

Представление о клиническом фармакологе. Общие вопросы лекарственных взаимодействий

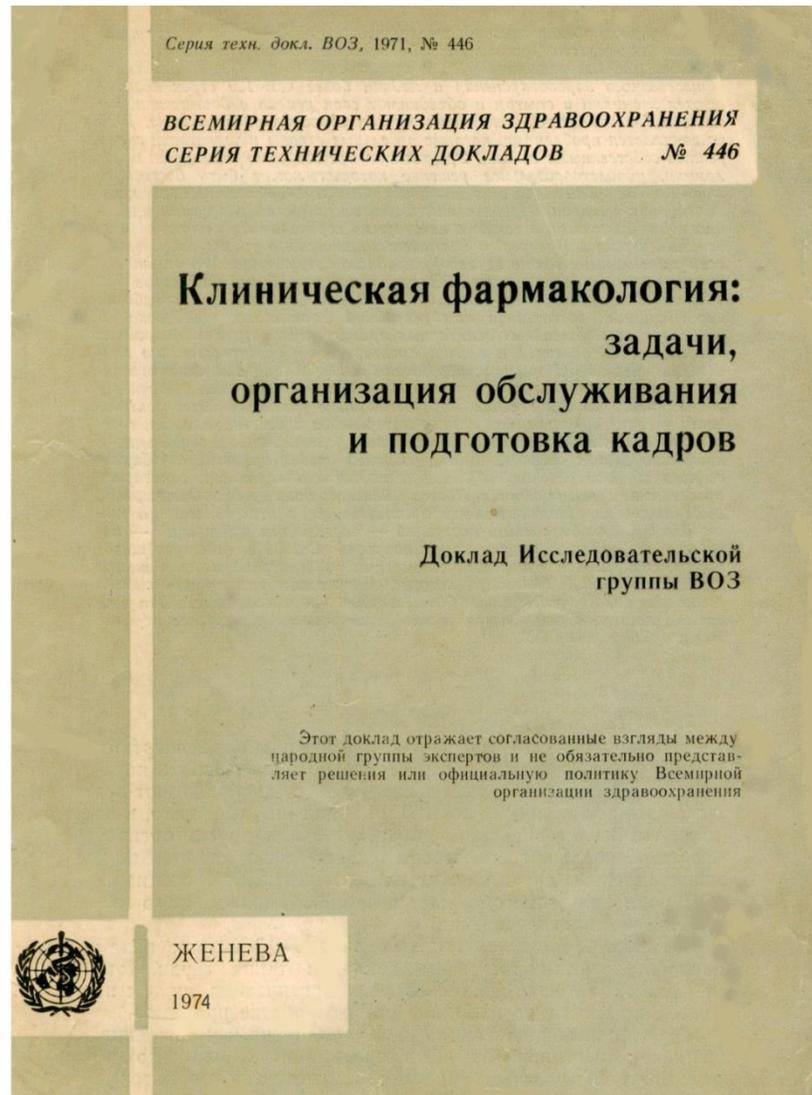
к.м.н., PhD

Загородникова Ксения
Александровна

*Руководитель научно-методического отдела
СЗ центра фармаконадзора,*

*Руководитель медицинского центра
безопасности лекарств у беременных и
кормящих (www.babyrisk.ru)*

1970 – директива ВОЗ о клинической фармакологии



- «... улучшать лекарственную терапию путем продвижения более безопасного и эффективного использования лекарств, увеличивать знания путем исследований, передавать знания путем обучения и осуществлять ф-и по предоставлению информации о ЛС, анализа ЛС, мониторинга злоупотребления ЛС, помощи в создании дизайна клинических исследований...»

4 декады клинической фармакологии

1960-70е –

контролируемые КИ,
побочные реакции,

включая 1970-80е – лекарственные
лекарства взаимодействия,
метафармакогенетика, ТЛМ, методы

оценки ответа на терапию,

улучшение изучения лекарств
(1-2 фазы) и фармакоэпидемиология,

фармакогенетика, популяционные
индивидуальные различия
ЛС, аудиторские исследования по определению

1990-2000е – молекулярная
фармакогенетика, популяционные
исследования по определению
дозирования ЛС, фармакокинетическая
оптимизация эффектов ЛС,
доказательная фармакотерапия,
фармакоэкономика



Фольке Шоквист

“A clinical pharmacologist needs to be needed”

**«Клинический фармаколог
нуждается в том, чтобы быть
нужным»**

**-Karl Beyer, MSD (found in F. Sjoqvist ,
1999)**

2013 – новая директива ВОЗ

**CLINICAL
PHARMACOLOGY**
IN HEALTH CARE,
TEACHING AND
RESEARCH



Определение

Клиническая фармакология – научная дисциплина, вовлекающая все аспекты взаимоотношений между лекарствами и человеком. Это мультидисциплинарная наука, представленная профессионалами с широким спектром научных навыков, включая медицину, фармакологию, фармацию, биомедицинские науки и сестринское дело.

Клинический фар здравоохранения

Рациональное использование лекарств – пациент получает нужное лекарство, в соответствии с индивидуальными потребностями, адекватную продолжительность времени и по минимальной цене для себя и здравоохранения (ВОЗ)

Цель: «Улучшение рационального использования лекарств для отдельных пациентов и популяций»

«К.ф. играет важную роль в лекарственных терапевтических (формулярных) комиссиях, помогает рациональному введению и использованию новых и дорогих препаратов»

К.ф. – эксперт в оценке старых и новых методов терапии, с этой целью он использует анализ потребления лекарств, фармакоэпидемиологические методы и фармакогенетику»

Клинический фармаколог в системе здравоохранения

«Концепция

**персонализированной
медицины** позволяет
основывать терапию на
фармакогенетике и
других индивидуальных
характеристиках
пациентов и
предотвращать НЛР»

специалистами, т.к.
широкому кругу

от:

и мониторинг;

психология;

• фармаконадзор;

- «Побочные эффекты лекарств до сих пор составляют большие проблемы для пациентов, система здравоохранения должна сделать все для их предотвращения, поскольку современные знания говорят о том, что большинство из них предотвратимы»

Обучение клинической фармакологии

«Обучение клинической фармакологии – жизненно важная часть работы КФ. Возможно наиболее важная область – обучение студентов и молодых врачей назначению лекарств»

«В последнее время возникает много критики к способности молодых врачей назначать лекарства, что вызывает необходимость разработки новых методов обучения и оценки знаний»

Научные исследования в клинической фармакологии

- Наука – жизненно важная часть обучения и ежедневной работы клинического фармаколога!
- Задача – разработка методов улучшения качества отдельных параметров
- Вовлечение в проведение исследований особенно 1й ст. дополнительно

«Наука в К.Ф. всегда была трансляционной в отношении переноса новых научных знаний в рациональное здравоохранение»

Необходимые области научных исследований в клинической фармакологии

- Фармакокинетические и фармакогенетические исследования ЛС;
- Клиническая оценка ЛС, проведение КИ 1-3 фаз;
- Терапевтический лекарственный мониторинг;
- Фармаконадзор;
- Изучение паттернов использования лекарств;
- Фармакоэпидемиология;
- Фармакоэкономика
- **Изучение биосимиляров**

Клиническая фармакология и фарминдустрия

- Фарминдустрия представляет собой передовую область, способствующую образованию клинических фармакологов;
- Работа клинического фармаколога в таких компаниях требует основного образования и приобретения дополнительных навыков

Правительство – важная роль для клинического фармаколога

- **К.Ф. нужны правительствам** для оказания помощи в обеспечении безопасной и эффективной лекарственной терапии для населения, независимо от места работы КФ – в ЛПУ, регуляторных органах или в области оценки медицинских технологий;

Рекомендации ВОЗ по развитию национальной лекарственной политики

- Качество, безопасность и эффективность лекарств;
- Равный доступ к лекарствам для всех категорий населения;
- Рациональное/качественное использование лекарств;
- Развитие жизнеспособной и ответственной местной фарминдустрии

Возрастает внимание клинической фармакологии к...

- Детям;
- Пожилым;
- Пациентам с редкими болезнями;
- Эндемичными для беднейших слоев населения болезнями

«Обучению клинических фармакологов для решения этих проблем уделяется большее внимание, чем во времена 1й директивы»

Особенности последних лет

- Существенный рост стоимости новых лекарств

>1000 млн долларов

- Недоступность лекарств для различных слоев населения

развитие оценки
стоимость/эффективност
ь и фармакоэкономики

Особенности последних лет

- Ухудшение проблемы НПР в связи с широким использованием комбинаций лекарств и увеличением возраста пациентов

**7% всех госпитализаций –
НПР!**

- Остается проблемой низкая квалификация врачей в процессе назначения лекарств даже в развитых странах

Количество К.Ф. на миллион населения

- **≤1** – Бельгия, Болгария, Франция, Греция, Италия, Литва, Польша, Турция, Англия
- **2-4** – Австрия, Босния, Чехия, Эстония, Германия, Израиль, Португалия, Румыния, Словения, Украина
- **5-10** – Хорватия, Дания, Финляндия, Голландия, **Россия**, Сербия, испания, Швейцария
- **>10** – Венгрия, Норвегия, Словакия, Швеция

Распределение клинических фармакологов в РФ по регионам



Функции клинических фармакологов в клинике (Европа)

- Клинические исследования – 26 стран
- Консультации по лекарствам – 22 страны
- Лекарственные терапевтические комитеты – 20 стран
- Лекарственные информационные службы – 20 стран
- НПР – 20 стран
- Фармакогенетические консультации – 19 стран
- Терапевтический лекарственный мониторинг – 16 стран
- Фармакоэпидемиология и анализ потребления лекарств – 7 стран
- Фармакоэкономика – 4 страны
- Фармакотерапия при беременности – 3 страны
- Лекарственная токсикология – 2 страны

Основные функции клинического фармаколога (Приказ МЗРФ №131, 1997)

- Контроль фармакотерапии в отделениях
- Сбор информации о побочных эффектах ЛС
- Консультирование пациентов в случаях НПР и резистентности к терапии
- Контроль парентерально используемых лекарств
- Организация и междисциплинарное обсуждение сложных случаев и ошибок фармакотерапии

Продолжение

- Создание формулярного перечня ЛС
- Контроль проведения/участие/консультирование участников КИ
- Сбор и передача информации о ЛС
- Организация конференций по основным вопросам рационального использования, побочных реакций, взаимодействий ЛС

Обновленные функции (приказ МЗРФ №494, 2003)

фармакогенетика

Микробная
устойчивость и НПР

ТЛМ

Контроль качества

фармакоэкономика

- Консультации в случаях генетической variability ответа на терапию
- Использование АБ 2го ряда, антиконвульсантов, в/в препаратов железа
- Терапевтический лекарственный мониторинг
- Экспертиза 5% историй болезни
- Анализ ежегодных затрат на медикаменты и процент использования важнейших ЛС

Порядок медицинской помощи по специальности К.Ф. (Приказ МЗСР РФ N°1022н, 2010; N°575н 2012)

- Консультации больных в случае
 - Недостаточного терапевтического эффекта
 - Риска НПР/необходимости ТЛМ
 - Применения ЛС у беременных и кормящих
 - Одновременного назначения 5 и более ЛС
 - Устойчивости к антибиотикам
 - Применении ЛС при почечной/печеночной недостаточности
 - Подозреваемых генетических особенностях ответа на терапию

