

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
дополнительного профессионального образования  
**Российская медицинская академия непрерывного профессионального  
образования**  
(ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)



# **УЧЕБНЫЙ МОДУЛЬ 1**

## **ОБЩИЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**

**К ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПРОГРАММЕ  
ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ «КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ  
АСПЕКТЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ  
COVID-19»**


Утвержден на УМС от 27.03.2020 протокол № 4



# СТРУКТУРА УЧЕБНОГО СОДЕРЖАНИЯ

- 1.1. Основы организации клинической фармакологии в Российской Федерации
- 1.2. Клиническая фармакокинетика лекарственных средств
- 1.3. Фармакодинамика лекарственных средств
- 1.4. Основы рационального комбинирования лекарств и прогнозирования клинически значимых межлекарственных взаимодействий
- 1.5. Нежелательные лекарственные реакции: профилактика, диагностика, коррекция, мониторинг
- 1.6. Фармакоэкономика
- 1.7. Фармакоэпидемиология
- 1.8. Лекарственный формуляр
- 1.9. Источники информации о лекарственных препаратах: принципы использования

Темы для самостоятельной работы  
Контрольные вопросы  
Рекомендуемая литература



# **1.1. Основы организации клинической фармакологии в Российской Федерации**

- Клиническая фармакология - это дисциплина изучающая все аспекты взаимодействия между лекарством и человеком.
- Цель клинической фармакологии - улучшение качества ведения пациентов путем обеспечения максимально эффективного и безопасного применения лекарств как у отдельного пациента, так и у групп пациентов



# Разделы клинической фармакологии



# Основы организации клинической фармакологии в Российской Федерации

Медицинская помощь по профилю "клиническая фармакология", направленная на повышение эффективности и безопасности лекарственной терапии оказывается:

- непосредственно врачом - клиническим фармакологом в форме первичной и повторных консультаций
- на основе его взаимодействия с врачами иных специальностей медицинской организации в форме участия во врачебной комиссии или в форме проведения организационно-методических и обучающих мероприятий
- стационарно (в том числе дневной стационар), амбулаторно

Требование по коечному фонду:

- МО на 500 и более коек - отделение клинической фармакологии
- МО менее 500 коек – кабинет клинического фармаколога

# Функции службы клинической фармакологии в медицинских организациях

- консультативное сопровождение фармакотерапии в медицинской организации;
- создание и внедрение формулярной системы медицинской организации;
- внедрение стандартов медицинской помощи в части лекарственной терапии;
- мониторинг неблагоприятных побочных действий лекарственных препаратов, в том числе серьезных и непредвиденных нежелательных реакций, связанных с применением лекарственных препаратов;
- участие в микробиологическом мониторинге;
- организация и проведение клинико-экономического анализа применения лекарственных препаратов в целях рационального использования выделяемых финансовых средств;
- анализ рациональности объемов потребления лекарственных препаратов в соответствии с профилем медицинской организации;
- определение ассортимента и объема закупок лекарственных препаратов медицинской организации в соответствии с утвержденными стандартами медицинской помощи и перечнями лекарственных препаратов;
- участие в работе врачебной комиссии;
- организации регулярного информирования врачей по проблемам рационального применения лекарственных препаратов;
- ведение учетной и отчетной документации, предоставление отчетов о деятельности в установленном порядке, сбор данных для регистров, ведение которых предусмотрено законодательством.

# Документы, регламентирующие деятельность службы клинической фармакологии в Российской Федерации:

- Приказ Министерство здравоохранения РФ о введении специальности «Клиническая фармакология» от 05.05.1997 № 131
- Приказ Министерство здравоохранения РФ о совершенствовании деятельности врачей - клинических фармакологов N 494 от 22.10.2003
- Порядок оказания медицинской помощи по профилю «Клиническая фармакология» согласно Приказу Минздрава России от 2 ноября 2012 г. № 575н
- Профессиональный стандарт врача клинического фармаколога



# ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ

## Врач-клинический фармаколог

Содержание	Регистрационный номер
I. Общие сведения.....	
II. Описание трудовых функций, входящих в профессиональный стандарт (функциональная карта вида профессиональной деятельности).....	
III. Характеристика обобщенных трудовых функций.....	
3.1. Обобщенная трудовая функция «Оказание медицинской помощи пациентам по профилю «клиническая фармакология»».....	
IV. Сведения об организациях – разработчиках профессионального стандарта.....	21

