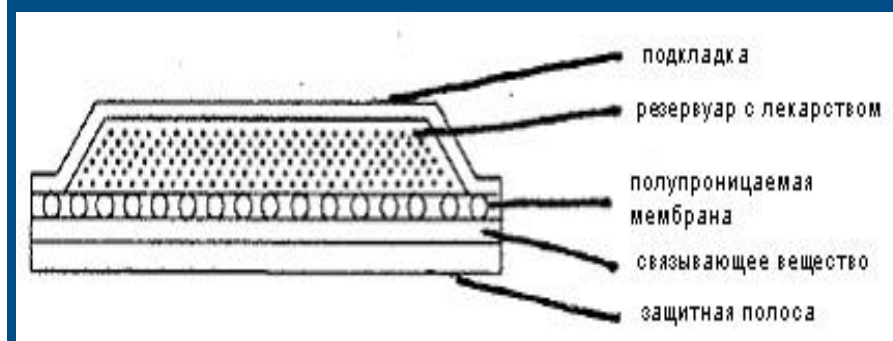
Новые лекарственные формы и системы доставки лекарственных средств

Характеристика систем доставки ЛС	Способы введения
Системы носителей для ЛС: Клеточные (н-р, эритроциты) Макромолекулы (природные и синтетические) Наносомы (липосомы - , трансферсомы, ниосомы, микросферы)	Парентеральный Подкожный Региональный Пероральный Трансдермальный Имплантационный



Новые лекарственные формы и системы доставки лекарственных средств

Характеристика систем доставки ЛС	Способы введения
Дозированные ингаляторы Порошковые: однократные капсульные (дискалер, ротахалер); Мультидозовые резервуарного типа (турбохалер, циклохалер); Мультидозовые блистерные (мультидиск) Небулайзеры – ингаляционные устройства для превращения жидкого ЛС в аэрозоль	Ингаляционный
Технические устройства	Трансдермальный ТТС Имплантационный



Разделы клинической фармакологии



□ Фармакодинамика лекарств:

- а) механизм действия
- б) фармакологические эффекты.

□ Фармакокинетика лекарств:

- а) пути введения, всасывание и биоусвояемость;
- б) связывание с белками плазмы крови и распределение;
- в) элиминация: биотрансформация и экскреция.

□ Оценка эффективности лекарственного лечения.



Механизм действия ЛС

- Влияние ЛС на специфические рецепторы
- Влияние на активность ферментов
- Физико-химическое влияние ЛС на мембраны клеток
- Прямое химическое взаимодействие ЛС с молекулами или ионами организма



Влияние ЛС на специфические рецепторы

«Лекарства не действуют,
пока не свяжутся»

П. Эрлих.

Рецепторы - функциональные макромолекулы, избирательно чувствительные к определённым хим. соединениям (медиаторам) .

ЛВ могут быть:

агонистами


активируют рецепторы благодаря их сходству с естественным медиатором
(β -адреностимуляторы и др.)

антагонистами

препятствуют действию специфических агонистов (М-холиноблокаторы и др.)
Конкурентные и неконкурентные
«Частичные антагонисты» - частично стим-ют рецепторы



Известно более 70 подтипов более
чем 20 известных типов рецепторов



1. Адренорецепторы – 9 подтипов (альфа-1А,В,С; альфа-2А,В,С; бета-1,2,3) – $\alpha 1$ – адреноблокаторы – регуляция тонуса сосудов, участие в патогенезе артериальной гипертензии; регуляция тонуса мочевыводящих путей (доксазозин); $\beta 1$, $\beta 2$ -адренорецепторы – регуляция функций миокарда, участие в патогенезе артериальной гипертензии, стенокардии, сердечной недостаточности, регуляция тонуса бронхов, участие в патогенезе бронхиальной астмы ($\beta 1$ –адреноблокаторы: атенолол, метопролол, бетаксолол; $\beta 2$ – адреномиметики (сальбутамол, фенотерол, формотерол))

2. Холинорецепторы – 6 подтипов (М-1,2,3,4; М-мышечного и нейронального типа) – регуляция синтеза соляной кислоты – антагонисты (неселективные (атропин) и селективные (перинзепин))

3. Опиатные рецепторы – 3 подтипа (μ , δ , κ) – регуляция дыхания, болевой чув-ти, моторики ЖКТ – агонисты (морфин, фентанил, тримеперидин)


4. Аденозиновые рецепторы – 4 подтипа (A1, A2a, A2b, A3) – участие в агрегации, в тромбоцитах (агонисты – тиклопедин)

5. Пуриновые рецепторы – 5 подтипов (P2x, P2y, P2z, P2t, P2u)

6. Ангиотензиновые рецепторы – 2 подтипа (AT1, AT2) - ингибиторы

7. Брадикининовые рецепторы – 2 подтипа (B1, B2) - ингибиторы

8. ГАМК-рецепторы – 3 подтипа (GABAa, GABAb, GABAc) – участие в патогенезе тревожных состояний, судорожного синдрома – агонисты (бензодиазепины)

- 
9. **Гистаминовые рецепторы** – 3 подтипа (H1,2,3)
 10. **Дофаминовые рецепторы** – 5 подтипов (D1,2,3,4,5)
 11. **Лейкотриеновые рецепторы** – 3 подтипа (LTB4, LTC4, LTD4)
 12. **Простаноидные рецепторы** – 7 подтипов (DP, FP, IP, TP, EP1, EP2, EP3)
 13. **Рецепторы возбуждающих аминокислот** – 3 подтипа (NMDA, AMPA, каинатные)
 14. **Рецепторы нейропептида Y** – 2 подтипа (Y1, Y2)
 15. **Рецепторы предсердного натрийуретического пептида** – 2 подтипа (ANPA, ANPB)
 16. **Серотониновые рецепторы** – 7 подтипов (5-HT1(a-f), 5-HT2 (a-c), 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5(a-b), 5-HT6, 5-HT7) – регуляция содержания серотонина в ЦНС, агрегация тромбоцитов, регуляция тошноты и рвоты, - антагонисты
 17. **Холецистокининовые рецепторы** – 2 подтипа (ССКa, ССКb)
 18. **Глициновые рецепторы** – 1 подтип (?)



Избирательность действия ЛС

- способность ЛС соединяться с рецепторами определённого типа

! чем выше избирательность действия ЛС, тем меньшее количество побочных эффектов оно вызовет

(напр., селективные β_1 -адреноблокаторы не вызывают бронхоспазма, брадикардии и т.д., характерных для блокады β_2 - рец.).

✓ всегда относительна

✓ зависит от дозы ЛС:

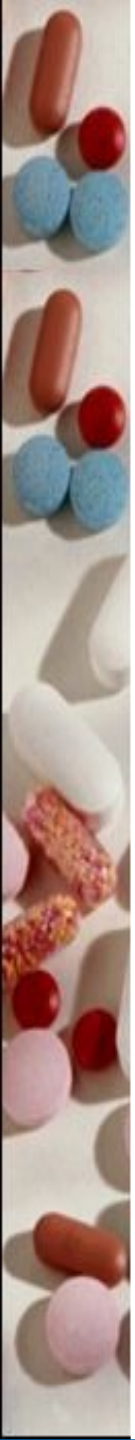
при увеличении дозы ЛС избирательность действия утрачивается.



Выделяют
4 типа рецепторов:

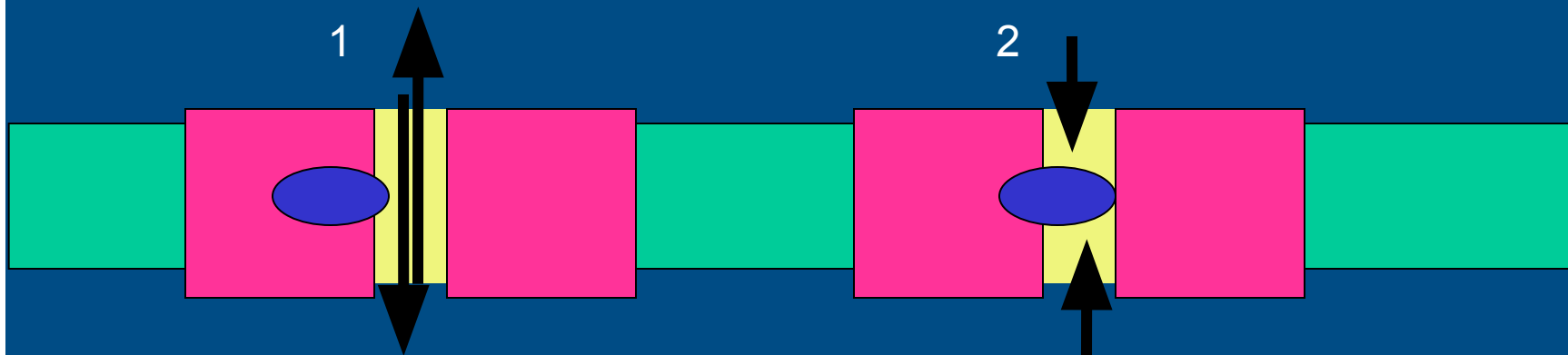
Основные типы рецепторов:

- рецепторы, связанные с ионными каналами (н-холинорецепторы);
- рецепторы, связанные с G-белками (адено-, м-холинорецепторы) при участии системы вторичных мессенджеров (цАМФ, ионные каналы и др.)
- ядерные рецепторы, регулирующие процессы синтеза белка (рец. стероидных и тиреоидных гормонов)
- рецепторы, связанные с тирозинкиназой (например, инсулиновые)



Ионные каналы - участки биологических мембран, способные селективно пропускать ионы.

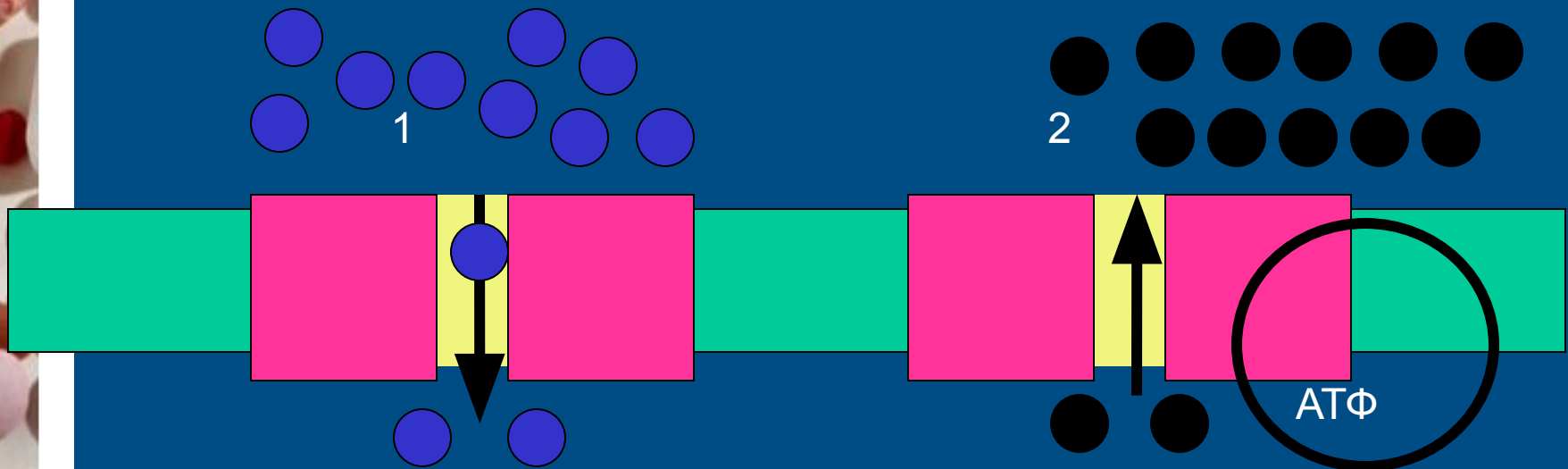
Ионный канал может существовать в двух состояниях - открытом (1) и закрытом (2)



ТРАНСПОРТ ИОНОВ ПО ИОННЫМ КАНАЛАМ

I. Пассивный ионный транспорт - диффузия ионов под действием электрохимического потенциала без потребления метаболической энергии

II. Активный ионный транспорт (ионный насос) - перекачка ионов из менее концентрированного раствора в более концентрированный с затратой энергии, высвобождаемой при гидролизе АТФ.