Назначение лекарственной терапии

Лечащий врач

Диагноз, мониторинг
клинического состояния

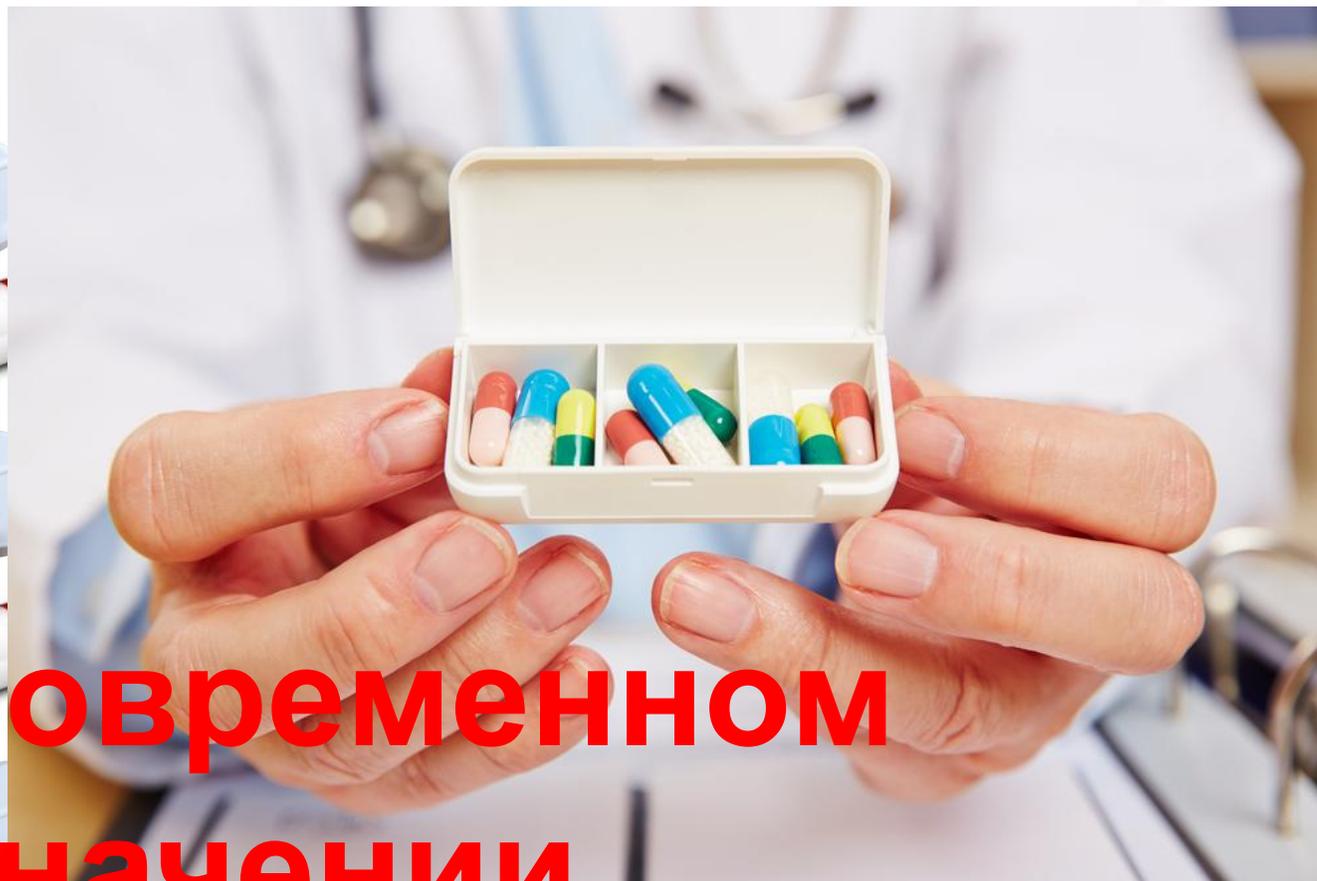


Лекарственная терапия
основного заболевания
согласно диагнозу



Лекарственная терапия
сопутствующих
заболеваний по
рекомендациям
специалистов

**При одновременном
назначении
5 и более ЛС их**



Что-то идет не так

Ухудшение состояния

Отсутствие эффекта
терапии

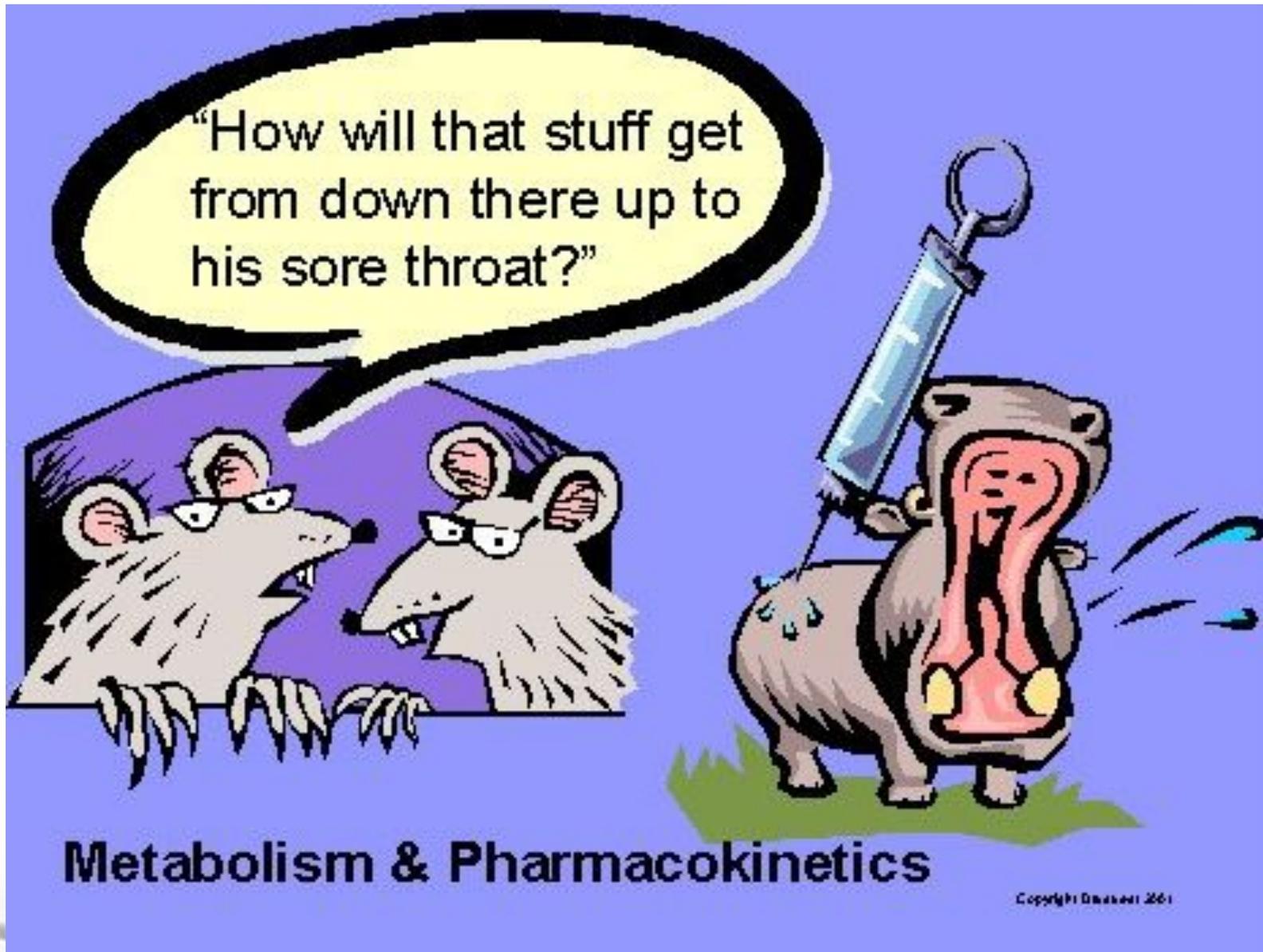
Новые симптомы?



Лекарственные взаимодействия

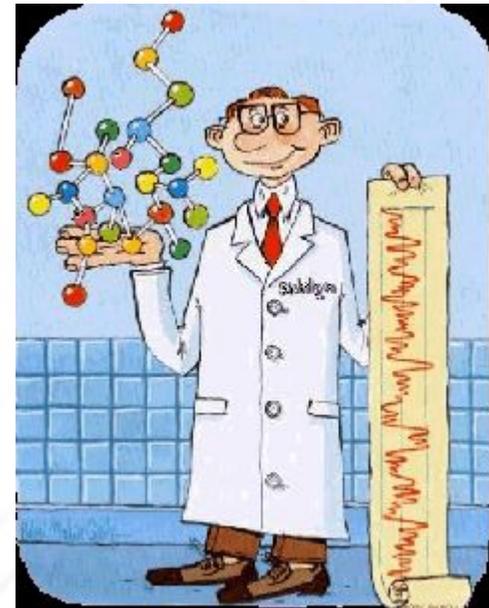
- Физические
- Химические
- Фармакокинетические
- Фармакодинамические

Фармакокинетика и метаболизм



Фармакокинетика

- Все передвижения и превращения лекарства в организме прежде чем и после того, как оно произведет лечебное действие.



Фармакокинетика (ФК) & фармакодинамика (ФД)

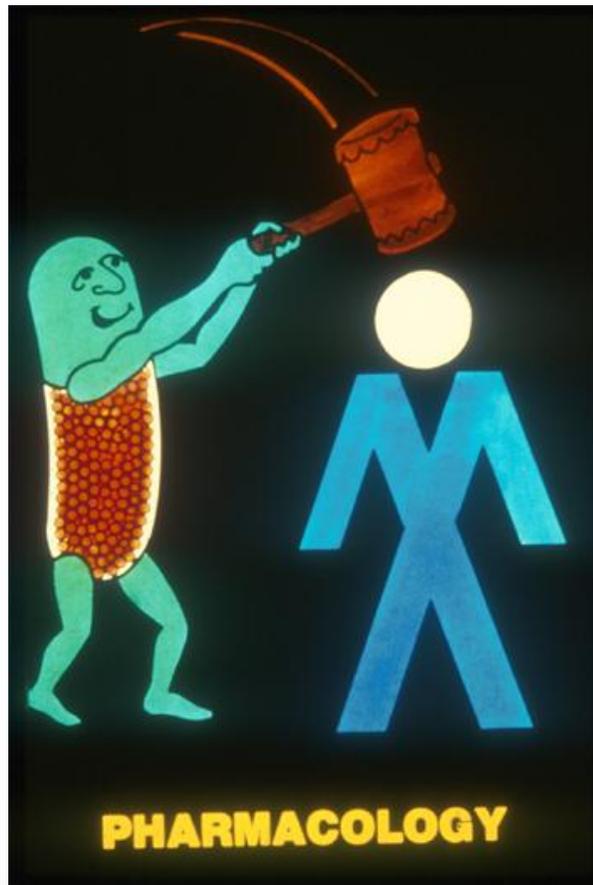
- **ФК - Что организм делает с лекарством?**

- абсорбция; распределение, метаболизм, выведение (АРМВ)

- **ФД - Что лекарство делает с организмом?**

- Концентрация ЛС в месте действия или в плазме, связанные с величиной эффекта

Действие Лекарства на Организм vs Организма на Лекарство



Этапы фармакокинетики

- Всасывание
- Распределение/накопление
- Превращение (метаболизм)
- Выведение

Всасывание

- Процесс доставки ЛС в организм пациента
- Характеристики ЛС, влияющие на абсорбцию:
 - Молекулярная масса, ионизация, растворимость, форма выпуска
- Факторы со стороны пациента, влияющие на абсорбцию:
 - Путь введения, рН желудка, содержимое ЖКТ

Всасывание

- Скорость зависит от пути введения
 - внутривенный - самый быстрый
 - внутримышечный - медленнее
 - пероральный - еще медленнее, может подвергаться превращениям в печени
 - подкожный - может создавать депо (резерв)
 - местный - всасывается малая часть дозы

Факторы, влияющие на всасывание при пероральном приеме

- Моторика ЖКТ
- Кислотность желудка
- Ферменты в просвете кишечника
- Пища
- Лекарственная форма

Влияние заболеваний на всасывание веществ

- Пониженная кислотность - усиление всасывания ацетилсалициловой кислоты, ослабление - тетрациклина, витамина В12
- Панкреатит - ухудшение всасывания цианокобаламина, дигоксина, жирорастворимых витаминов

Влияние лекарственных средств на всасывание пищевых веществ

- Антациды - дефицит железа, витамина В1
- Цитостатики - дефицит белков, макро и микроэлементов
- Антибиотики - дефицит витамина К