### I. Общие сведения

Врачебная практика в области клинической фармакологии

(наименование вида профессиональной деятельности)

Код

Основная цель вида профессиональной деятельности:

Оказание медицинской помощи пациентам с различными заболеваниями, а также женщинам в период беременности, во время и в послеродовой период, по профилю «клиническая фармакология»

Группа занятий:

2212

Врачи-специалисты

(код ОКЗ<sup>1</sup>)

(наименование)

Отнесение к видам экономической деятельности:

86.1

Деятельность больничных организаций

86.22

Специальная врачебная практика

(код ОКВЭД<sup>2</sup>)

(наименование вида экономической деятельности)

Часть обсуждаемых ранее  
трудовых функций  
перешло в «разряд»  
трудовых действий.

Итого их 8!

## II. Описание трудовых функций, входящих в профессиональный стандарт (функциональная карта вида профессиональной деятельности)

Обобщенные трудовые функции			Трудовые функции		
код	наименование	уровень квалификации	Наименование	код	уровень (подуровень) квалификации
А	Оказание медицинской помощи пациентам по профилю «клиническая фармакология»	8	Консультирование врачей-специалистов и (или) пациентов по вопросам выбора и применения лекарственных препаратов	А/01.8	8
			Мониторинг антибиотикорезистентности в медицинской организации (структурном подразделении)	А/02.8	8
			Персонализированный выбор и применение лекарственных препаратов на основании результатов фармакогенетического тестирования и (или) терапевтического лекарственного мониторинга	А/03.8	8
			Проведение фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализов в медицинской организации (структурном подразделении)	А/04.8	8
			Участие в лекарственном обеспечении медицинской организации, в том числе в организации работы врачебной комиссии при разработке, изменении перечня рекомендованных для применения в медицинской организации лекарственных препаратов	А/05.8	8
			Проведение и контроль эффективности мероприятий по профилактике и формированию здорового образа жизни, санитарно-гигиеническому просвещению населения	А/06.8	8
			Проведение анализа медико-статистической информации, ведение медицинской документации, организация деятельности находящегося в распоряжении медицинского персонала	А/07.8	8
			Оказание медицинской помощи в экстренной форме	А/08.8	8


# Правовые основы обращения применения лекарственных средств в России

- Федеральный закон РФ от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 27.12.2019, с изм. от 13.01.2020) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»
- Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 26.03.2020) «Об обращении лекарственных средств»
- Приказ Министерство здравоохранения РФ от 14 января 2019 г. №4н "Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения"
- Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора»
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 мая 2017 г. N 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи»

# Чем регламентируется фармакотерапия в клинической практике?

- инструкцией по применению конкретного ЛС
- стандартами медицинской помощи / технологическими картами / протоколами ведения больных / порядками оказания медицинской помощи
- международными и национальными клиническими рекомендациями медицинских профессиональных ассоциаций по диагностике и лечению заболеваний (в англоязычной литературе они обозначаются как guidelines)
- экспертными документами (NICE)
- перечнем жизненно-важных ЛС (ВОЗ, МЗ и т.д.)

# Рубрикатор клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации

 **Рубрикатор**  
клинических рекомендаций

В рубрикаторе ведутся технические работы. Возможно неверное отображение КР. Приносим свои извинения за неудобства!


[О Рубрикаторе](#) [Обратная связь](#) [Вход](#)

[Главная](#) [Клинические рекомендации](#) [Методические руководства](#) [Алгоритмы действий врача](#) [О разработке клинических рекомендаций](#) [Справочники](#)

Введите заболевания или код по МКБ  [Расширенный поиск](#)

Клинические рекомендации

[Главная](#) / [Клинические рекомендации](#)

ID	Наименование	Разработчик	Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ 
КР 504	Опухоли невыявленной первичной локализации	Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России" · Региональная общественная организация "Общество Специалистов Поддерживающей Терапии в Онкологии" · Общероссийская общественная организация "Российское общество клинической онкологии"	<input checked="" type="checkbox"/>
КР 532	Саркомы костей	Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России" · Автономная некоммерческая организация "Восточно-Европейская группа по изучению сарком" · Общероссийская общественная организация "Российское общество клинической онкологии"	<input checked="" type="checkbox"/>
КР 496	Острые лимфобластные лейкозы	Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России" · Некоммерческое партнерство	<input checked="" type="checkbox"/>