АКТИВНЫЙ ТРАНСПОРТ ИОНОВ

1. Натрий-калиевый насос (Na^+ , K^+ -АТФ-аза)

- переносит Na (3 иона) наружу, K (2) внутрь клетки

Присутствует во всех клетках, регулирует потенциал действия, регулируется ионами Mg. (Антиаритмики, местные анестетики, антиконвульсанты)

2. Кальциевый насос (Ca^{++} -АТФ-аза)

- переносит кальций из клетки наружу или внутрь саркоплазматического ретикулума

Присутствует в митохондриях клеток и в саркоплазматическом ретикулуме миоцитов, регулирует содержание кальция в цитоплазме, процесс генерации потенциала действия и секрецию медиаторов. Регулируется ионами натрия (антагонисты Ca)

3. Протонный насос (H^+ -АТФ-аза, F_1 -АТФ-аза)

Присутствует в митохондриях клеток, в отличие от любых других насосов - синтезирует АТФ (блокаторы протонной помпы)

Влияние ЛС на активность ферментов

✓ проявляется активацией или угнетением активности определённых ферментов.

Например, - ингибиторы ЦОГ (НПВП);

- ингибиторы АПФ (капотен и др.);

- ингибиторы МАО (антидепрессанты);

- ингибиторы энкефалиназы (рацекадотрил)





Прямое химическое взаимодействие.

Лекарственные средства могут непосредственно взаимодействовать с небольшими молекулами или ионами внутри клеток. Например, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА) прочно связывает ионы свинца. Принцип прямого химического взаимодействия лежит в основе применения многих антидотов при отравлениях химическими веществами.

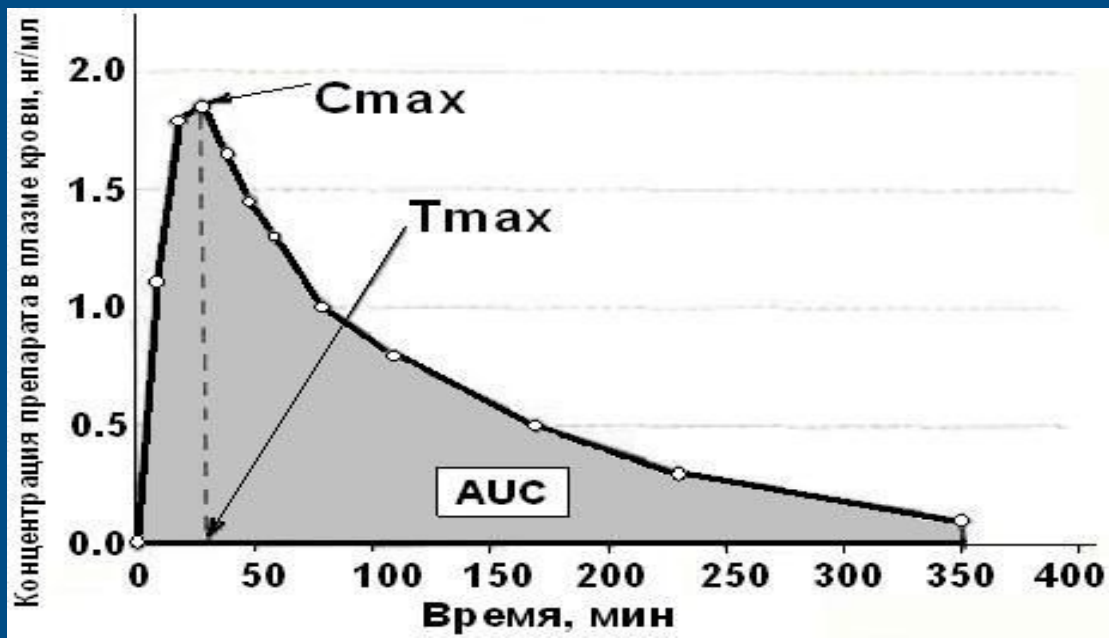
Другим примером может служить нейтрализация соляной кислоты антацидными средствами.

Месна –(уромитексан) – антидот акролеина – метаболита противоопухолевых средств из группы оксазафосфоринов (циклофосфамид), который оказывает раздражающее действие на слизистую мочевого пузыря.

Клиническая Фармакокинетика

Раздел клинической фармакологии, изучающий пути поступления ЛС в организм человека, всасывание, распределение, биотрансформацию и выведение ЛС из организма.

Фармакокинетическая кривая – график зависимости концентрации ЛС от времени после введения ЛС
ПФК «концентрация ЛС – время» (AUC – area under curve) отражает общее содержание активного вещества в плазме от момента попадания до исчезновения из крови



Всасывание лекарственных средств

- процесс поступления ЛС из места введения в кровь
- **Активный транспорт** через клеточные мембраны против градиента концентрации с участием транспортных систем и затратой энергии.
- **Пассивная диффузия** происходит по градиенту концентрации без затраты энергии, определяется растворимостью ЛС в липидах. Ионизированные молекулы чаще плохо растворимы в липидах и поэтому не способны к пассивной диффузии. Преимущественно в тонкой кишке, дополнительно (толстая и прямая кишка)



Всасывание лекарственных средств

- **Облегчённая диффузия** ЛС происходит с участием специфических переносчиков без расхода энергии по конц. градиенту, но скорость её выше.
- **Фильтрация** через поры мембран зависит от гидростатического и осмотического давления (вода, ионы, мелкие гидрофильные молекулы).
- **Пиноцитоз** - поглощение внеклеточного материала мембранами с образованием везикул.



Всасывание ЛС



Факторы, определяющие всасывание ЛС из кишечника

- ✓ лекарственная форма
- ✓ устойчивость к кислотам и ферментам
- ✓ перистальтика кишечника
- ✓ объём и состав пищи
- ✓ выраженность метаболизма первого прохождения

Биодоступность ЛС

- доля дозы лекарства от введенного внутрь его количества, которая поступает по полой вене в системный кровоток в активной форме
 - ✓ при пероральном применении индивидуальна для каждого пациента и варьирует для различных препаратов :
 - 60 - 100 % - высокая биоусвояемость
 - 30 - 60 % - средняя
 - менее 30 % - низкая





Факторы, влияющие на биодоступность

- Скорость всасывания
- Полнота всасывания
- Пресистемный метаболизм
- Путь введения



Биодоступность



биоэквивалентность

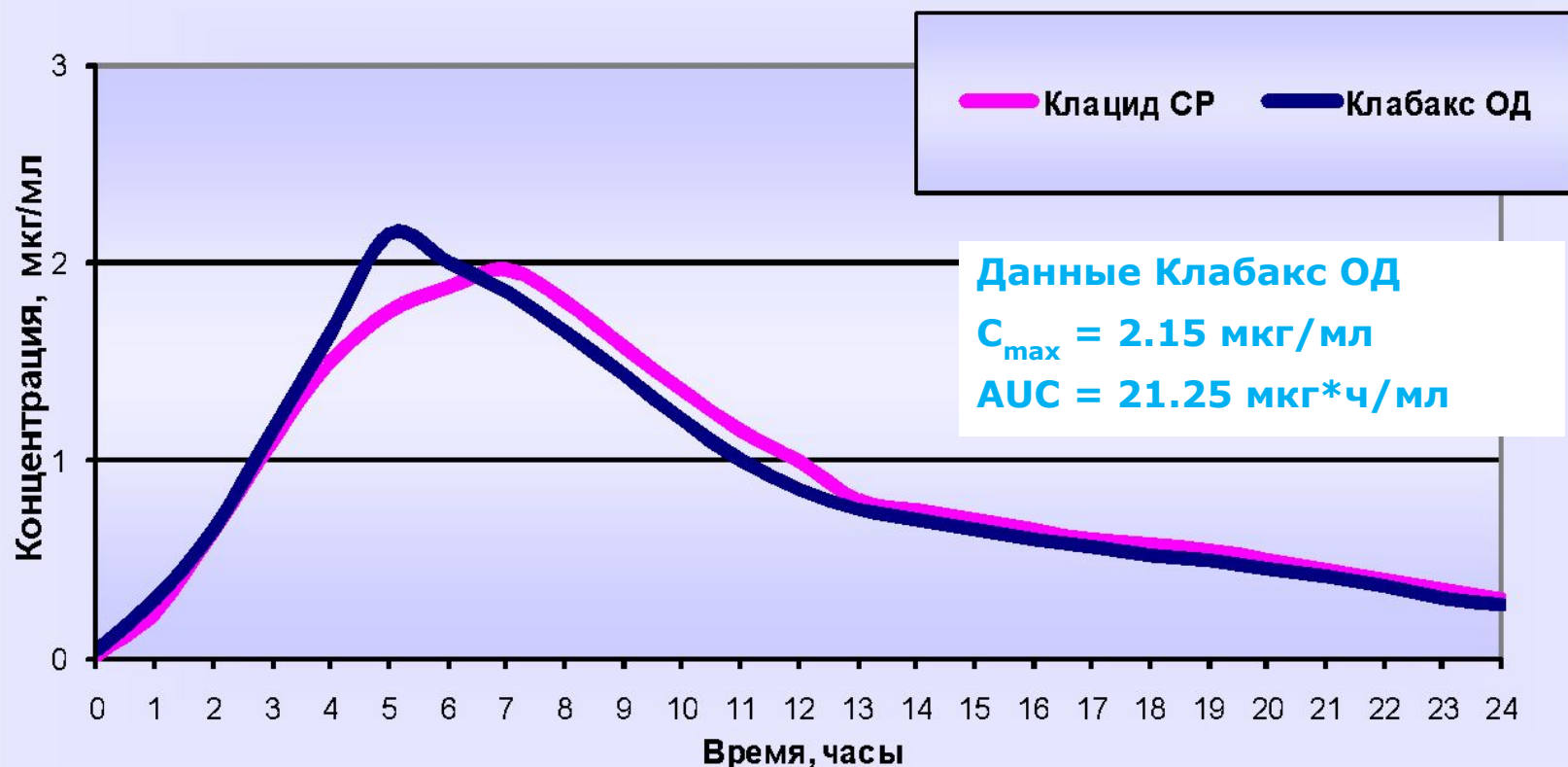
Клинические испытания по упрощенной схеме – исследование биоэквивалентности

Сравнение: оригинальный препарат VS генерик

Препараты биоэквивалентны, если имеют фармацевтическую эквивалентность (одно и то же действующее вещество, количество и лекарственная форма, но могут быть разные степени всасывания), одинаковую биодоступность, практически одинаковую эффективность.

ПФК, $T_{1/2}$, C_{max} – не отличаются более чем на 20%

Биоэквивалентность Клабакса ОД с оригинальным кларитромицином СР



Регистрационные материалы препарата Клабакс пролонгированного действия компании Ранбакси, 28 здоровых добровольцев, 2004 год.

Клиническая Фармакокинетика

Объем распределения (V_d), л или л/кг — гипотетический объем жидкости организма, необходимый для равномерного распределения всего количества ЛС (введенной дозы) в концентрации, аналогичной концентрации в плазме крови.

Высокие значения объема распределения = активное проникновение в биологические жидкости и ткани

ЛС
м.масса, уровень
ионизации, гидро и
липофильность

Физиологические особен-ти:
Пол, возраст, кол-во жира,
сопутствующая патология

Распределение ЛС

1 ФАЗА – Гемодинамическая

Зависит от кровотока: поступление ЛП в первую очередь в органы с хорошим кровообращением – сердце, печень, мышцы.

2 ФАЗА – Тканевая

Зависит от состояния ЛП в крови

Связанное	Свободное
Белки плазмы, форм.элементы	Растворено в воде, жирах
Фармакологически не активно	Фармакологически активно

Распределение ЛС

Факторы, влияющие на характер распределения:

- ✓ растворимость ЛС в липидах или в воде
- ✓ способность связываться с белками плазмы крови
- ✓ степень ионизации
- ✓ интенсивность регионального кровотока
- ✓ наличие специфических барьеров:
 - стенка капилляров;
 - клеточные мембраны;
 - ГЭБ;
 - плацентарный.