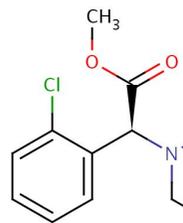
Переносчики ЛС



В человеческом геноме более 2 000 генов кодируют переносчики ЛС



клопидогрел



кишечная
абсорбция



неактивн
ые
метаболи
ты

активация
СУР3A4(5)
СУР2C19

активные
метаболи
ты
15%

подавление

АДФ

p2x1 p2y1 p2y12

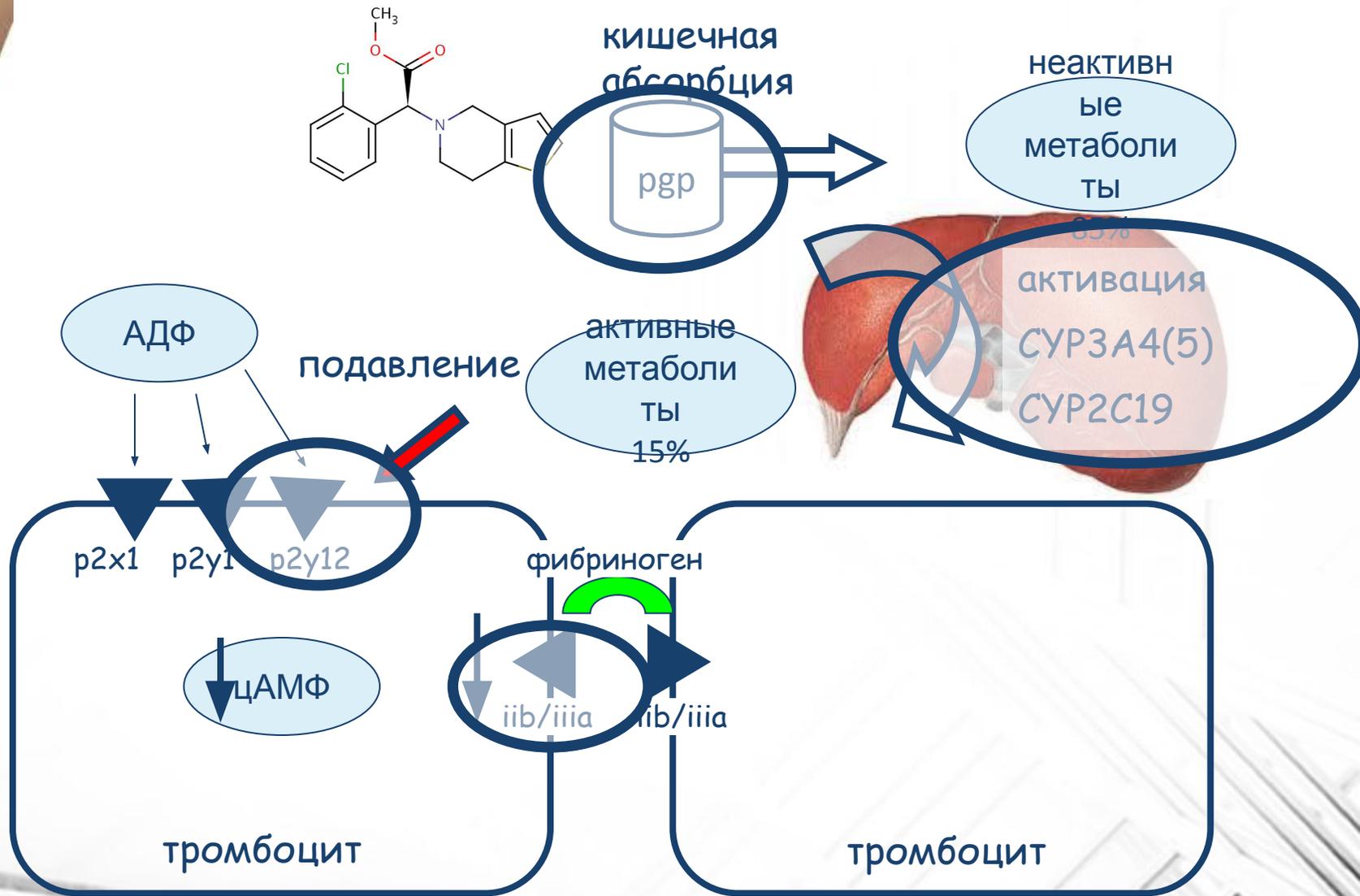
цАМФ

тромбоцит

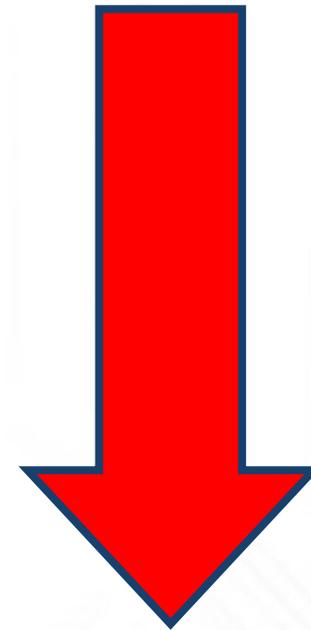
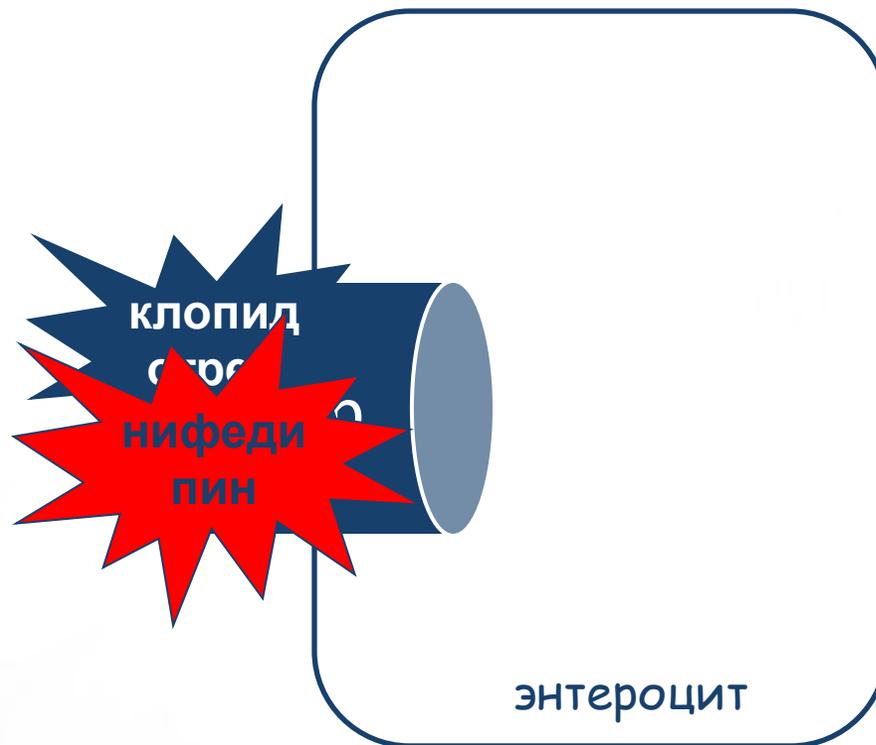
фибриноген