Распределение ЛС

$$Vd = \frac{\text{доза}}{C_0}$$

C_0 - первонач.
концентрация ЛВ

$Vd < 5$ - ЛВ нах-ся в сосудистом русле;

$Vd < 15$ - во внеклеточной жидкости;

$Vd > 15$ - ЛВ распределено во всей водной фазе.



Элиминация лекарственных средств

удаление лекарственного вещества из организма путём как биотрансформации так и экскреции.

Пресистемная элиминация - комплекс процессов, приводящих к инаktivации лек. вещества до его попадания в системный кровоток.

Системная элиминация - удаление ксенобиотика после его попадания в системный кровоток.

Период полувыведения

Период полувыведения ($T_{1/2}$), ч – время, необходимое для снижения концентрации в плазме крови на 50%.

За один $T_{1/2}$ выводится 50%, за два – 75%, за три – 89%.

ПЕРИОД ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 5 ТИПА

МНН	ТН	$T_{1/2}$ (ч)
Силденафил	Виагра (Pfizer)	3-5
Варденафил	Левитра (Bayer)	3
Тадалафил	Циалис (Lilly)	17,5



Экскреция лекарственных веществ

Общий клиренс (Cl), мл/мин или л/час — объем плазмы или крови, который полностью очищается от препарата за единицу времени = почечный + печеночный клиренс

Экскреция с желчью, при этом ЛС или их метаболиты могут вновь реабсорбироваться в кишечнике и с кровью попадать повторно в печень — новый цикл метаболитических превращений (энтерогепатическая циркуляция ЛС)

Экскреция с мочой: - клубочковая фильтрация
- канальцевая секреция
- канальцевая реабсорбция

Клиренс креатинина = клиренс лекарственного средства (формула Кокрофта-Голт)

Для мужчин:

Клиренс креатинина = $(140 - \text{возраст, лет}) \times \text{масса тела, кг} / \text{креатинин сыворотки, мкмоль/л} \times 0,8$

Для женщин:

Клиренс креатинина = $(140 - \text{возраст, лет}) \times \text{масса тела, кг} / (\text{креатинин сыворотки, мкмоль/л} \times 0,8) \times 0,85$

Дозировка у взрослых пациентов при нарушении функции почек

Клиренс креатинина мл/мин	Доза	Частота введения
26-50	1 единица дозы	Каждые 12 часов
10-25	0,5 единицы дозы	Каждые 12 часов
Менее 10	0,5 единицы дозы	Каждые 24 часа



Клиническая Фармакокинетика

Константа скорости элиминации (K_{el}), 1/ч – процент снижения концентрации вещества за единицу времени

Общий клиренс, объем распределения и константа элиминации

$$Cl = V_d \times K_{el}$$

Стационарная, равновесная концентрация достигается, когда кол-во всасываемого препарата = кол-ву элиминируемого, при этом достигается максимальный клинический эффект для данной дозировки

$$\text{Время достижения} = 5 \times T_{1/2}$$

Н-Р: Дигоксин $T_{1/2} = 36$ ч, Время достижения равновесной концентрации 180 часов.

Клиническое значение основных фармакокинетических параметров

Параметр	Единица измерения	Клиническое значение
Период полувыведения $T_{1/2}$	Ч	Для определения промежутка времени, необходимого для достижения равновесной концентрации (3-5 $T_{1/2}$)
Объем распределения V_d	Л (л/кг)	Для подбора «нагрузочной дозы», необходимой для создания эффективной концентрации в плазме
Клиренс Cl	л/ч , мл/мин	Для подбора поддерживающей дозы, для оценки выведения ЛС
Равновесная концентрация C_{ss}	Мкг/мл (мг/л), нг/мл (мкг/л)	Обычно развивается стабильный клинический эффект
Время наступления максимальной концентрации T_{max}	Ч. мин	Для прогнозирования времени, через которое разовьется максимальный фармакологический эффект ЛС
Биодоступность F	%	Для подбора дозировки ЛС для перорального приема

Дозирование ЛС

Доза - количество ЛС, выраженное в весовых, объёмных или биологических единицах.

- разовая
- суточная
- курсовая

терапевтическая

минимальная
(пороговая)

средняя

высшая (разовая предельно допустимая)

токсическая

минимальная

средняя смертельная (50%)

смертельная (100%)

Дозирование ЛС

Поддерживающая доза - обеспечивает средний стационарный уровень препарата в организме.

Нагрузочная доза - обеспечивает необходимую среднюю терапевтическую концентрацию (в случае, когда используются препараты с большими периодами полувыведения).

Широта терапевтического действия ЛС - диапазон между минимальной терапевтической и минимальной токсической дозами.





Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ)


Наблюдение за концентрацией ЛС в сыворотке (плазме) крови для:

- Установления соответствия концентрации терапевтическому диапазону
- Выработке рекомендаций по коррекции используемой дозы

Препараты, требующие ТЛМ:

Аминогликозиды
Хлорамфеникол
Ванкомицин
Фенобарбитал
Карбамазепин
Вальпроевая кислота
Препараты лития

Прокаинамид
Лидокаин
Дигоксин
Теofilлин
Метотрексат
Циклоспорин

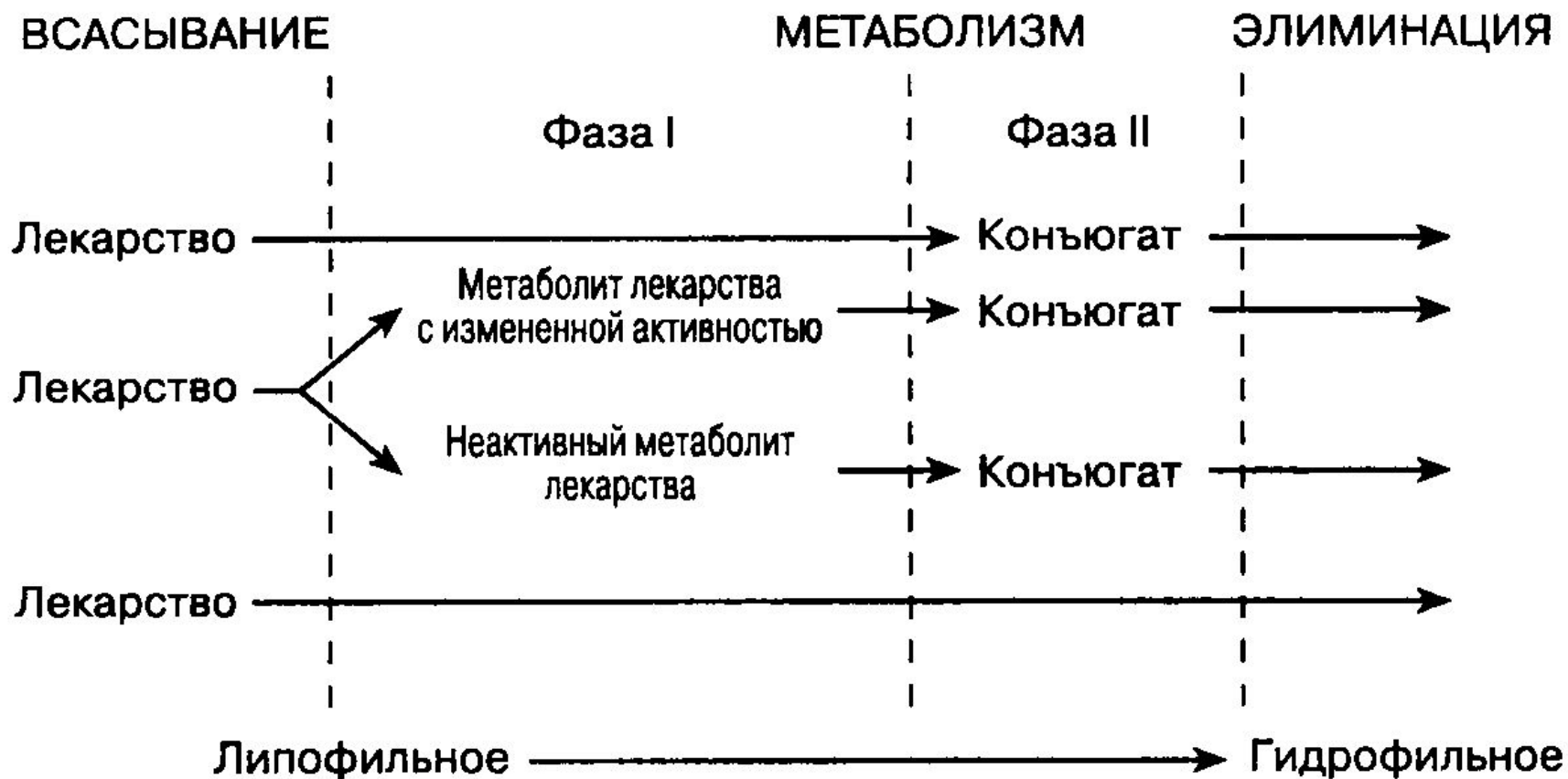


Система биотрансформации и транспортеры ЛС

Функции

- Предотвращение проникновения ЛС в организм человека
- Снижение биологической активности ЛС
- Снижение липофильности и повышение гидрофильности ЛС для облегчения их выведения
- Выведение ЛС из организма

Фазы биотрансформации лекарств





Ферменты I фазы биотрансформации

Цитохром P450 (CYP) – группа ферментов, которые осуществляют не только метаболизм ЛС и других ксенобиотиков, но и участвуют в синтезе стероидных гормонов, холестерина, желчных кислот, простаноидов (тромбоксана A₂ и простоциклина)

Цитохром P450 – гемопротейн, содержит гем.

В восстановленной форме он связывает монооксид углерода с образованием комплекса с максимальным поглощением света при длине волны 450 нм.

Синтезируется печенью, но определяется и в кишечнике, почках, легких, надпочечниках, миокарде, коже.

Метаболизирует все химические соединения путем гидроксилирования.

Изоферментов более 1000.

**Лекарственные препараты,
которые являются субстратами для изоферментов цитохрома CYP450**

Изофермент	Субстрат
CYP1A2	<p>Местные анестетики: ропивакаин. ЛС, применяемые при лечении деменции: такрин. ЛС, применяемые при обструктивных заболеваниях дыхательных путей: теофиллин, зилеутон. Антидепрессанты: amitринтилин, кломипрамин, флувоксамин, имипрамин. Антипсихотические ЛС: клозапин, галоперидол</p>
CYP2C9	<p>Препараты-антагонисты ангиотензина II: лозартан. Антитромботические: варфарин. Противосудорожные: фенитоин. Антинеопластические: тамоксифен. Пероральные гипогликемизирующие препараты НПВП: целекоксиб, диклофенак, ибупрофен, напроксен</p>
CYP2C19	<p>Антидепрессанты: amitринтилин, циталопрам, кломипрамин, имипрамин, пароксетин. Антипсихотические: диазепам. Иммуносупрессоры: циклофосфамид. Ингибиторы «протонного насоса»: лансопризол, омепразол, пантопризол</p>
CYP2D6	<p>Анальгетики – опиоиды: кодеин, трамадол. Местные анестетики: лидокаин. Антидепрессанты: amitринтилин, циталопрам, кломипрамин, дезипрамин, имипрамин, пароксетин. Антипсихотические: галоперидол, клозапин, рисперидон. Блокаторы бета-адренорецепторов: карведилол, метопролол, пропранолол</p>
CYP2E1	<p>Ненаркотические анальгетики: ацетаминофен (парацетамол). Средства для общей анестезии: изофлуран, севофлуран, энфлуран, галотан. Мышечные релаксанты: хлорзоксазон, Этанол</p>
CYP3A4	<p>Анальгетики-опиоиды: фентанил. Местные анестетики: лидокаин. Антибиотики: кларитромицин, эритромицин. Антитромботические: варфарин. Противосудорожные: карбамазепин. Антигистаминные средства для системного применения: астемизол. Антипсихотические ЛС: галоперидол, нимозид. Антипсихотические: алпразолам, мидазолам, диазепам. Антагонисты кальция: амлодипин, дилтиазем, фелодипин, нифедипин, верапамил. Гиполипидемические средства: аторвастатин, ловастатин, симвастатин. Кортикостероиды: гидрокортизон, метилпреднизолон. Противовирусные препараты, ингибиторы ВИЧ-протеаз: иднавивир, нелфинавивир, ритонавивир. Иммуносупрессанты: циклоспорин, тарколним. Средства, применяемые в урологии: sildenafil. <i>Стероидные гормоны: эстрадиол, прогестерон</i></p>



Ферменты II фазы биотрансформации ЛС (конъюгация)

Глюкуронилтрансферазы – катализаторы глюкуронирования – присоединение (конъюгация) к субстрату УДФ-глюкуроновой кислоты с целью увеличения полярности ЛС.