iib/iiia iib/iiia

тромбоцит



Взаимодействие клопидогрел/БМК на уровне переносчика

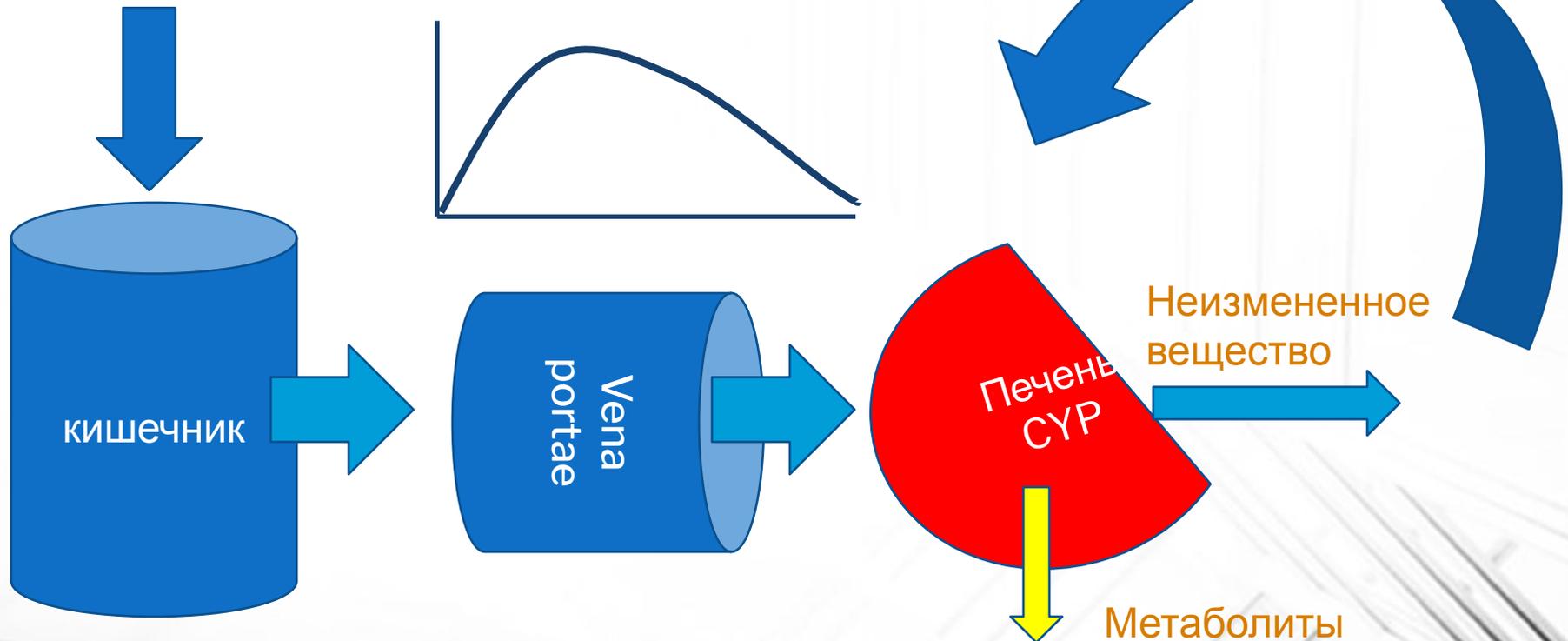


снижение
эффективности
клопидогрела

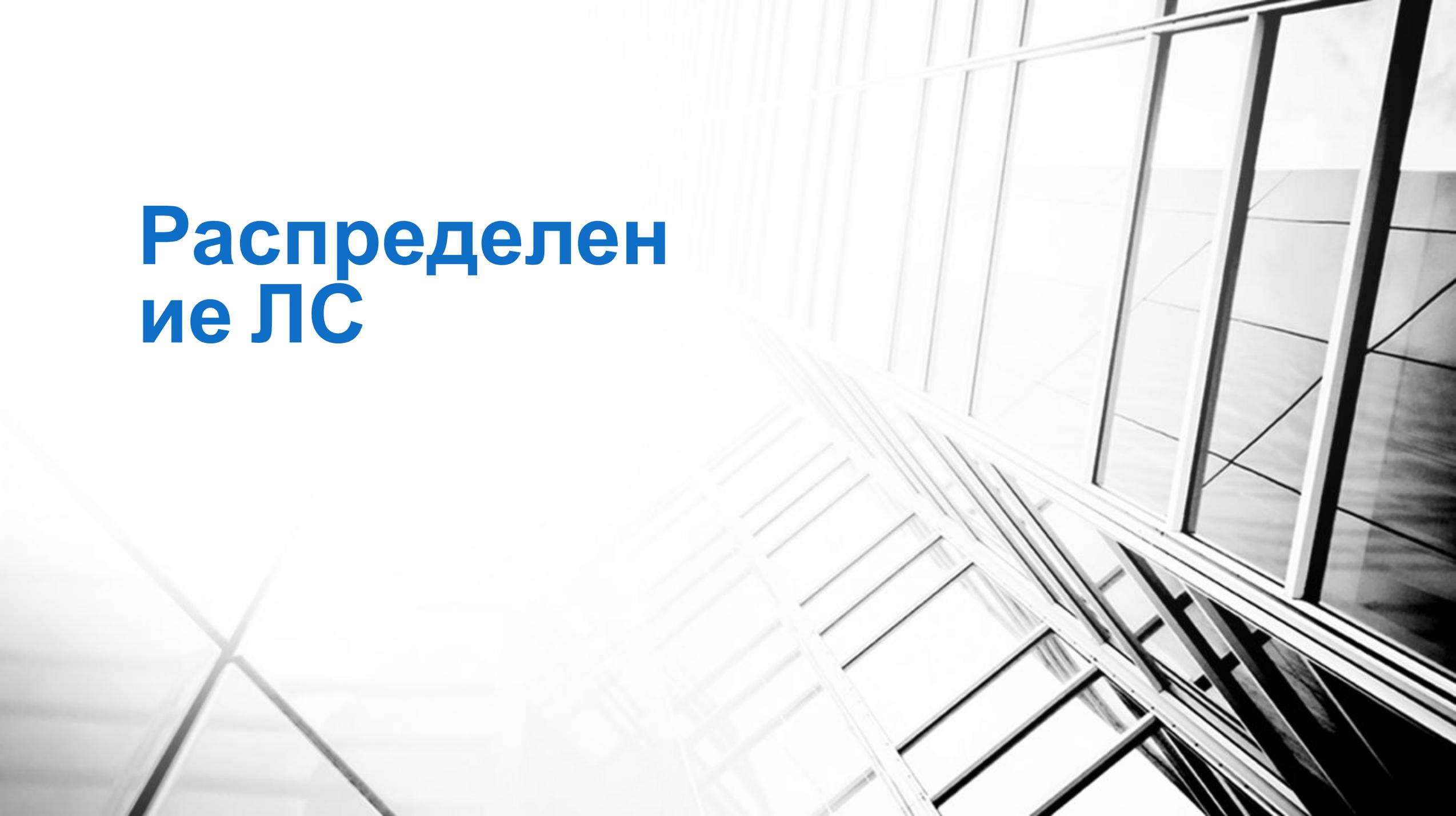


1. Пресистемный метаболизм

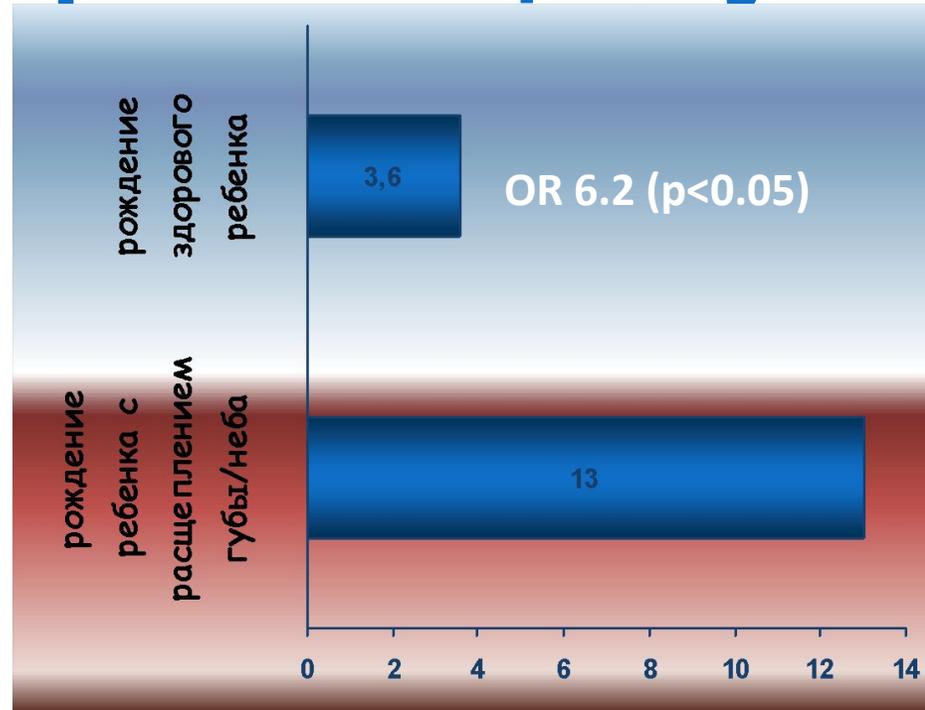
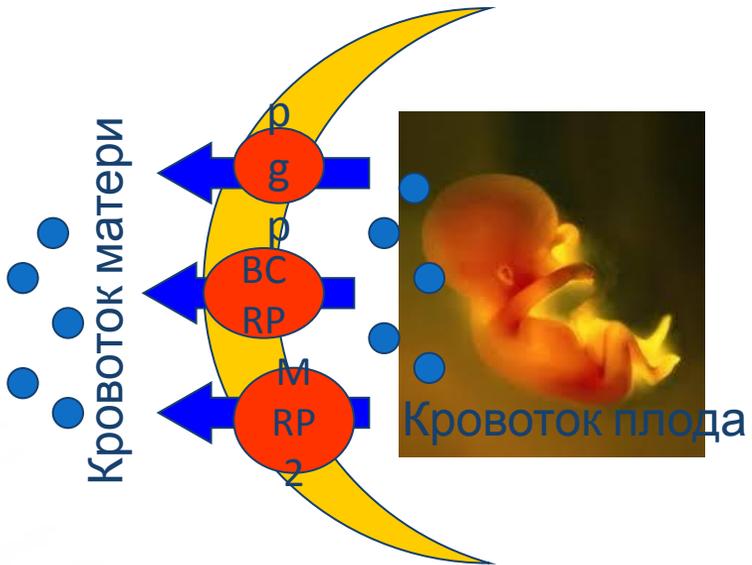
2. 1я фаза системного метаболизма



Распределен ие ЛС



Переносчики ЛС через плаценту



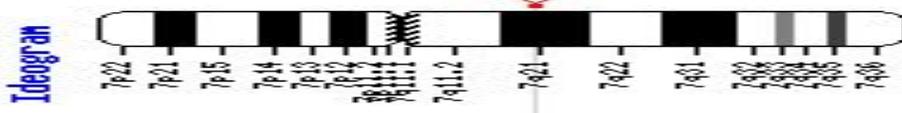
ABCB1 3435TT + прием ЛС во время беременности

Bliek et al. 2009

P-гликопротеин (pgp)

ABCB1 3435C/T

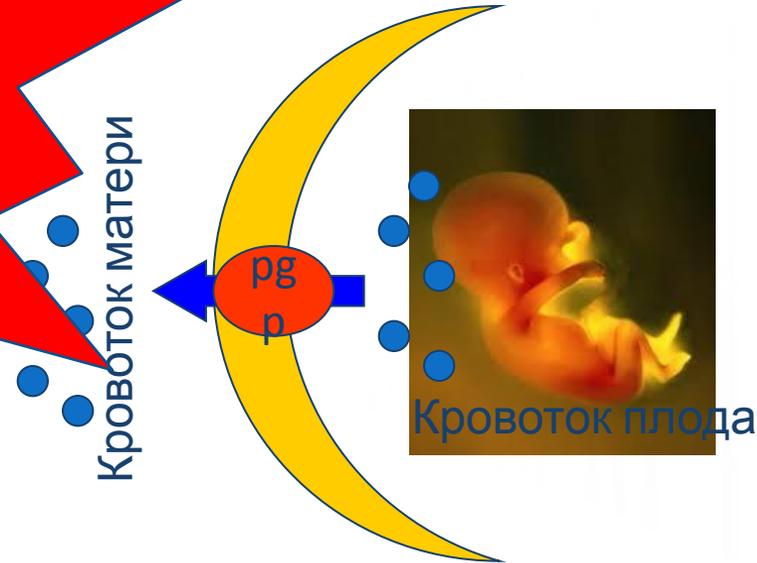
AGCCGGGTGGTGTACAGGAAGAGAT[A/C/G/T]GTGAGGGCAGCAAAGGAGGCCAACA



Переносчики ЛС через плаценту

Ингибиторы:
Верапамил,
Кларитромицин,
Азитромицин,
Амиодарон,
Грейпфрут,
Другие...

...ДЖИН
...ЭНИТОИН



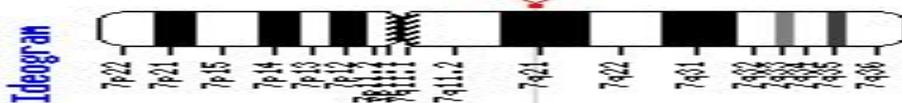
Фетальный синдром
воздействия
противосудорожных
средств:

- Spina bifida
- Расщепление губы/неба
- Микроцефалия
- Аномалии развития сердечно-сосудистой системы
- Гипоплазия дистальных фаланг, ногтей
- Задержка роста
- Задержка умственного развития

P-гликопротеин (pgp)

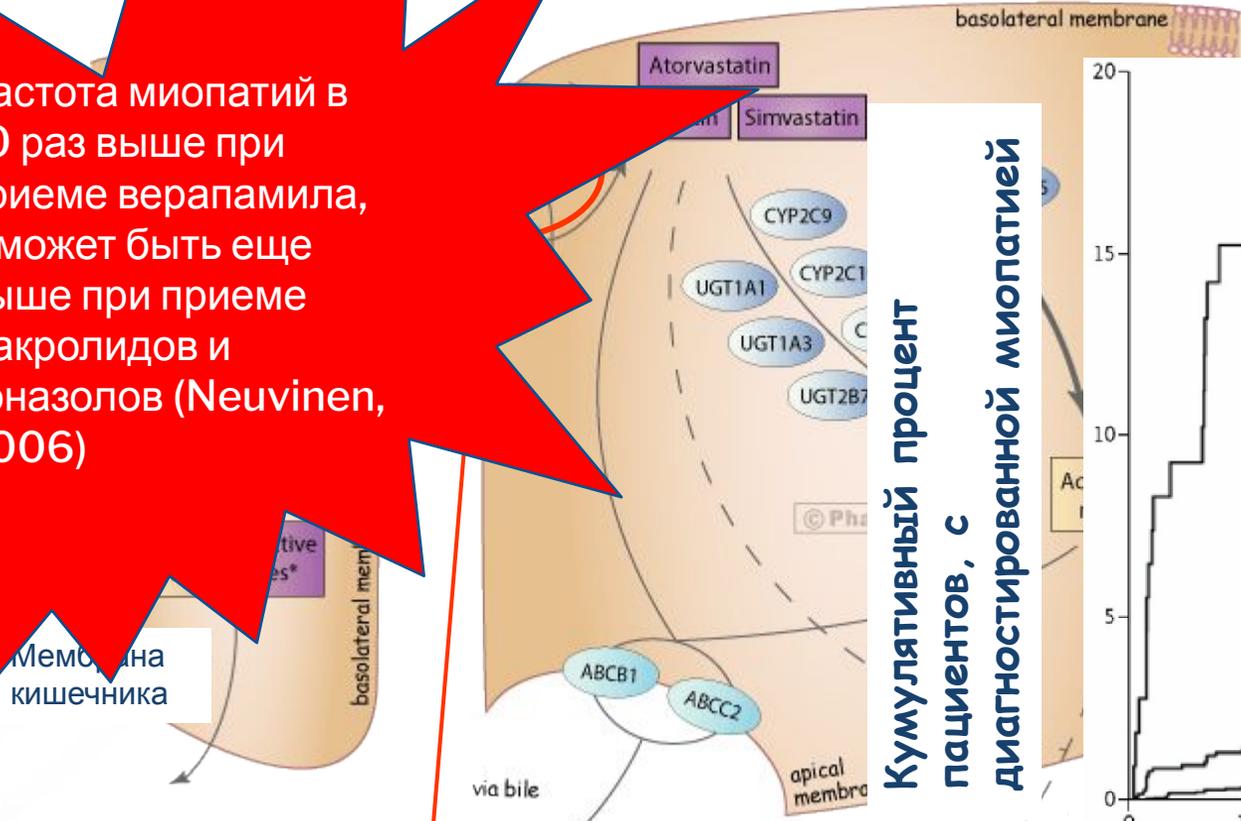
↑
ABCB1 2677 T/A>G

TGAAAGATAAGAAAGAACTAGAAAGGT[A/G/T]CTGGGAAGGTGAGTCAAACATAAATA

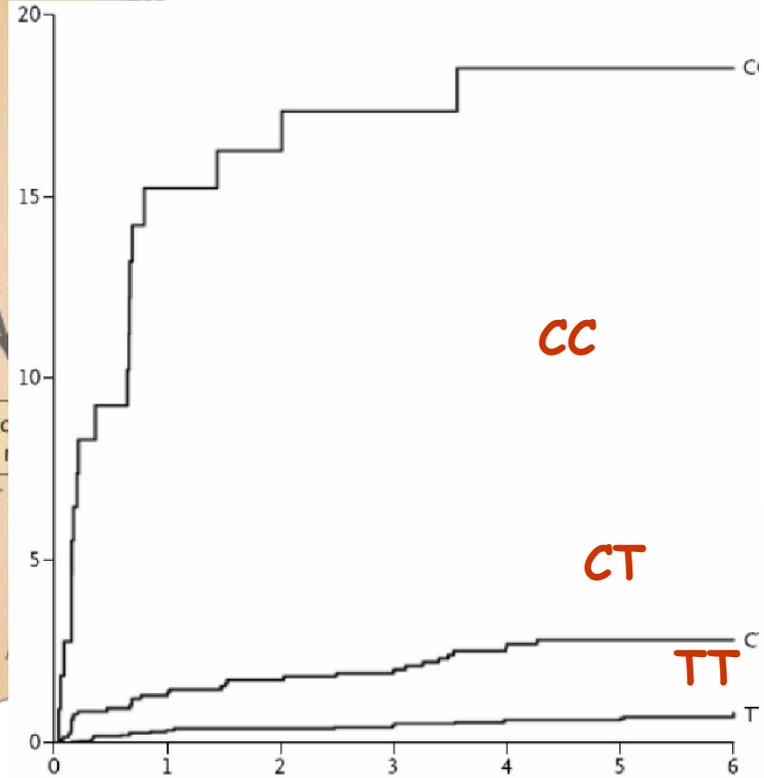


Симвастатин-индуцированная миопатия и OATP1B1*5

Частота миопатий в 10 раз выше при приеме верапамила, и может быть еще выше при приеме макролидов и коназолов (Neuvinen, 2006)



Кумулятивный процент пациентов, с диагностированной миопатией



Лет с начала терапии
80 мг симвастатина

TAGTACAGTGGGTAC[C/T]CACTCTTTTTTGTATTTCCAGTAGA



Накопление

- Степень накопления зависит от физико-химических свойств лекарства
 - жирорастворимые - накапливаются в тканях и долго сохраняются в организме
 - водорастворимые - остаются в кровеносном русле и быстро «вымываются» из организма

Факторы, изменяющие распределение и накопление

- гемодинамика (снижение перфузии при сердечной недостаточности)
- проницаемость тканей (отграниченный абсцесс - ухудшение проникновения ЛС; менингит - облегчение проникновения ЛС)
- Функция почек (увеличение накопления при ухудшении выделительной функции почек)

Связь с белками крови

- Часть ЛС всегда связывается с белками крови
- Часть ЛС, связанная с белками крови - не оказывает терапевтического эффекта

Взаимодействие на уровне связи с белками плазмы

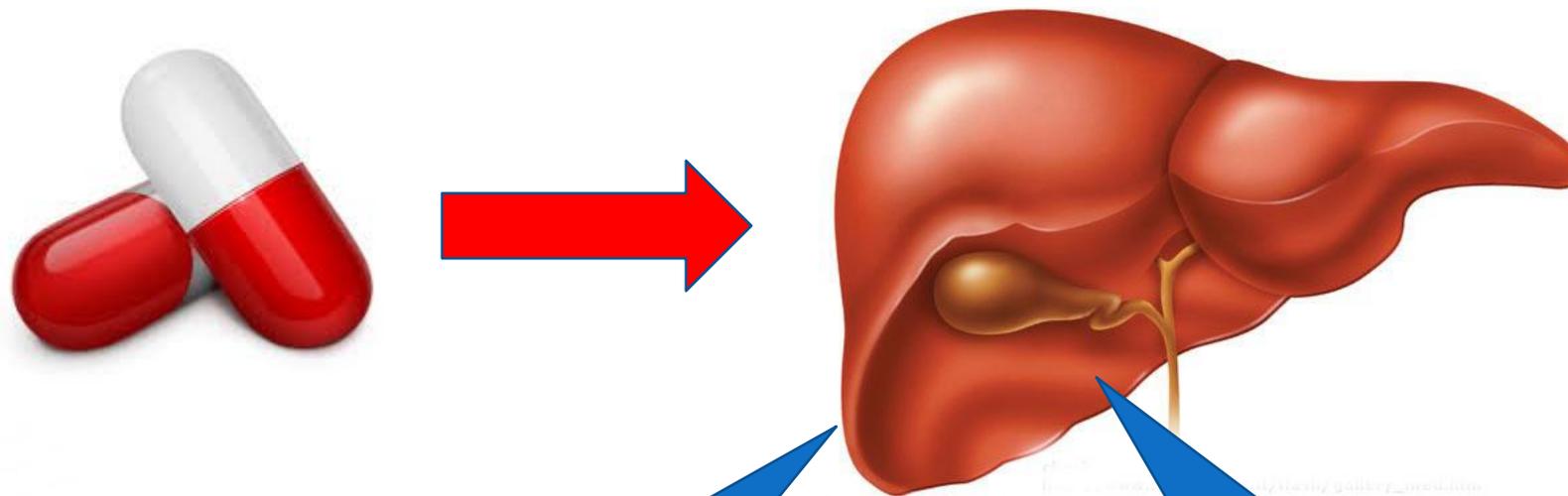


Уменьшение количества белка ведет к усилению эффектов лекарств!

- старение
- ожоги, опухоли
- заболевания печени
- заболевания почек
- сепсис, травмы
- длительная неподвижность
- сердечная недостаточность

**Применимо к ЛС с
высокой
Связью с белками!**

Превращение (метаболизм)



1я фаза:

CYP450 – окислительно-восстановительные реакции, изменение основных свойств молекулы

2я фаза:

конъюгации – приобретение молекулой гидрофильных свойств для лучшего выведения

Что может происходить клинически в результате метаболизма 1й фазы

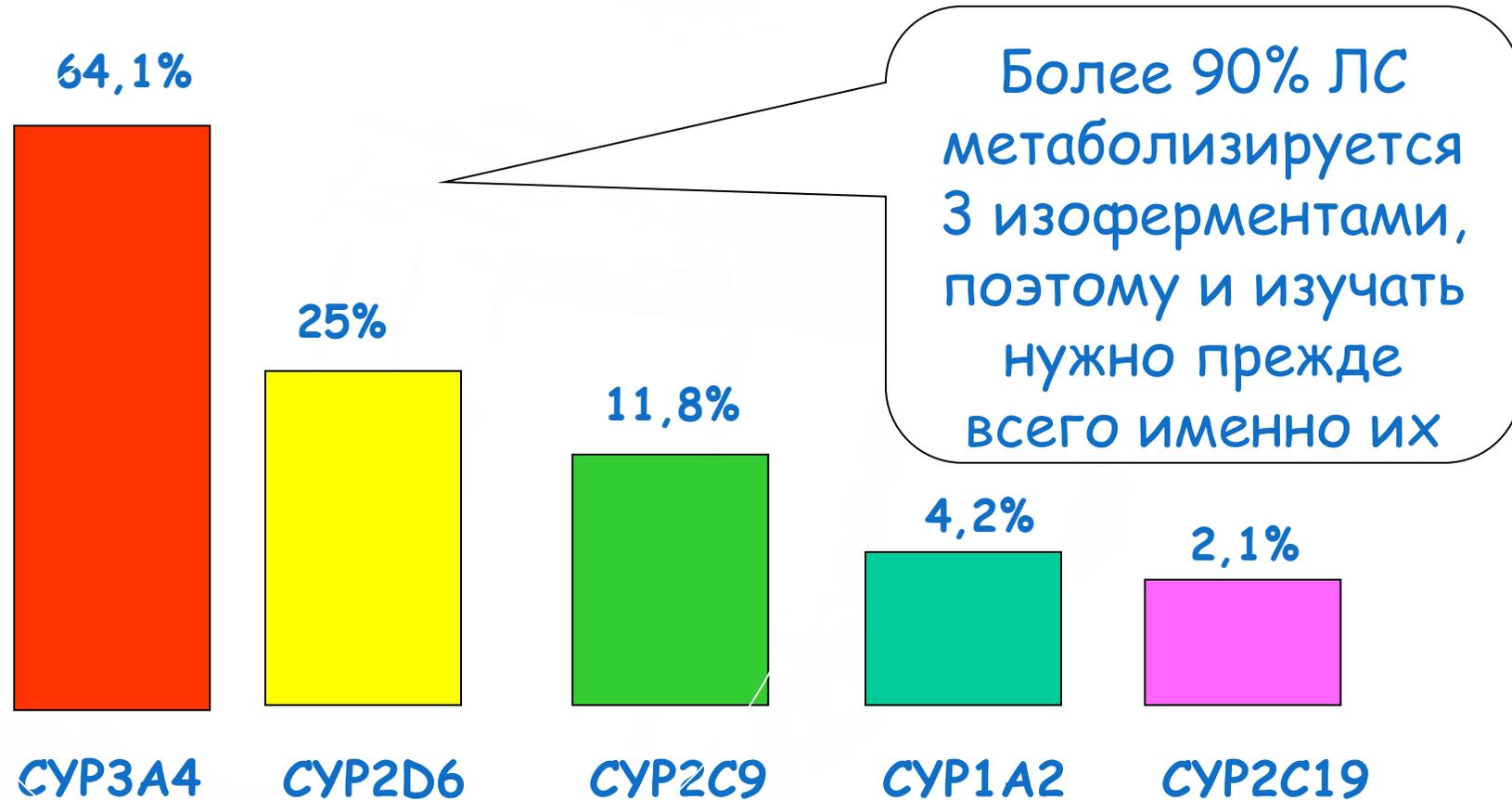
Активное вещество становится неактивным - препарат перестает действовать

Активное вещество образует активные метаболиты - продолжает действовать

Неактивное вещество (пролекарство) становится активным - препарат начинает действовать

Активное вещество образует токсичные метаболиты - появляется риск побочных эффектов

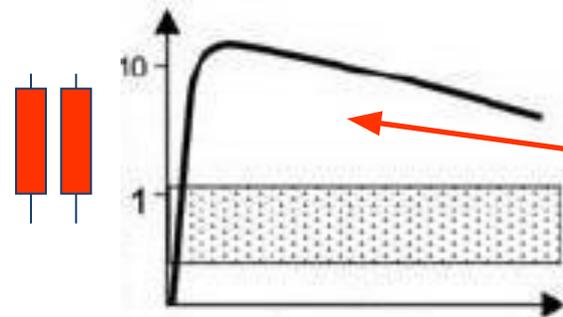
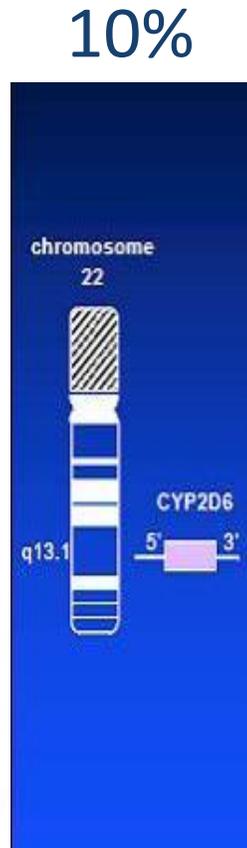
Изоферменты цитохрома Р-450 (СУР450) отвечают за 1ю фазу метаболизма



Основные ферменты системы цитохром P450 (CYP)

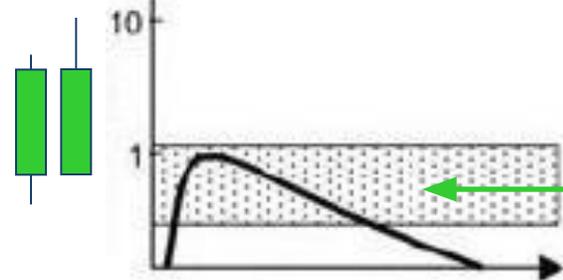
	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Субстраты	Амитриптилин н кломипрамин кюзипин флувоксамин	фенитоин толбутамид Варфарин (S)	циталопрам диазепам омепразол прогуанил	антидепрессанты антипсихотики кодеин метопролол	алпразолам циклоспорин А диазепам триазолам
маркеры	кофеин* мелатонин	лосартан*	мефенитоин омепразол*	дебризохин* спартеин	эритромицин мидазолам хинин*
ингибиторы	флувоксамин	Сульфafenазол	Флувоксамин	пароксетин хинидин	Кетоконазол
Индукторы	Курительный табак	рифампицин	артемизинин		карбамазепин фенитоин рифампицин