(Парацетамол, билирубин, иринотекан, карведилол, морфин, вальпроевая кислота, ибупрофен, индометацин.

Ацетилтрансферазы – катализаторы ацетилирования (сульфаниламиды, изониазид, нитрозепа́м, прокаинамид, левосимендан).

Глутатионтрансферазы – конъюгация с глутатионом.

Связь фармакодинамики и фармакокинетики



Взаимодействие лекарств

□ По направленности эффекта:

✓ **синергизм** - усиление конечного эффекта

а) суммирование или аддитивное действие

$$(A + B) = (A) + (B), \text{ или } A_{1/2} + B_{1/2} = 1$$

б) потенцирование или супераддитивное действие

$$(A + B) > (A) + (B), \text{ или } A_{1/2} + B_{1/2} > 1$$

✓ **антагонизм** (противоборство) - $(A + B) < 1$

прямой конкурентный (на одни и те же рецепторы) и неконкурентный;

непрямой (действие веществ на рецепторы, выполняющие противоположные функции).



Фармацевтическое взаимодействие

Физико-химическое (фармацевтическое) - возникновение реакции до введения ЛС в организм, при приготовлении, хранении, смешивании лекарств в одном шприце или месте введения (нецелесообразное).

Аминогликозиды + пенициллины

Гепарин + антибиотики, симпатомиметки, ГК

Аскорбиновая кислота + многие ЛС

Новокаин + ампициллин, ЦС III

Глюкоза + аминофиллин

Предупреждения:

Не добавлять ЛС к крови, р-рам аминокислот, жировым эмульсиям

Наиболее индифферентными растворителями являются вода для инъекций и изотонический раствор NaCl

Растворы ЛС готовить непосредственно перед употреблением

Взаимодействие лекарств

- Фармакокинетическое - на уровне всасывания (влияние на моторику: спазмолитики, опиаты, прокинетики, слабительные; рН –антациды, ИППП, гемодинамику – диуретики, СГ), вытеснение друг друга из связи с белками плазмы (НПВС, сульфаниламиды, непрямые антикоагулянты, пероральные противодиабетические, метотрексат, дигоксин), изменение активности биотрансформации влиянием на ферментную систему цитохрома Р-450



Таблица 2

**Лекарственные препараты,
которые являются индукторами
изоферментов цитохрома P450**

Изо-фермент	Индуктор
CYP1A2	Антибиотики: рифампин. Противоэпилептические: карбамазепин. Антидиабетические препараты: инсулин. Пережаренная еда, табак
CYP2C9	Антибиотики: рифампин. Противоэпилептические: фенобарбитал
CYP2C19	Антибиотики: рифампин. Противоэпилептические: карбамазепин. Гормоны: норэтиндрон
CYP2D6	Антибиотики: рифампин. Кортикостероиды: дексаметазон
CYP2E1	Антибиотики: изониазид. Табак, этанол
CYP3A4	Антибиотики: рифампин, рифабутин. Противоэпилептические: карбамазепин, фенитон. Противоэпилептические: фенобарбитал, секобарбитал. Кортикостероиды: дексаметазон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон. Противовирусные препараты, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы: эфавиренз, невирапин. Пероральные гипогликемизирующие препараты: глиглитазон. Травяные сборы: сбор Св.Джона. Растительный препарат зверобоя продырявленного (<i>Hypericum perforatum</i>)

**Лекарственные препараты,
которые являются ингибиторами
изоферментов цитохрома P450**

Изо-фермент	Ингибитор
CYP1A2	Антибиотики: цiproфлоксацин, энноксацин, эритромицин, офлоксацин. Антидепрессанты: флувоксамин. Антитромботические: тиклодин. Блокатор H2 рецепторов: циметидин
CYP2C9	Антибиотики: изониазид, метронидазол, сульфатаксазол, триметоприм. Антидепрессанты: флувоксамин, пароксетин, сертралин. Антиаритмическое ЛС: амиодарон. Противогрибковые: флуконазол, миконазол
CYP2C19	Противоэпилептические: фелбамат. Антидепрессанты: флуоксетин, флувоксамин, пароксетин. Противогрибковые ЛС: кетоконазол. Антитромботические: тиклодин. Ингибиторы «протонного насоса»: лансопрозол, омепрозол
CYP2D6	Антидепрессанты: флуоксетин, пароксетин, сертралин. Антиаритмические ЛС: амиодарон, квинидин. Блокаторы H1 рецепторов: хлорфенирамин, гидроксизин, прометазин. Блокаторы H2 рецепторов: циметидин, ранитидин. НПВП: целекоксиб. Кокаин
CYP2E1	ЛС, применяемые при алкоголизме: дисульфирам
CYP3A4	Антибиотики: цiproфлоксацин, klarитромицин, эритромицин, норфлоксацин. Антидепрессанты: флувоксамин, нефазодон. Антиаритмические ЛС: амиодарон. Противогрибковые ЛС: флуконазол, итраконазол, кетоконазол. Антагонисты кальция: дилтиазем, верапамил. Блокаторы H2 рецепторов: циметидин. Противовирусные препараты, ингибиторы ВИЧ-протеаз: идинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир. Пищевые продукты: грейпфрутовый сок



Взаимодействие лекарств

Взаимодействие ЛС при выведении:

Влияние на клубочковую фильтрацию (НПВС, фуросемид)

Изменение pH мочи (кислоты, антациды)

□ Фармакодинамическое - на уровне механизма действия или фармакологических эффектов;

(Ингибиторы АПФ + диуретики)

Побочные: петлевые диуретики + НПВС + АГ + гликопептиды - нефротоксичность

Гепарин + НПВС + цефалоспорины/сульбактам - гипокоагуляция

Взаимодействие ЛС с алкоголем

Хронический алкоголизм

1. Индукция печеночных ферментов (снижение эффекта)
2. Насыщение метабоизирующих ферментов (повышение токсичности парацетамола)

Одновременное применение алкоголя с:

Психотропными	▲	седативного эффект
Антигистаминными	▲	седативного эффекта
Антигипертензивные	▲	эффекта, ортостатические реакции
НПВС	▲	ульцерогенного действия
Антикоагулянты		кровотечение
Пероральные антидиабетические		– гипогликемия

НЕСОВМЕСТИМОСТЬ ЛС И ПИЩИ

Грейпфрутовый сок - содержит псорален, угнетающий цитохром Р-450

Повышает концентрации в сыворотке крови **циклоспорина, терфенадина и БКК**

Пища богатая белками - повышает биодоступность пропранолола, снижает биодоступность метилксантинов.

АБСОРБЦИЯ ЛВ НА СОСТАВНЫХ ЧАСТЯХ ПИЩИ

Кальций и Железо нарушают всасывание тетрациклинов (как молоко), сульфаниламидов (в 3 раза)



4 варианта приема лекарства

Первый вариант – натощак (большинство препаратов)

В это время в желудке содержится минимальное количество пищеварительных соков, свободной соляной кислоты и ферментативно-активных составных частей пищи.

Благодаря этому осуществляется наиболее быстрый (в течение 10-30 мин) и наиболее полный переход лекарственных средств из желудка в кишечник при наименьшем изменении их физико-химической структуры.

Характерно также снижение метаболической активности печени, которая резко увеличивается в процессе пищеварения.





Второй вариант - за 5-15 мин до еды.

Так следует назначать желчегонные средства, панкреатин и панкреатические ферменты с целью своевременного обеспечения пищеварения к моменту поступления пищи.

Третий вариант - непосредственно во время еды.

Так целесообразно применять средства заместительной терапии, назначаемые при недостаточности желудочной секреции (содержащая кислота, желудочный сок и др.).



Четвертый вариант - после еды.

Так назначаются жирорастворимые препараты и лекарственные средства, устойчивые к кислой среде желудка и не изменяющие в этих условиях своих фармакодинамических свойств.

К ним относятся: жирорастворимые витамины - А, Д, Е, К; никотиновая кислота и средства, ее содержащие (компламин, стугерон, никошпан, теоникол), нейрорептики, транквилизаторы, снотворные и противопаркинсонические средства, антидепрессанты, тетрациклины.



СРАЗУ ПОСЛЕ ЕДЫ принимают препараты, раздражающие слизистую оболочку желудка: **НПВС, стероиды, метронидазол, резерпин** и другие. Чтобы избежать раздражающего действия, лучше запивать их **молоком, киселем или рисовым отваром.**



Побочное действие лекарств

Яды в малых количествах - самые эффективные лекарства, а полезные препараты в чрезмерных дозах ядовиты.

(William Withering, 1789)

Группы риска

- Дети раннего возраста и пожилые люди
- Больные с поражением органов биотрансформации и элиминации
- Больные с отягощённым анамнезом
- Больные, длительно получающие лек. средства
- Больные, получающие одновременно более 4 препаратов

Фармакотерапия в пожилом возрасте

- в значительной степени изменяется секреторная и моторная функции ЖКТ:
 - * повышается рН в желудке;
 - * замедляется абсорбция и эвакуация;
 - * снижение биодоступности ЛС.
- снижается активность ферментов печени, участвующих в метаболизме;
- ухудшается элиминация ЛС:
 - * уменьшение почечного кровотока и числа функционирующих клубочков;
 - * замедление канальцевой экскреции.



Факторы риска развития НПР

-пол

У женщин НПР развиваются гораздо чаще, чем у мужчин. Женщины более подвержены к развитию гистаминных реакций при назначении миорелаксантов, гастропатии и удлинению интервала QT.

-наследственность

Индивидуальные различия в метаболизме ЛС детерминированы генетически. Принято выделять три генетических варианта скорости метаболизма ЛС - медленный, обычный и быстрый. Медленный метаболизм (полиморфизм генов ферментов, участвующих в I и II фазах метаболизма ЛС) может привести к повышению концентрации препарата в плазме и развитию НПР.

-полипрагмазия

По данным исследований одновременный прием 4 - 5 ЛС приводит к развитию взаимодействия в 4,5% случаев. Количество случаев значительно возрастает при назначении 20 ЛС и достигает значения 40%.

-наличие сопутствующей патологии.



ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ И ТЕРМИНЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ИЗУЧЕНИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

(по определению экспертов ВОЗ):

Нежелательные эффекты лекарственных средств (НЭЛС) - любые вредные эффекты, возникающие при применении лекарственных препаратов.

Неблагоприятная побочная реакция – это любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция, возникающая при использовании препарата в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики. Основные элементы этого определения – фармакологическая природа эффекта, его непреднамеренность и не результат передозировки.

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. Возможно, что неблагоприятные проявления совпадают по времени с приемом препарата.



ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ И ТЕРМИНЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ИЗУЧЕНИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

(по определению экспертов ВОЗ):

Серьезные побочные явления – события, наступившие при применении лекарственных препаратов, такие как смерть, или угрожающие жизни состояния, инвалидизация, госпитализация или ее удлинение, появление врожденных аномалий, злокачественных новообразований, могут быть следствием передозировки.