Генотип CYP2D6 и системное воздействие ЛС



Диапазон побочных эффектов

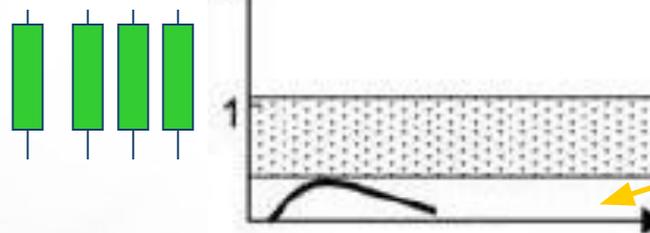
Медленные инактиваторы



Ожидаемый эффект

Нормальные инактиваторы

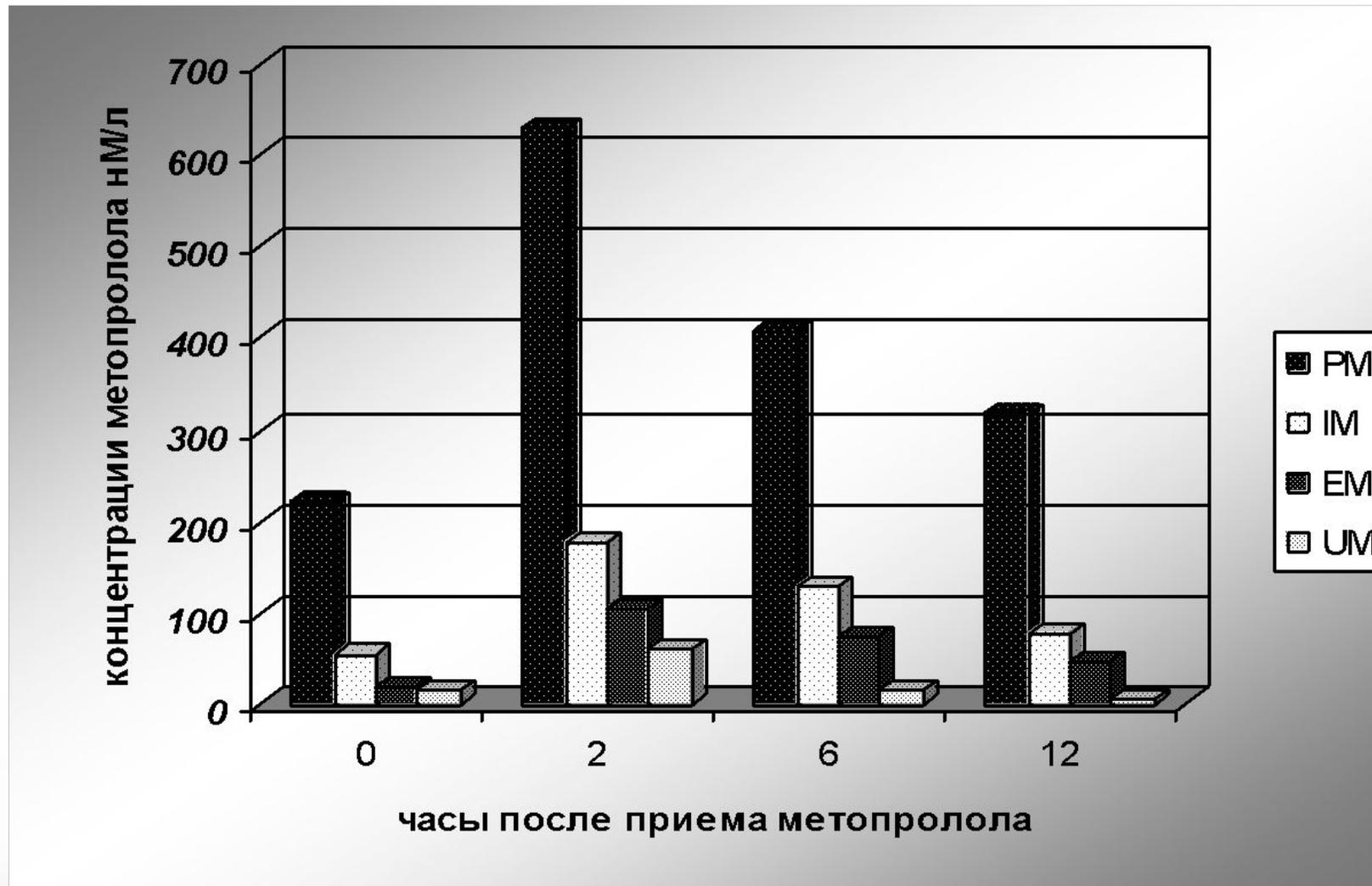
5%



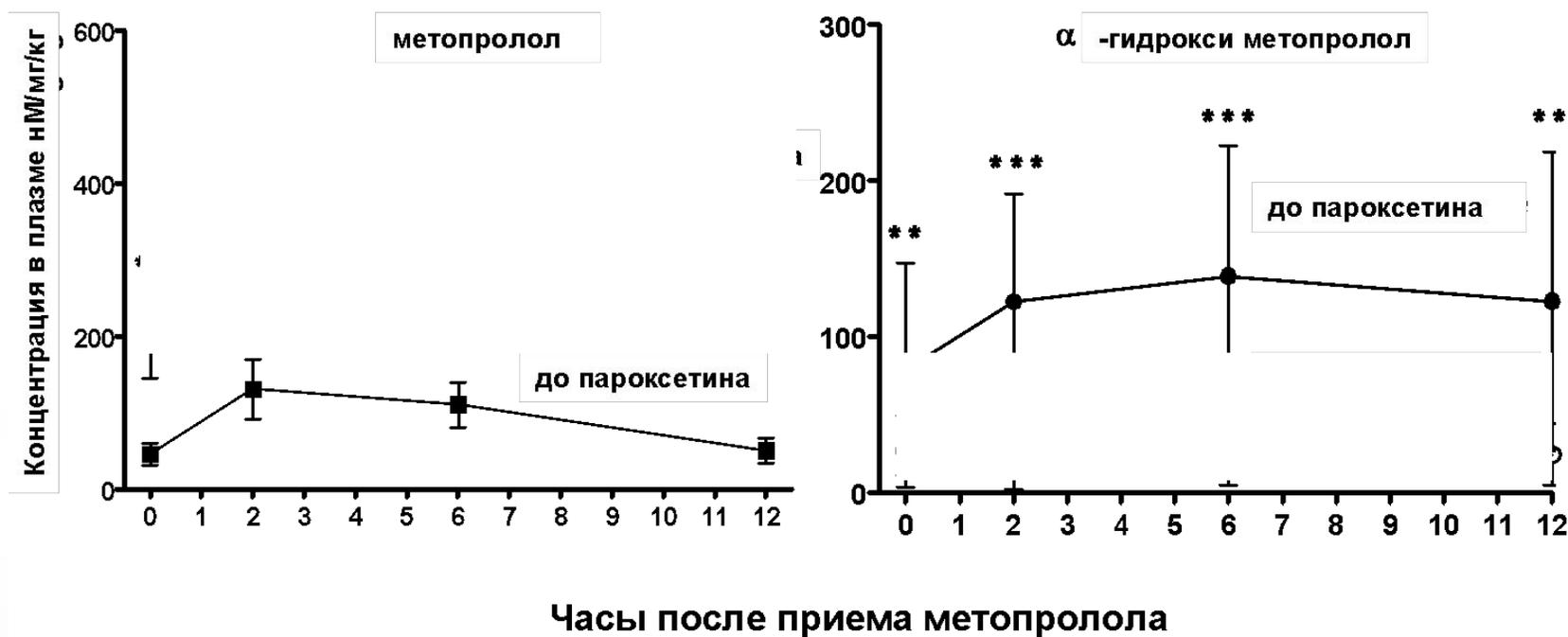
Неэффективность препарата

Быстрые инактиваторы

Концентрации метопролола зависят от генотипа CYP2D6



Когда два лекарства конкурируют за один фермент метаболизма



Варфарин -
кровотечения

Метопролол,
антипсихотики,
антидепрессанты
- увеличение
числа побочных
эффектов

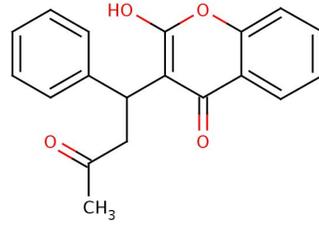
Вориконазол -
гепатотоксичность

CYP2C9

CYP2D6

CYP2C19





Варфарин

R-варфарин
(малоактивный)

S-
варфарин

гидроксиварфарин



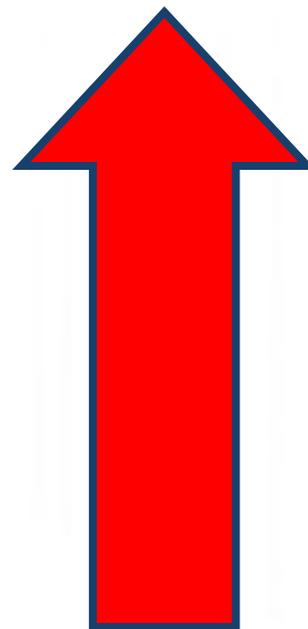
- CYP2C9
- CYP2C8
- CYP2C18
- CYP2C19

Взаимодействия

всасывание:
холестирамин

метаболизм в печени:
метронидазол
бисептол
амиодарон
циметидин
флуконазол
флувоксамин
вориконазол

диета:
чеснок
гинко
папайя
витамин Е

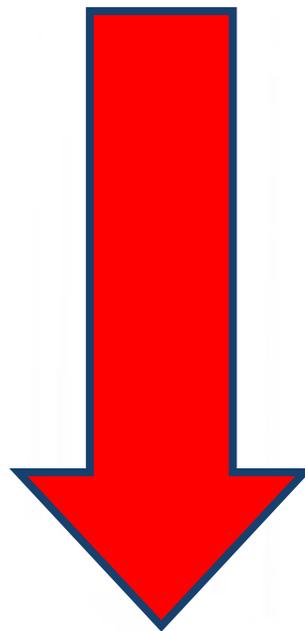


МНО

Взаимодействия

метаболизм в печени:
рифампицин
барбитураты
карбамазепин

диета:
зеленый чай
зверобой

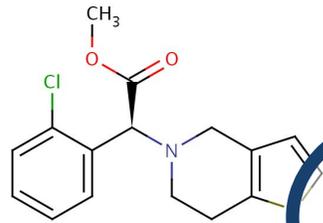


МНО

тромбоз



клопидогрел



кишечная
абсорбция



неактивн
ые
метаболи
ты

активация
СУР3А4(5)
СУР2С19

активные
метаболи
ты
15%

подавление

АДФ

p2x1 p2y1 p2y12

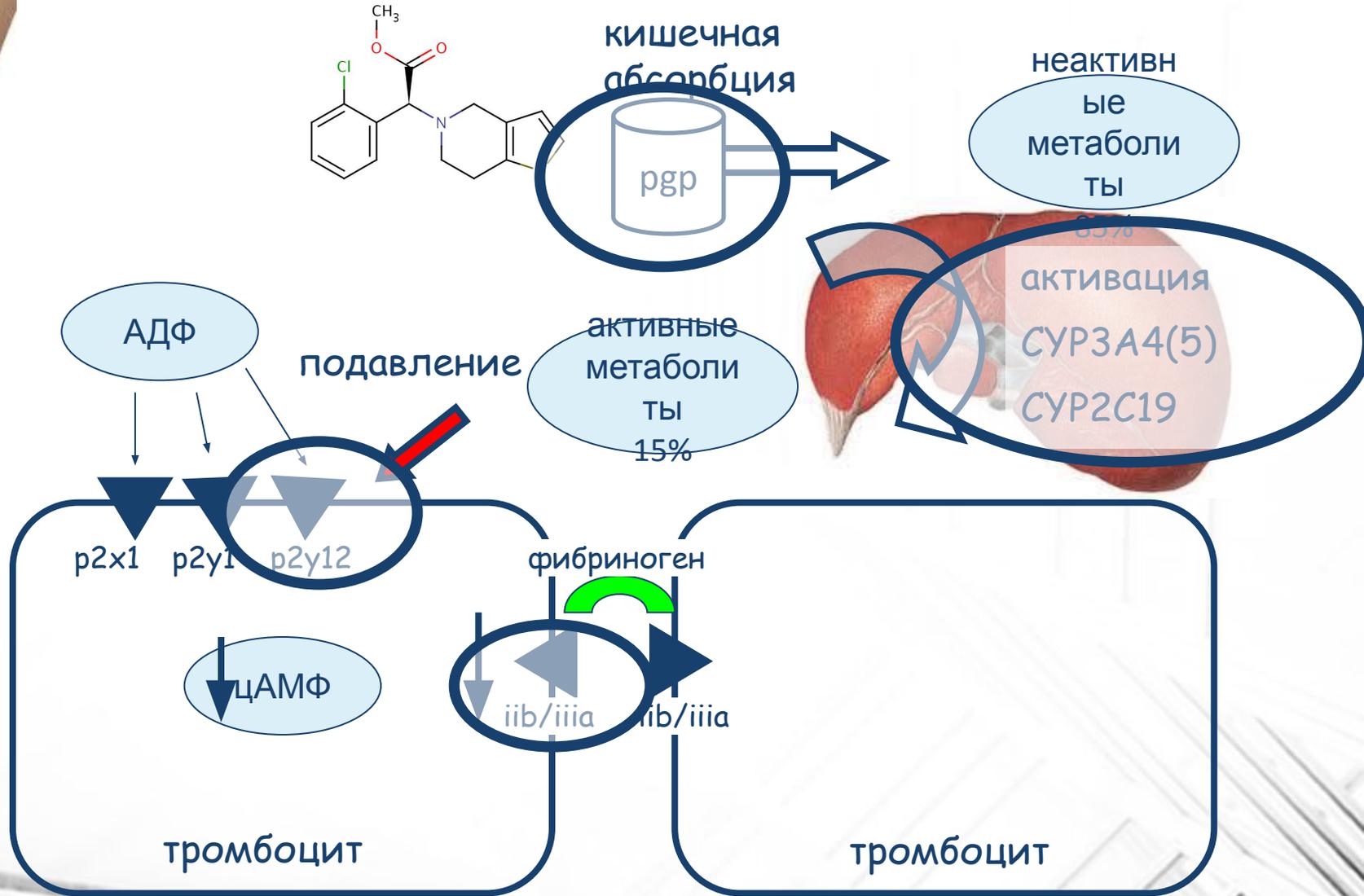
цАМФ

тромбоцит

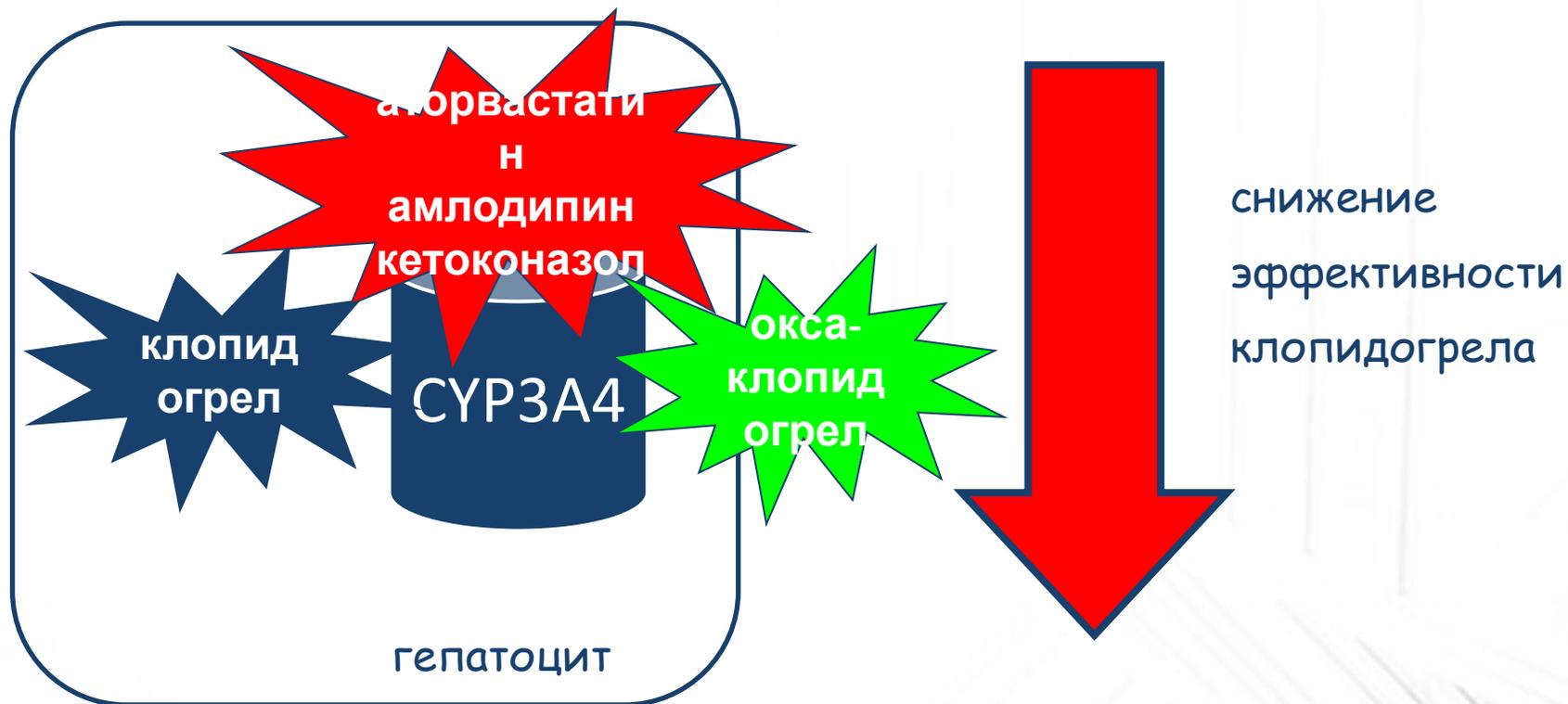
фибриноген

iib/iiia iib/iiia

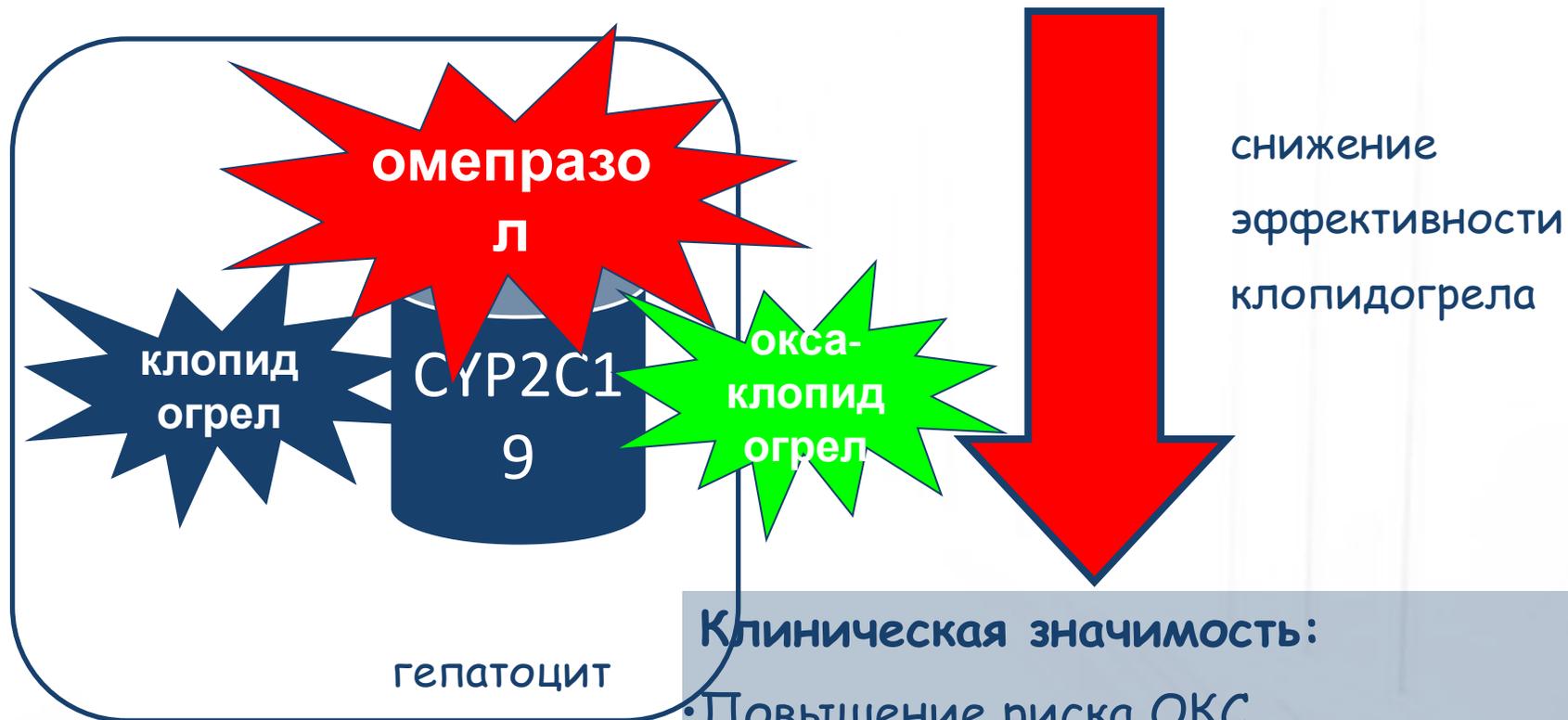
тромбоцит



Взаимодействия клопидогрела на уровне цитохромов



Взаимодействия клопидогрела на уровне цитохромов



Клиническая значимость:

- Повышение риска ОКС, реваскуляризаций (ОР 1,25) / Но, 2009
- Повышение риска реинфарктов (ОР 1,27) / Juurlink, 09; Aubert, 09

Выведение

- Через почки - чаще всего
- Через печень - выведение с желчью
- Через легкие - с выдыхаемым воздухом
- Через кожу - с секретами потовых и сальных желез
- через слюну
- с молоком

Различается ли скорость выведения у разных людей?

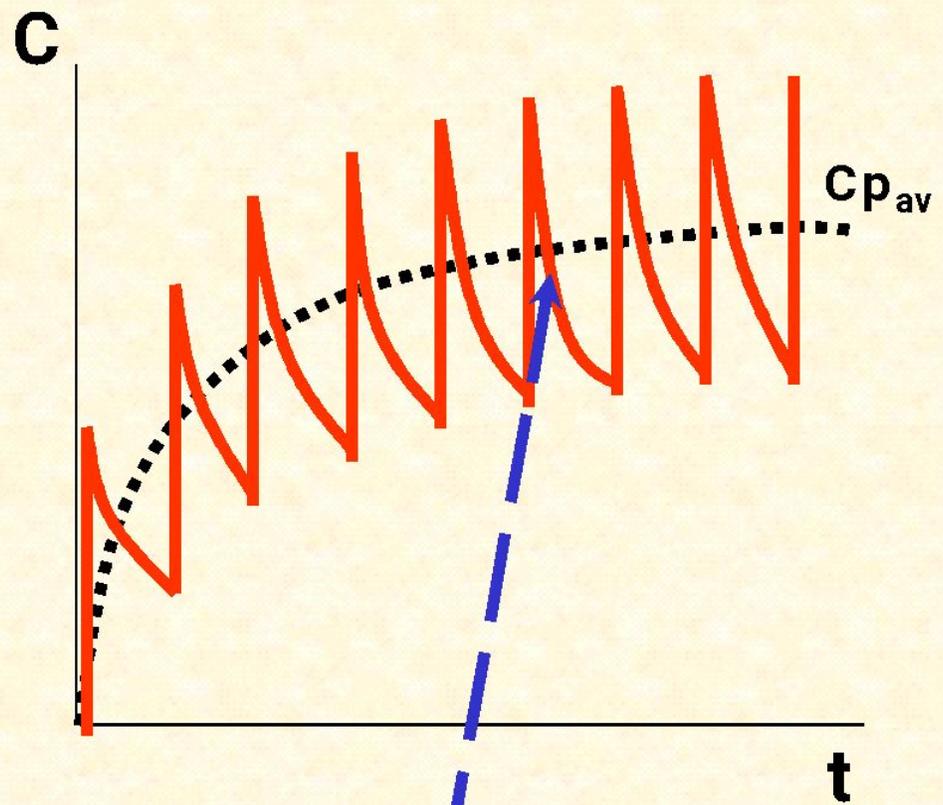
- Снижение функции почек замедляет выведение большинства лекарств
- Снижение функции печени замедляет выведение определенных лекарств
- **ВСЕГДА** нужно подбирать дозу лекарства в соответствии с функцией выделительных органов

Взаимодействия на уровне почечного выведения

- Не часты
- В случае пассивной фильтрации - выведение не лимитировано
- В случае канальцевой секреции возможен конкурентный антагонизм (фуросемид + салицилаты)

Период полувыведения ($T_{1/2}$)