Разница между серьезными и тяжелыми побочными явлениями:

- Серьезные - предполагается значительный вред или ущерб для больного вследствие развития состояний, предусмотренных определением «серьезные побочные явления»
- Тяжелые - предполагается степень выраженности побочных явлений



Классификация по типу НПР

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ, ЗАВИСИМЫЕ ОТ ДОЗЫ (ТИП А)

частые предсказуемые реакции, связанные с фармакологической активностью ЛС, могут наблюдаться у любого индивидуума;

Токсичность, связанная с передозировкой ЛС (гепатотоксичность высоких доз парацетамола)

Второстепенные нежелательные лекарственные реакции (седативный эффект антигистаминных ДС)

Вторичные нежелательные лекарственные реакции (дисбактериоз при использовании антибиотиков)

Токсичность, связанная с лекарственным взаимодействием (нежелательная лекарственная реакция при взаимодействии теофиллина с эритромицином)



Классификация по типу НПР

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ, НЕ ЗАВИСИМЫЕ ОТ ДОЗЫ (ТИП В) –

нечастые, непредсказуемые реакции, встречающиеся только у чувствительных людей;

- Неизвестного механизма
- Лекарственная непереносимость
- Идиосинкразия
- Гиперчувствительность (иммунологическая)
- Псевдоаллергические реакции (неиммунологические)



ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ И ТЕРМИНЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ИЗУЧЕНИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

(по определению экспертов ВОЗ):

Идиосинкразия – состояние, при котором неблагоприятная реакция на первое введение препарата проявляется в фармакологически неожиданной и извращенной форме. Врожденный и приобретенный дефицит ферментов биотрансформации

Аллергические (иммунные) лекарственные реакции – это повышенная чувствительность организма к лекарственному препарату, в основе которой лежат иммунологические механизмы.



Лекарственные аллергические реакции

- чаще возникают на парентеральное введение белковых препаратов;
- не зависят от дозы препарата и обычно возникают спустя 7-12 дней от начала их приёма, или развиваются при повторных курсах лечения тем же средством после введения первой дозы

Псевдоаллергические реакции - характерны прямым влиянием ЛС на тучную клетку без синтеза АТ

- дозозависимы
- нет аллергического анамнеза
- кожные пробы отрицательны

Псевдоаллергические реакции

Факторы риска развития псевдоаллергических реакций

1. Употребление в пищу продуктов, содержащих гистамин и его аналогов - бананы, виноград, клубника, морепродукты, орехи, томаты, рыба, яйца
2. Нарушение инактивации гистамина при заболеваниях печени, исходной гипоальбунемии, приеме ЛС при лечении сопутствующей патологии (НВПС, лейкотриены)
3. Гистаминлиберация. Состояние характеризуется высвобождением гистамина из базофилов и тучных клеток, которое может провоцироваться употреблением в пищу продуктов, содержащих гистамин и его аналоги, а также при использовании витаминных препаратов, полисахаридов, рентгенконтрастных средствами, йодосодержащими перапаратами
4. Непосредственное действие ЛС на мишень.





Классификация по типу НПР

**НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ
ВСЛЕДСТВИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ (ТИП С) –
реакции, связанные с длительной терапией**

- Толерантность
- Зависимость
- Синдром отмены
- Кумулятивные эффекты
- Эффекты подавления выработки гормонов

Лекарственная зависимость

- желание принимать препарат на постоянной или периодической основе, для того чтобы избежать дискомфорта, возникающего без приёма препарата



Толерантность - снижение чувствительности к препарату после его повторного употребления, при этом для достижения эффекта требуется повышение дозы

Тахифилаксия - быстрое развитие толерантности, например при приёме больным нескольких доз препарата

Рефрактерность

исходная нечувствительность к препарату

Мнимая рефрактерность

причины

- ✓ применение недостаточной дозы
- ✓ низкая биодоступность препарата
- ✓ следствие антагонистического взаимодействия с другим, одновременно применяемым препаратом.

Истинная рефрактерность

- абсолютная неэффективность препарата с хорошей биодоступностью при приёме максимально возможной дозы, позволяющей добиться высокой терапевтической концентрации



Возможные реакции на введение ЛС

Синдром отмены - развитие отрицательного фармакодинамического действия при резкой отмене лекарства после курсового лечения в течение нескольких месяцев, либо даже нескольких недель.

"Синдром отрицательного последствия" - развитие отрицательной фазы фармакодинамического эффекта после первоначального положительного действия одной дозы препарата. Возможно, что такой синдром возникает при нерегулярном приёме препаратов в течение суток.



Возможные реакции на введение ЛС

Синдром обкрадывания - возникает при использовании сильных вазодилататоров, при этом улучшается кровоток в ишемизированных участках и происходит отток крови от участка органа, где сосуды склерозированы.

Парадоксальный эффект - обострение тех симптомов заболевания, для лечения которых предназначено лекарственное средство.

Гиперреактивность - обычная реакция больного при необычно низкой дозе лекарства.

Классификация по типу НПР

ОТСРОЧЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ (ТИП D)

Нежелательные лекарственные реакции можно разделить на две группы, с позиции прогнозируемости

1. Прогнозируемые нежелательные лекарственные реакции, которые:

- а) часто дозозависимы,
- б) связаны с известными фармакологическими свойствами ЛС,
- в) составляют до 80% и более нежелательных эффектов при использовании этих ЛС;

2. Непрогнозируемые нежелательные лекарственные реакции, которые:

- а) обычно не зависят от дозы,
- б) обычно не связаны с известными фармакологическими свойствами препарата,
- в) часто связаны с иммунологической реактивностью больных или с генетическими особенностями больных, подверженных таким реакциям.





Классификация НПР по частоте возникновения

Очень частые - возникают более чем у 10% пациентов, принимающих ЛС

Частые - развиваются у 1 - 10% больных

Менее частые - развиваются у 0,1 - 1% пациентов

Редкие - развиваются в 0,01 - 0,1% случаев

Очень редкие - развиваются в менее 0,01% случаев.



По распространенности НПР подразделяют на

- Системные клинические проявления:
 1. Анафилаксия (I тип)
 2. Острые тяжелые распространенные дерматозы (IV тип):
Многоформная эксудативная эритема
Синдром Стивена-Джонсона
Токсический эпидермальный некролиз (С-м Лайелла)
 3. Сывороточная болезнь (III тип)
 4. Системный лекарственный васкулит (III тип)
 5. Лекарственно-индуцированный волчаночный синдром (II и III типы)
 6. Лекарственная лихорадка (III и IV типы)
 7. Синдром лекарственной гиперчувствительности

По распространенности НПР подразделяют на

Органоспецифичные НПР подразделяются по локализации поврежденных органов:

Желудочно-кишечный тракт (гастралгия, диспепсия, тошнота, запоры и диарея, изменение вкусовых ощущений, метеоризм)

Сердечно-сосудистая система (развитие блокады и аритмии, ишемия миокарда, удлинение интервала Q-T)

Печень (острый гепатит, хронический гепатит, холестаза, неалкогольный стеатогепатит, ЦП, веноокклюзионный синдром)

Центральная нервная система (бессонница, сонливость, острый психоз, депрессия, нарушение координации движения)

Кожа (фурункулез, аллопеция, гиперпигментация, крапивница, фотосенсибилизация, сыпь, петехии, зуд, усиление потоотделения)


Костно-мышечная система (разрыв сухожилий, остеопороз)

Кроветворение (агранулоцитоз, нейтропения, анемия, тромбоцитопения)

Мочевыделительная система (интерстициальный нефрит, протеинурия, гематурия, гиперкреатининемия, гипераминиемия, ОПН, гломерулонефрит)

Органы дыхания (одышка, бронхоспазм, кашель)

Эндокринная система (гипо-гипергликемия, гипо- гипертиреоз ...)



Фармаконадзор – вид деятельности по мониторингу эффективности и безопасности лекарственных препаратов, направленных на выявление, оценку и предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных препаратов.



Алгоритм действий

Лечащий врач онкологических отделений и отделения амбулаторной химиотерапии с дневным стационаром при выявлении:

- побочных действий, в том числе побочных действиях, не указанных в инструкциях по применению лекарственных препаратов;
- серьезных нежелательных реакций;
- непредвиденных нежелательных реакций;
- случаях передачи инфекционных заболеваний через лекарственный препарат;
- случаях отсутствия заявленной эффективности лекарственных препаратов, применяемых при заболеваниях, представляющих угрозу для жизни человека;

Алгоритм действий

НЕЗАМЕДЛИТЕЛЬНО

1. Отменяет лекарственный препарат, предположительно вызвавший нежелательную реакцию.
2. Предпринимает меры по лечению нежелательной реакции.
3. О случае выявления нежелательной реакции доводит до сведения заведующего отделением и клинического фармаколога.
4. Совместно с клиническим фармакологом заполняет извещение о нежелательной реакции или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта лекарственного препарата (далее «Извещение»), которое расположено на последней странице медицинской карты стационарного больного или дневного стационара.
5. В медицинской карте стационарного больного, дневного стационара, амбулаторного больного в дневнике наблюдения фиксирует факт развития и принятые меры для лечения нежелательной реакции.



ИЗВЕЩЕНИЕ

о нежелательной реакции (НР) лекарственного средства
или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта

ВРАЧ или другое лицо, сообщаемое о НР Ф.И.О.: <i>Шевченко А.А.</i>	ИНФОРМАЦИЯ О ПАЦИЕНТЕ Ф.И.О.: <i>Шмокина Евгения Юр.</i>
Должность и место работы: <i>врач - клинический каждофармацевт ТБХЗ ССОД-1</i>	№ амбулаторной карты или истории болезни: <i>16-2954</i>
Адрес учреждения: <i>г. Краснодар, ул. Димитрова № 146</i>	Пол: <input type="checkbox"/> М <input checked="" type="checkbox"/> Ж Возраст: <i>47 лет</i> Вес (кг): <i>108</i>
Телефон: <i>8-918-48194-00</i>	Беременность <input type="checkbox"/> Срок беременности _____ неделя
Дата получения информации: <i>4.02.16</i>	Нарушение функции печени <input type="checkbox"/> да <input checked="" type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> не известно
Лечение: <input type="checkbox"/> амбулаторное <input checked="" type="checkbox"/> стационарное <input type="checkbox"/> самолечение	Нарушение функции почек <input type="checkbox"/> да <input checked="" type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> не известно
Сообщение: <input checked="" type="checkbox"/> первичное <input type="checkbox"/> повторное (дата первичного _____)	Аллергия (указать на что): <i>нет</i>

ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО (ЛС) № 1, предположительно вызвавшее НР

Международное непатентованное название (МНН): <i>Аксиморал</i>	Торговое название (ТН): <i>Аксиморал Каби</i>
Производитель: <i>Аксиморал Каби</i>	Страна: <i>Швейцария</i>
Показание к назначению: <i>арт гипертензия</i>	Путь введения: <i>п/в</i>
Разовая/Суточная доза: <i>500 мг</i>	Дата начала терапии: <i>2.02.16</i>
Дата окончания терапии: <i>2.02.16</i>	Доза, вызвавшая НР: <i>500 мг</i>

ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО (ЛС) № 2, предположительно вызвавшее НР

Международное непатентованное название (МНН): <i>Фенгалин</i>	Торговое название (ТН): <i>Фенгалин</i>
Производитель: <i>Фенгалин</i>	Страна: <i>Россия</i>
Показание к назначению: <i>арт гипертензия</i>	Путь введения: <i>п/в</i>
Разовая/Суточная доза: <i>2 мг / 2 шт</i>	Дата начала терапии: <i>2.02.16</i>
Дата окончания терапии: <i>2.02.16</i>	Доза, вызвавшая НР: <i>2 мг</i>

ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО (ЛС) № 3, предположительно вызвавшее НР

Международное непатентованное название (МНН):	Торговое название (ТН):
Производитель:	Страна:
Показание к назначению:	Путь введения:
Разовая/Суточная доза:	Дата начала терапии:
Дата окончания терапии:	Доза, вызвавшая НР:

ДРУГИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, принимаемые в течение последних 3 месяцев, включая ЛС, принимаемые пациентом самостоятельно (по собственному решению)

МНН	ТН	Путь введения	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	Показание
<i>Аксиморал Каби</i>	<i>Аксиморал</i>	<i>п/в</i>	<i>25.01.16</i>	<i>25.01.16</i>	<i>по собственному решению</i>

Описание НР: *2.02.16 в 12.50 мин пациентка жаловалась на перепады в сердце, уве личенно утром. При осмотре: кожные покровы бледны, отеки, желтушность склер, учащенный ритм, систолический шум ЧД 18 мин. АД 160/80 мм рт.ст. При 2-х мин. уколах гипотензивных препаратов, пациентка переведена для дальнейшего лечения в АХО.*

Дата начала НР: *2.02.16*

Дата разрешения: *3.02.16*

Сопровождалась ли отмена ЛС исчезновением НР? да нет ЛС не отменялась неприменимо

Отмечено ли повторение НР после повторного назначения ЛС? да нет ЛС повторно не назначалось неприменимо

Предпринятые меры:

Без лечения Отмена сопутствующего лечения

Отмена подозреваемого ЛС Лекарственная терапия

Снижение дозы подозреваемого ЛС Немедикаментозная терапия (в т.ч. хирургическое вмешательство)

Другое, указать _____ Другое, указать _____

Лекарственная терапия НР (если проводилась):

Аксиморал 500 мг п/в, 60 мг в/в - не шло. В АХО: Солу-медерол 250 мг + натрия хлорид 200мл, 2 п/в в/в; Фуросемид 40 мг + натрия хлорид 600/200мл, 1 п/в в/в; Солу-медерол 40 мг в/в.

Исход:

выздоровление без последствий смерть

улучшение состояния не известно

состояние без изменений неприменимо

выздоровление с последствиями (указать) _____

Критерий серьезности (отметьте, если это подходит):

смерть врожденные аномалии

угроза жизни инвалидность/нетрудоспособность

госпитализация или ее продление неприменимо

клинически значимое событие (указать) _____

Значимая дополнительная информация:

Данные клинических, лабораторных, рентгенологических исследований и аутопсии, включая определение концентрации ЛС в крови/тканях, если таковые имеются и связаны с НР (пожалуйста, приведите даты).
Сопутствующие заболевания.
Анамнестические данные, подозреваемые лекарственные взаимодействия.
Для врожденных аномалий указать все другие ЛС, принимаемые во время беременности, а также дату последней менструации.
Пожалуйста, приложите дополнительные страницы, если это необходимо.

Пациентка более 20 лет назад пациентка страдает, по подобной реакции рубцовой не употребляет иле пилонидной рубцовой - носится в пошивочной, при рубцовой употреблении руб красной корост, красной иле аллергии реакцией и наблюдательность. Пациентка не наблюдательность не примерный что рубцовые участки (мажоран).

У матери страдает хронической аллергической реакцией на иод. 5 лет назад пациентка красное носовое кровотечение не вены и груди для аллергии андерманн нежных ртадало летх рубцовой, аллергия реакцией не было.

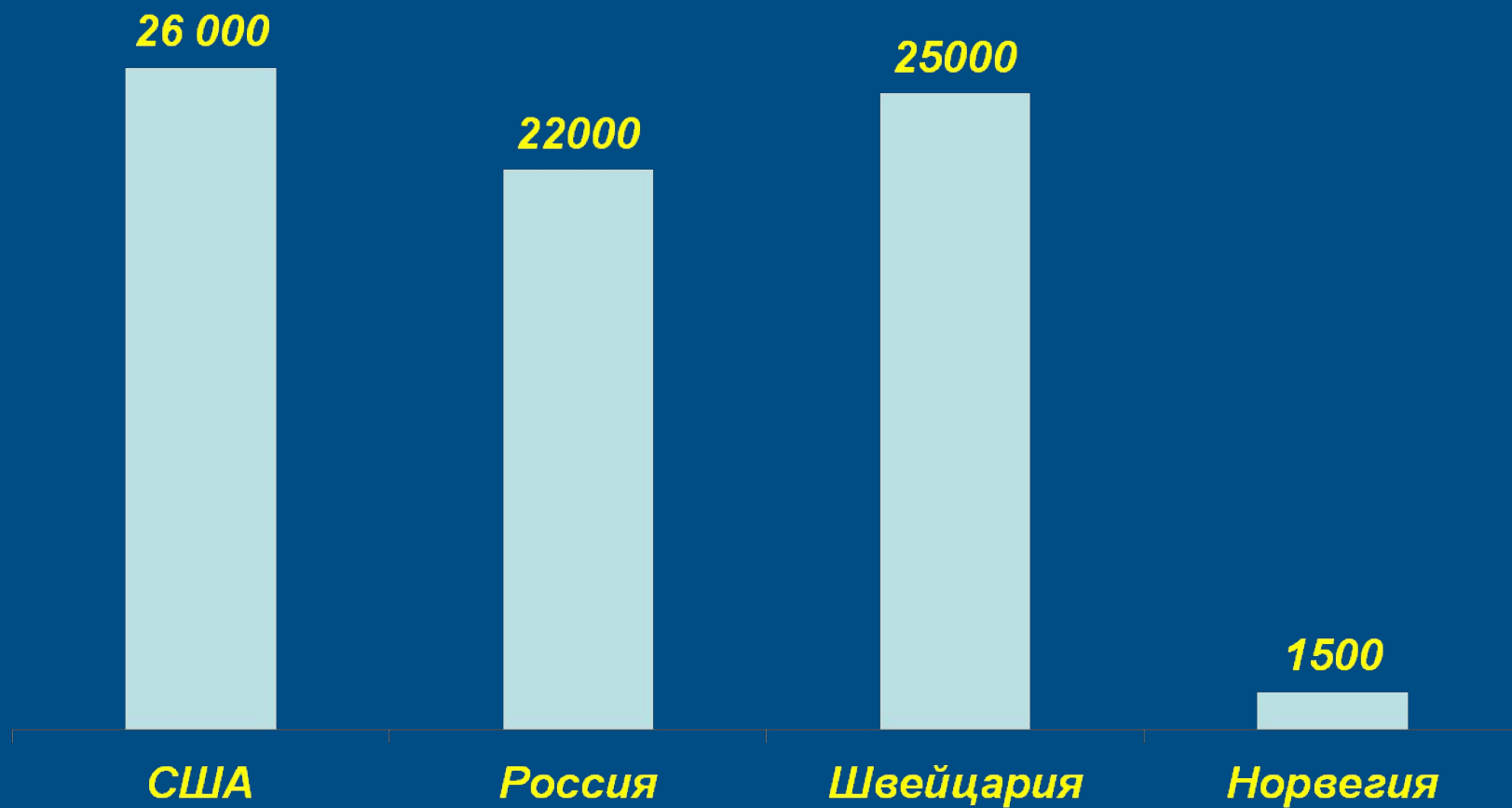
Более 20 лет назад - хирургическое вмешательство по поводу рубцовой беременности не рубцовые участки (предположительно рубцовые).

Ни одно лекарство не способно исцелить ни одного больного человека, но каждое лекарство способно оказаться смертельно опасным для каждого из нас.

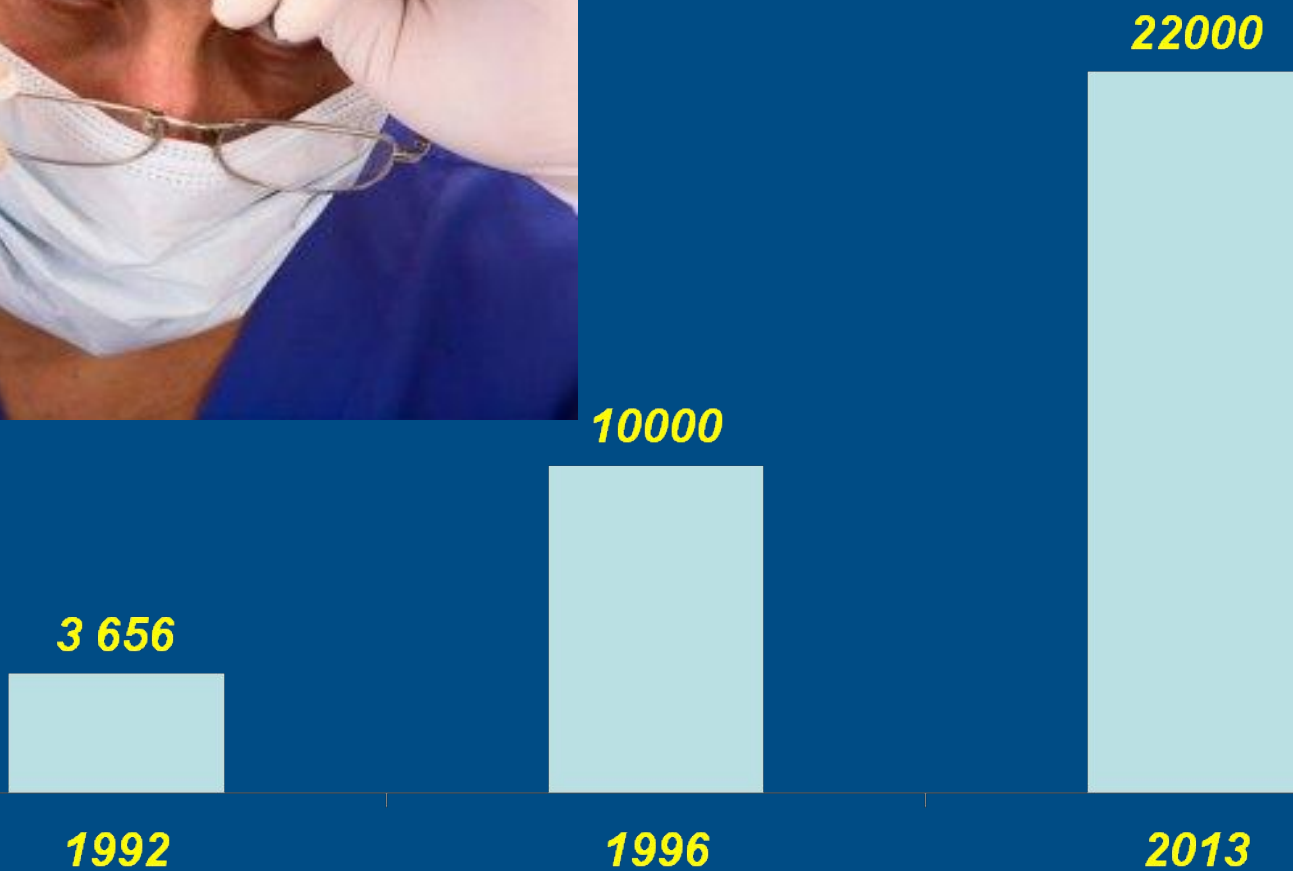
выбор препарата для проведения рациональной фармакотерапии может быть основан только на знании клинико-фармакологической характеристики ЛС.




В мире 300000 наименований ЛП



Российский реестр ЛС






ДМ – сознательное и последовательное применение в клинической практике вмешательств, в отношении полезности которых есть убедительные доказательства
(Sackett et al, BMJ, 1996).

Доказательная медицина – это разновидность медицинской практики, отличающаяся применением в лечении отдельного пациента только вмешательств, полезность которых доказана в доброкачественных научных исследованиях (В.В. Власов, 2007).

Логичный и разумный подход, основанный на библейском принципе "всё испытывайте, хорошего держитесь".



Принципы ДМ обеспечивают лучшее лечение пациента и позволяют сделать здравоохранение более рентабельным.

Необходимые ресурсы не тратятся впустую на лечение, которое не дает эффекта

Лечение, которое приносит больше вреда, чем пользы, становится достоянием гласности и прекращается

Быстрее внедряются в практику новые успешные методы лечения

Пациенты чувствуют себя спокойнее и увереннее, когда им известен четкий прогноз данного метода лечения




Лавина публикаций

Количество основных медицинских исследований, результаты которых опубликованы, быстро и неуклонно увеличивается.

Сейчас в мире издается 40 000 биомедицинских журналов, ежегодно в них публикуется 2 000 000 статей

Врачи не в силах в полной мере поспевать за всеми изменениями в своей области.

Научно обоснованная медицина стремится автоматически делать системные изменения достоянием современной практики, и, тем самым, ускоряет внедрение новшеств в практику.



В области общественного здоровья и профилактической медицины

- Использование принципов доказательной медицины способствует более рациональному расходованию ресурсов и формированию более эффективной системы здравоохранения.
- Доказательная медицина позволяет резко увеличить эффективность популяционных вмешательств, национальных программ

Все исследования можно подразделить на 2 типа - первичные и вторичные.