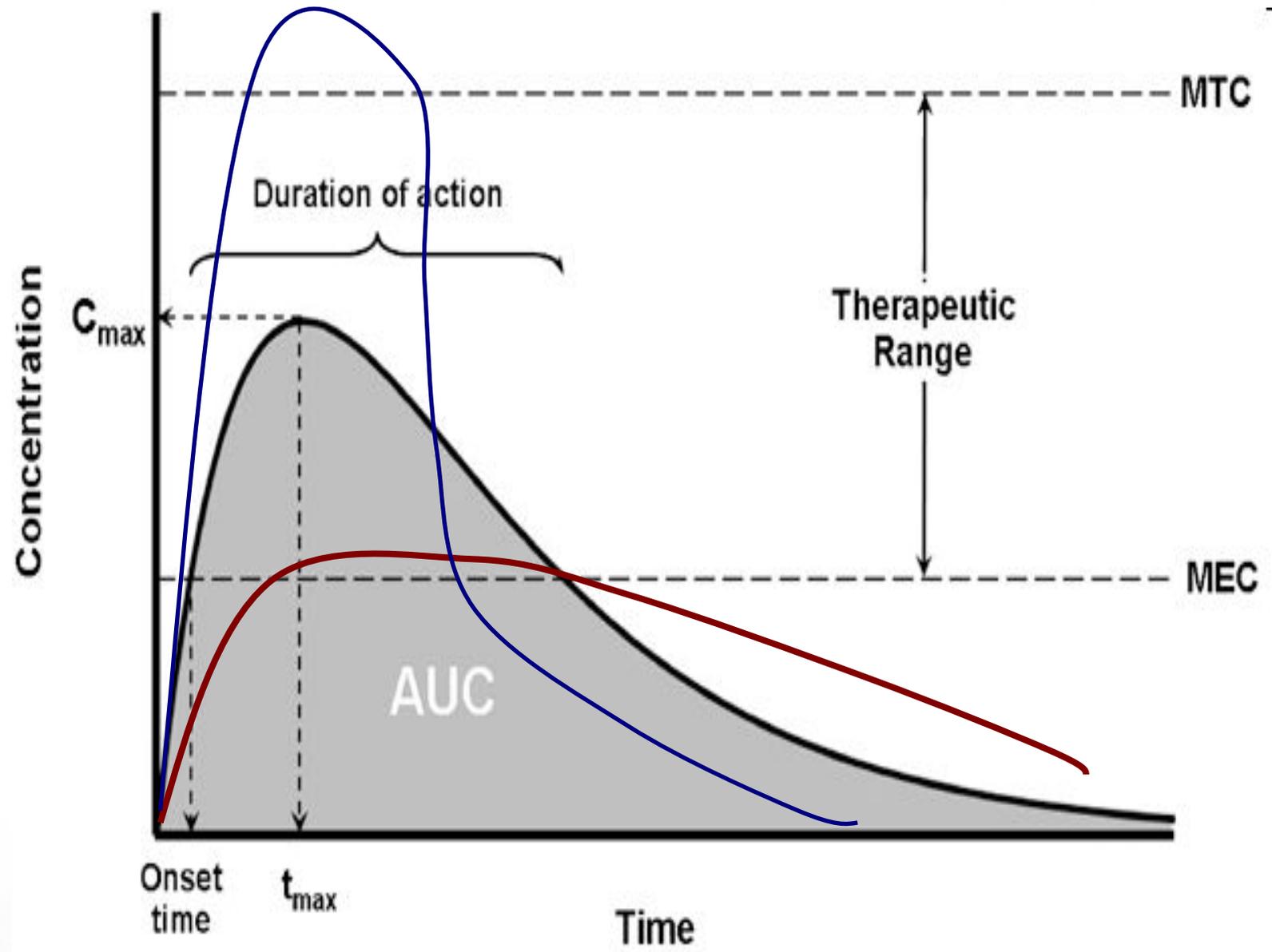
- Время, в течение которого содержание препарата в плазме крови уменьшается в 2 раза



5 периодов полувыведения

Через 5 периодов полувыведения

1. Разворачивается стабильный терапевтический эффект
2. Лекарство полностью выводится после прекращения его приема



Лекарства с узким терапевтическим интервалом

- Дигоксин
- Эуфиллин
- Гентамицин/амикацин
- Ванкомицин
- ...

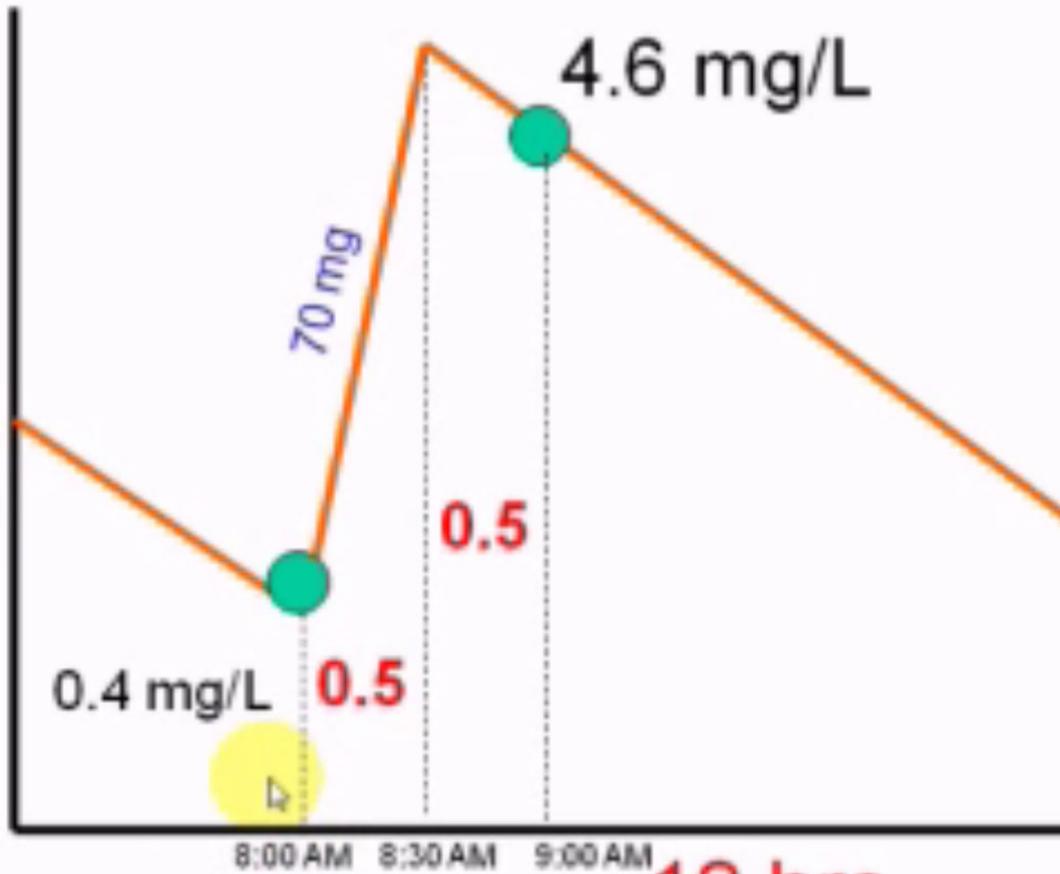
Проблемы:

- Токсические эффекты развиваются при незначительных изменениях фармакокинетики
- Фармакокинетика вариабельна и непредсказуема

**Необходим
ТЛМ**

Что такое терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ)?

Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) = Практика определения концентрации лекарства, или нескольких лекарств (и метаболитов) в плазме или сыворотке с целью служить основой подбора доз, необходимого вследствие меж-индивидуальных фармакокинетических различий.



На основе знаний фармакокинетики, целевой концентрации при данном заболевании, лекарственных взаимодействий, КФ рассчитает индивидуальный дозовый режим

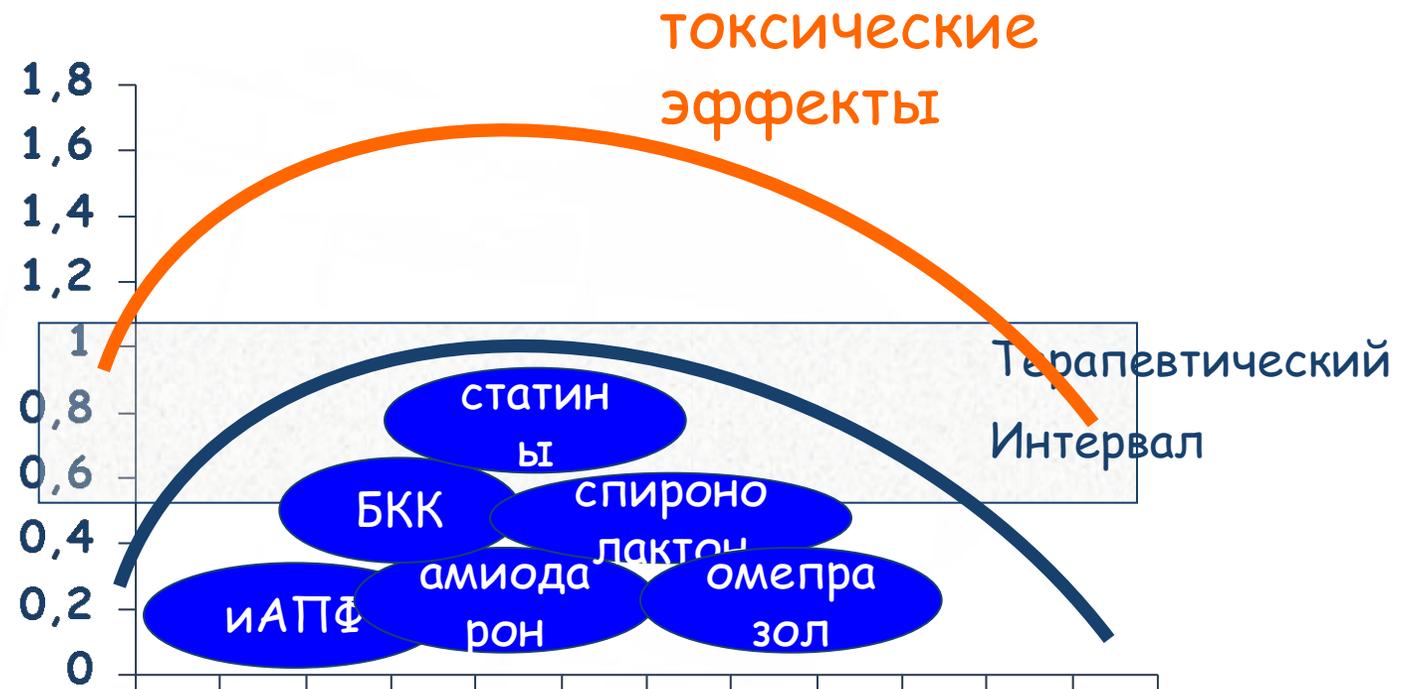
$$C_{max} = \frac{Dose_{inf}}{V_d \times k_d} \times \frac{(1 - e^{-k_d \tau}) (1 - e^{-n k_d \tau})}{(1 - e^{-k_d \tau})}$$

$$= \frac{80}{12.5 \times 0.200} \times \frac{(1 - e^{-0.200 \times 0.5}) (1 - e^{-1 \times 0.200 \times 8.0})}{(1 - e^{-0.200 \times 0.5})}$$

$$= \frac{64.0}{0.095} \times 0.8$$

= 6.1 mg/L

Дигоксин – ЛС с узким терапевтическим интервалом



Tamargo et al ,2006

Фармакодинамические взаимодействия

Взаимодействия, о которых в первую очередь должен думать клиницист!

Усиление терапевтического эффекта

Диуретик

иАПФ

Бета-блокатор

Блокатор
кальциевых
каналов



Снижение
АД при
гипертонии

Суммация (усиление) побочных эффектов



Уменьшение терапевтического эффекта



Kurth (Circulation) 2003;
MacDonald (Lancet) 2003

NOTA BENE!

- При назначении терапии - настроиться на фармакологическое мышление!
- Внимательное изучение имеющейся информации в аннотации к препарату и данных научной литературы
- Контроль функций и систем организма в динамике
- Наблюдение за выраженностью эффекта

NOTA BENE!

- Проконсультируйтесь с клиническим фармакологом, если
- Необходима справка о наличии научных подтверждений подозреваемого взаимодействия
- Вы подозреваете вероятность незнакомых Вам взаимодействий
- Необходимо фармакогенетическое тестирование
- Вы назначаете лекарство с узким ТИ, и необходим ТЛМ
- Вы заподозрили, что ухудшение состояния пациента связано с лекарственной терапией (вероятность побочного эффекта или отсутствия эффекта требует обязательной регистрации и коррекции лечения!)

Компоненты индивидуального подбора фармакотерапии