К первичным исследованиям относятся:


- а) эксперименты на животных или добровольцах в искусственных и контролируемых условиях;
- б) клинические испытания, при которых вмешательство, например, лекарственную терапию, проводят на группе пациентов с последующим ее наблюдением;
- в) исследования, при которых различные параметры (гигиенические, физиологические, эпидемиологические и т.д.) измеряют в группах людей.





Вторичные исследования

- а) обзоры (несистематические - обобщение результатов первичных исследований; систематические - обобщение первичных исследований на основе жестких критериев; метаанализ - обобщение количественных данных нескольких исследований);
- б) клинические рекомендации - сформулированные выводы из первичных исследований, касающихся требований к действиям врача;
- в) анализ принятия решений - на основе первичных исследований формирует подходы к управлению здравоохранением или распределению ресурсов, позволяет строить "древо" решений, которые принимают врачи, пациенты или администраторы при выборе способов лечения или при распределении ресурсов;
- г) экономический анализ - на основе результатов первичных исследований делает вывод о целесообразности финансирования определенных вмешательств.



Достоверность результатов, полученных в ходе различных исследований, определяется применением международных рекомендаций и стандартов:

на доклиническом этапе исследования — применением международных стандартов качественной лабораторной практики GLP (Good Laboratory Practice);

на клиническом этапе исследования - применением международных стандартов качественной клинической практики GCP (Good Clinical Practice), международных мультицентровых клинических испытаний (ММКИ);

при использовании биостатистики (во время планирования исследования, обработки и анализа полученных данных) — применением международных стандартов качественной статистики GSP (Good Statistical Practice);

при производстве, транспортировке, хранении и отпуске лекарств - соблюдением международных стандартов производства лекарств и аптекарских стандартов GMP (Good Manufactured Practice), GPhP (Good Pharmaceutical Practice).



Клинический этап исследований

Фазы клинических исследований

I фаза - клинико-фармакологическое исследование (служит для изучения фармакокинетических свойств и подтверждения безопасности нового лекарственного средства (5-10 добровольцев));

II фаза - пилотные (фаза Па) и контролируемые (фаза Пб) исследования (100-200 больных); Па - поиск дополнительных фармакологических свойств изучаемых веществ; Пб - контролируемые исследования (контроль исходного состояния, плацебо-контроль, активный контроль); обязательна рандомизация для исключения отличий больных в группах по половому признаку, возрасту, тяжести заболевания и т.д. (обычно I и II фазы клинических исследований проводят совместно);



Клинический этап исследований

Фазы клинических исследований

III фаза - расширенные клинические исследования (рандомизация, плацебо-контролируемые, неконтролируемые, иногда многоцентровые);

IV фаза - пострегистрационные исследования - изучение возможностей для расширения показаний к применению лекарственных средств, усовершенствования режимов назначения и схем лечения (ретроспективные - проводятся на основании прошлого опыта, проспективные - планируются на перспективу до начала набора больных и проводятся по общему протоколу).



Требования качественной клинической практики GCP (Good Clinical Practice) к КИ

выбор испытуемых с определением клинического фенотипа (критерии включения/невключения в исследование)

- наличие контрольной группы
- использование рандомизации (распределение испытуемых в группы методом случайной выборки)
- "слепота" исследования (отсутствие информации о методе лечения у пациентов, а в ряде случаев и у врачей)
- наличие четкой структуры исследования (протокол исследования)
- обозначение границ исследования (основных показателей, по которым будет оцениваться эффективность исследуемого метода): клинические исходы заболевания, качество жизни пациента, экономические показатели, суррогатные конечные точки.

Схема протокола клинического исследования

- 1) цель;
- 2) вид исследования;
- 3) методы исследования, включая:
 - количество пациентов
 - критерии включения пациентов
 - критерии исключения пациентов;
- 4) описание сопутствующей терапии;
- 5) схему проведения исследования:
 - резюме о результатах доклинических исследований, значимых для данных испытаний
 - описание предполагаемого риска и пользы для испытуемых
 - продолжительность исследований
 - схему назначения препарата
 - лабораторные анализы и инструментальные обследования
 - ВИЗИТЫ;

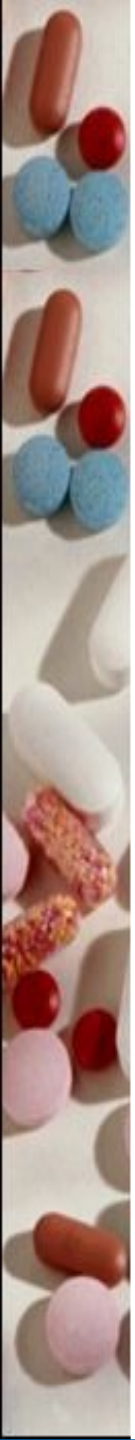




Схема протокола клинического исследования

- 6) критерии прерывания исследования;
- 7) критерии оценки результатов исследования;
- 8) этические вопросы;
- 9) статистический анализ;
- 10) механизмы хранения и передачи данных исследования.



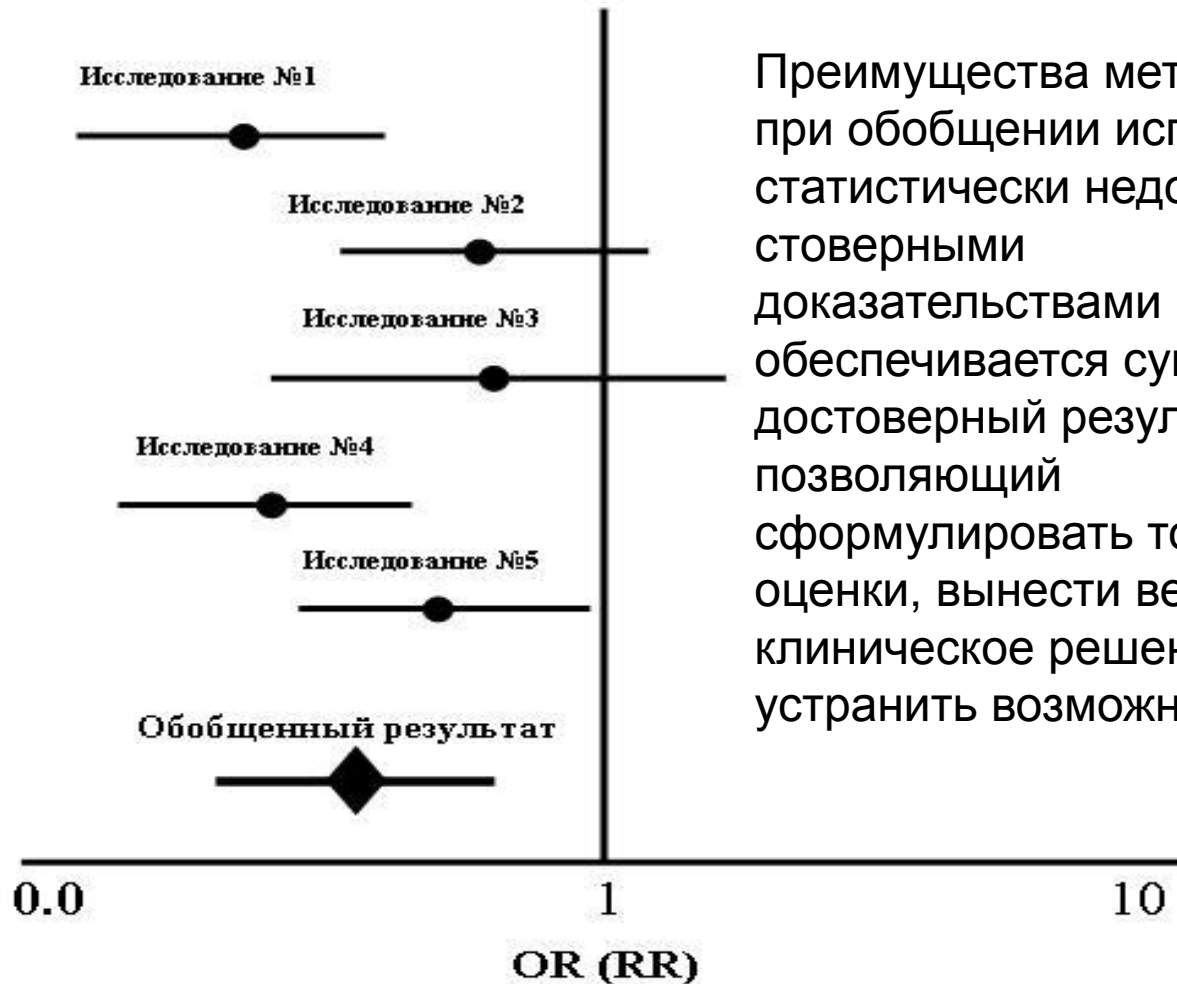
Этические нормы и стандарты

- Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации от 1964 года, дополненная в 1975, 1983, 1989 и 2000 гг.
- Международные правила GLP и GCP
- Национальные правила GLP и GCP
- Закон РФ «О лекарственных средствах»
- получение одобрения комиссии по этике или этического комитета - только после этого может быть инициировано любое биомедицинское исследование
- в случае клинических испытаний - получение информированного согласия от пациентов, то есть осознанного и добровольного согласия на участие после получения полной информации об исследовании.



«Золотым стандартом» клинических испытаний признано рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование.

Метаанализ - методология объединения разнородных и выполненных разными исследователями испытаний, касающихся одной проблемы, на основе статистического синтеза и предназначенная для повышения достоверности оценок одноименных результатов



Преимущества метаанализа - при обобщении испытаний со статистически недостоверными доказательствами обеспечивается суммарный достоверный результат, позволяющий сформулировать точные оценки, вынести верное клиническое решение и устранить возможные ошибки




Критерии качества доказательств

- описание отдельных случаев
- результат наблюдений
- поперечные (перекрёстные) исследования (клинико-эпидемиологические - сбор данных в определенный момент в прошлом - анализ историй болезней и т.д.)
- исследования типа "случай-контроль" (для выявления этиологии заболеваний - определение патогенного фактора в прошлом)
- когортные исследования (две или более группы, дополнительные наблюдения за здоровыми лицами, используют для прогноза заболеваемости)
- нерандомизированные испытания с историческим контролем
- нерандомизированные испытания с одно временным контролем
- рандомизированные двойные слепые контролируемые испытания
- систематические обзоры и метаанализы.

Структура типов медицинских исследований



Какой дизайн исследования наиболее точно соответствует типу поставленного вопроса?



Типы вопросов и соответствующий им дизайн эпидемиологических исследований

Лечение — систематические обзоры и метаанализы, рандомизированные контролируемые испытания.

Диагностика — перекрестные экспериментальные исследования (сравнение с золотым стандартом).

Прогноз — когортные исследования.

Этиология/побочные эффекты — когортные исследования, исследования типа случай–контроль.

Экономическая эффективность — рандомизированные контролируемые испытания, систематические обзоры, модели анализа принятия решений.



Уровни достоверности источников информации

- A. Высокая достоверность. Информация основана на заключениях систематических обзоров, полученных путем поиска данных из всех опубликованных клинических испытаний, критической оценки их качества и обобщения методом метаанализа.
- B. Умеренная достоверность основана на результатах по меньшей мере нескольких независимых рандомизированных контролируемых клинических испытаний.
- C. Ограниченная достоверность основана на результатах по меньшей мере одного клинического испытания, не удовлетворяющего критериям качества, например, без рандомизации.
- D. Неопределенная достоверность - утверждение основано на мнении экспертов, при этом клинические исследования отсутствуют.

Электронные источники для поиска доказательной информации

Электронные базы данных

Первичной информации

PubMed - 29

миллионов цитат для биомедицинской литературы

Medline,

Embase,

Другие...

Вторичной информации

(информация отобрана, обработана, т. е. подвергнута анализу и синтезу)

Cochrane Library,

<http://www.thecochranelibrary.com/>

Best evidence(<http://www.bestevidence.com>)

UpToDate (www.uptodate.com)

Британский медицинский журнал

(<http://www.bmj.com>)




КОКРАНОВСКАЯ БИБЛИОТЕКА

**УНИКАЛЬНАЯ БАЗА ДАННЫХ
САМЫХ ДОСТОВЕРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО
МЕДИЦИНСКИМ ВМЕШАТЕЛЬСТВАМ**

Кокрановская библиотека представляет собой наиболее совершенную на сегодняшний день электронную базу данных, необходимых для квалифицированной медицинской практики.

**Сделанным по стандартам доказательной
медицины
(evidence-based medicine)**



ДРУГОЕ ОТЛИЧИЕ КОКРАНОВСКОЙ БИБЛИОТЕКИ ОТ ДРУГИХ ЭЛЕКТРОННЫХ БАЗ ДАННЫХ

В том, что в ней информация регулярно :

**исправляется (!), если новые
данные отличаются от
прежних
пополняется (раз в квартал)**

"Библиотека доказательной медицины"

The New England Journal of Medicine (Медицинский Журнал Новой Англии) (<http://www.nejm.org/>)
— Один из наиболее авторитетных источников медицинской информации

Annals of Internal Medicine (<http://annals.org/>) — обеспечивает свободный доступ ко всем статьям через 6 месяцев после их публикации, а также к клиническим руководствам

The Lancet (<http://thelancet.com>)

Сайт Московского отделения Общества специалистов доказательной медицины (<http://osdm.org/>)

Centre for Evidence based medicine (<http://cebm.net> , <http://www.cebm.utoronto.ca>) — сайт центра по доказательной медицине (Оксфорд) размещает материалы ведущих медицинских журналов, обучающие материалы по доказательной медицине,

Обзоры мировых медицинских журналов на русском языке (<http://www.medmir.com>)

Clinical practice guidelines (www.guidelines.gov) — база данных клинических рекомендаций, созданная по инициативе Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) — американского Агентства исследований и оценки качества здравоохранения (ведомство Министерства здравоохранения и социальных услуг США, занимающееся исследованием качества оказываемых медицинских услуг, стоимости медицинских услуг, безопасности пациентов, оценкой технической базы медицинских учреждений и т. д.)

National Institute for Health and Clinical Excellence (<http://www.nice.org.uk/> , <http://guidance.nice.org.uk>) — база клинических рекомендаций Национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании

Medscape (www.medscape.com)

MD Consult (www.mdconsult.com)

Система HINARI (<http://www.healthInternetNetwork.net> , <http://www.who.int/hinari/en>) — обеспечивает бесплатный доступ к более 7 000 журналам по медицине

"Библиотека доказательной медицины"

"FEMB.RU – Федеральная электронная медицинская библиотека

«IT Medical» (электронная медицинская библиотека) <http://www.it-medical.ru>

«Инфаркту. Нет» (Российский кардиологический портал) <http://www.infarktu.net/>

«RusAnesth» (Русский анестезиологический сервер — полнотекстовые статьи по анестезиологии) <http://www.rusanesth.com/>

«Dissert.ru» (сайт врачей-аспирантов) <http://www.dissert.ru>

«Гастроэнтерологический портал России» (рефераты научных публикаций 2000-2005 г) <http://www.gastroportal.ru/>

«Формула врача» (справочный сервис, который содержит информацию из серии книг «Национальные руководства», «Клинические рекомендации» издательской группы «ГЭОТАР-Медиа» и других передовых изданий, а также журнальные статьи от ведущих российских и зарубежных специалистов) <http://www.formulavracha.ru>

«Эндоскопия.ru» (профессиональная информация о современных достижениях, возможностях и перспективах диагностической и лечебной эндоскопии) <http://www.endoscopy.ru/>

«MedCom» (медицинская статистика по РФ) <http://www.medcom.spb.ru>

«Medico.ru» (сайт последипломного образования врачей) <http://www.medico.ru/>

«RosOnkoWeb» (Российский Онкологический Портал) <http://www.rosoncoweb.ru/>

«Большая медицинская библиотека» (on-line библиотека для врачей, пациентов и студентов медицинских вузов) <http://med-lib.ru/>

«Medvuz.RU» (образовательный медицинский сервер) <http://www.medvurtdoktor.ru/>



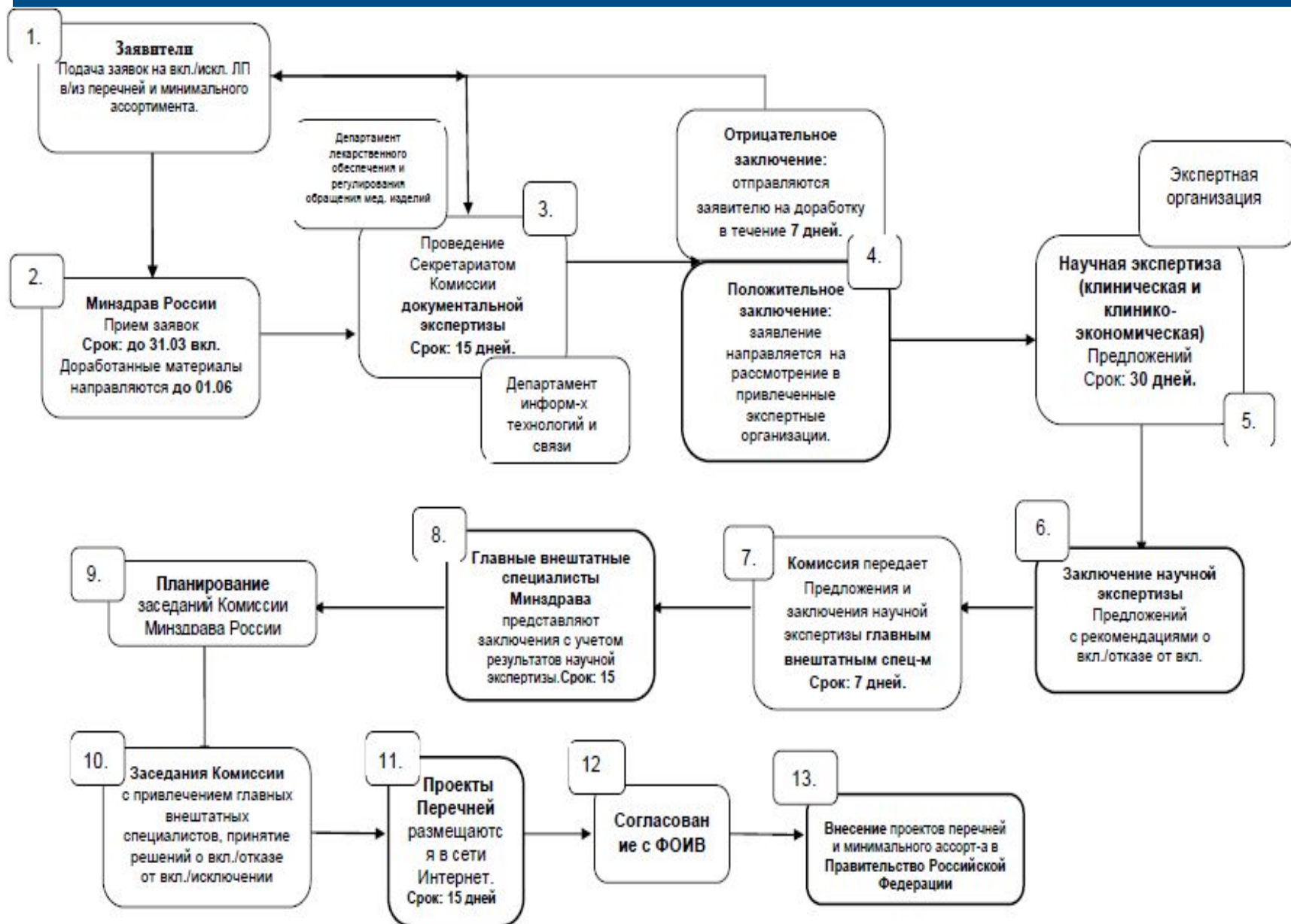
Министерство здравоохранения РФ 2019 г

1. Перечень жизненно необходимых и важнейших ЛП для медицинского применения (далее - перечень ЖНВЛП);
2. Перечень ЛП, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, а также лиц после трансплантации органов и (или) тканей (далее - перечень дорогостоящих ЛП);
3. перечень ЛП для медицинского применения, в том числе ЛП для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (далее - перечень ЛП для обеспечения отдельных категорий граждан);
4. Минимальный ассортимент ЛП, необходимых для оказания медицинской помощи.

Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 N 871

"Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи"

Схема этапов формирования перечней ЛП



Новая система оценки ЛП:

Двухэтапная экспертная оценка

- Экспертное сообщество
- Главные внештатные специалисты

Формализованная оценка информации о ЛП

- Интегральные шкалы оценки ЛП на основе принципов доказательной медицины

Прозрачность процедур

- Размещение информации о ходе рассмотрения заявок в сети «Интернет»;
- Доступ заявителей к результатам экспертизы.



Формируется ежегодно

Перечень ЖНВЛП

Формируются не реже
одного раза в 3 года

перечень дорогостоящих ЛП
•перечень ЛП для обеспечения
отдельных категорий граждан;
•минимальный ассортимент



Критерии для включения лекарственного средства при формировании Перечня:

научно-обоснованные данные об **эффективности и безопасности** препарата при определенном заболевании, синдроме или клинической ситуации;

научно-обоснованные данные о **терапевтической эквивалентности** препарата лекарственным средствам со схожими механизмами фармакологического действия;

научно-обоснованные данные о необходимости и обоснованности применения **конкретного лекарственного средства** для диагностики, профилактики или лечения определенных патологий,



Критерии для включения лекарственного средства при формировании Перечня:

результаты **фармакоэкономических исследований** лекарственного средства в пределах одной фармакотерапевтической группы, включая экономическую оценку эффективности применения лекарственного средства по критерию "затраты – эффективность";

востребованность (социальная значимость) конкретного лекарственного средства практическим здравоохранением и населением;

наличие лекарственного средства в утвержденных в установленном порядке **стандартах** медицинской помощи, протоколах ведения больных, клинических рекомендациях для врачей, включая международные.



Цели стандартизации в медицине:

- обеспечение безопасности и эффективности медицинской помощи;
- переход на единые нормы (стандарты) оказания медицинских услуг (диагностики, лечения, профилактики) для всех субъектов РФ и лечебных учреждений независимо от форм собственности;
- обеспечение оказания медицинской помощи с учетом научно-технических знаний, рациональности использования имеющихся ресурсов;
- создание системы оценки качества оказываемой медицинской помощи;
- усиление объективности в правоприменительной практике;
- создание единых статистических систем при оказании медицинской помощи.

Клинические рекомендации

Систематически разработанные документы, описывающие действия врача по диагностике, лечению и профилактике заболеваний и помогающие ему принимать правильные клинические решения и внедрять во врачебную практику наиболее эффективные и безопасные медицинские технологии.

Клинические рекомендации разрабатывают и утверждают профессиональные медицинские сообщества на основании клинических исследований, проведенного по их результатам систематизированного обзора и мета-анализа.

Национальные клинические рекомендации размещаются в Федеральной электронной медицинской библиотеке (femb.ru)

<http://cr.rosminzdrav.ru/>



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РУБРИКАТОР
клинических рекомендаций

Требования к структуре и содержанию клинических рекомендаций

- Введение;
- Термины и определения;
- Степень достоверности;
- Классификация заболевания или состояния (клиническая);
- Диагноз/ группа диагнозов в соответствии с МКБ -10;
- Стратификация риска (при необходимости);
- Виды, формы, условия оказания медицинской помощи пациенту с данным заболеванием или состоянием;
- Ссылки на соответствующий порядок оказания медицинской помощи;
- Оценка факторов риска неблагоприятных исходов, определяющих тактику ведения больных;
- критерии и признаки, определяющие модель пациента;
- Методы диагностики заболевания/состояния с указанием диагностической ценности методов; лечения с оценкой их результативности; реабилитационные мероприятия; меры по профилактике заболевания/состояния согласно модели пациента;
- Критерии оценки качества медицинской помощи;
- Порядок обновления клинических рекомендаций;
- Разработчики клинических рекомендаций;
- С





«Клиническая фармакология – это наука, занимающаяся изучением клинически и экономически эффективного и безопасного применения лекарств у человека».
(Современное определение)