<http://cr.rosminzdrav.ru/#!/rubricator/adults>



Клинические рекомендации [Простой | Расширенный | Профессиональный] [Поиск]

**Оглавление**

- Содержание
- 1. Методология
- 2. Определение
- 3. Код по МКБ-10
- 4. Профилактика
- 5. Скрининг
- 6. Классификация
- 7. Диагностика
- 8. Дифференциальный диагноз
- 9. Лечение АР
- 10. Прогноз
- 11. Чего нельзя делать
- 12. Показания к консультации других специалистов, когда нужен консилиум
- 13. Дальнейшее ведение

**Российская ассоциация аллергологов и  
клинических иммунологов**

Утверждено  
Президиумом РААКИ  
23 декабря 2013 г.

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО  
ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО  
РИНИТА**

Москва  
2013 г.

# Справочники лекарственных средств

- коммерческие справочники
- справочники-монографии
- справочники общественных организаций
- **Официальные:** инструкции по медицинскому применению ЛС Государственного реестра лекарственных средств. Доступны:

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



# Структура инструкции по медицинскому применению лекарственных средств

- фармакологическое действие
- фармакокинетика
- показания к применению
- противопоказания
- применение с осторожностью
- режим дозирования
- побочное действие
- передозировка
- взаимодействие
- особые указания

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



# Назначение препаратов с предполагаемой этиотропной эффективностью off-label

**Off-label** - назначение ЛС по показаниям, в дозировке или в популяции не указанной в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

Применение off-label непроверенного или экспериментального лечения осуществляется на основании:

- Федерального закона от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации"
- Федерального закона от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств",
- Национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р ИСО 14155-2014 "Надлежащая клиническая практика»
- Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 г. N 200н "Об утверждении правил надлежащей клинической практики" (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 23 августа 2016 г., регистрационный N 43357),
- Этическим нормам, рекомендованным ВОЗ и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) об этических принципах проведения исследований с участием человека в качестве субъекта, декларированных на 64-ой Генеральной ассамблее ВМА, Форталеза, Бразилия, 2013 г.


# Законодательные основы назначения препаратов off-label в Российской Федерации

**Федеральный закон РФ от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 27.12.2019, с изм. от 13.01.2020) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»**

- Назначение и применение лекарственных препаратов, медицинских изделий и специализированных продуктов лечебного питания, не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи или не предусмотренных соответствующей клинической рекомендацией, допускаются в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии.

# Характеристика лекарственных препаратов для лечения covid-19

Препарат	Статус	Механизм действия	Дозирование	Основное побочное действие
аторвастатин	off-label	кардиопротективное; иммуномодулирующее	40-80 мг перорально 1 раз в день	
правастатин	off-label	кардиопротективное; иммуномодулирующее	80 мг перорально 1 раз в день	
ремдесивир	Исследуемый	ингибитор РНК полимеразы	200 мг в/в 1 раз в день, затем 100 мг в/в 1 раз в день до 10 дней	Тошнота, рвота, повышение АЛТ
гидроксихлорохин (Плаквенил)	off-label	множественное действие: блокирует рецепторы АПФ2, увеличивают pH эндосом и лизосом, способствуя их протективному действию	400 мг 2 раза в день в течение 2 дней, затем по 200 мг 2 раза в день в течение 5 дней	Удлинение интервала QT
лопинавир/ритонавир (Калетра)	off-label	ингибитор 3CLpro	400/100 мг 2 раза в день до 10 дней	Удлинение интервала QT, повышение АЛТ
интерферон бета-1b (Бетасерон)	off-label	иммуномодулирующее, повышение врожденного и адаптивного вирусного иммунитета	Дозирование при прогрессировании COVID-19 в настоящее время не определено	Депрессия, местные реакции, гриппоподобный синдром
тоцилизумаб (Актемра)	off-label	Моноклональное антитело к рецептору IL6, лечение синдрома высвобождения цитокинов	Дозирование COVID-19 в настоящее время не определено	повышение АЛТ



## **1.2. Клиническая фармакокинетика лекарственных средств**

# Зачем нужна врачу информация о фармакокинетике лекарственных средств?



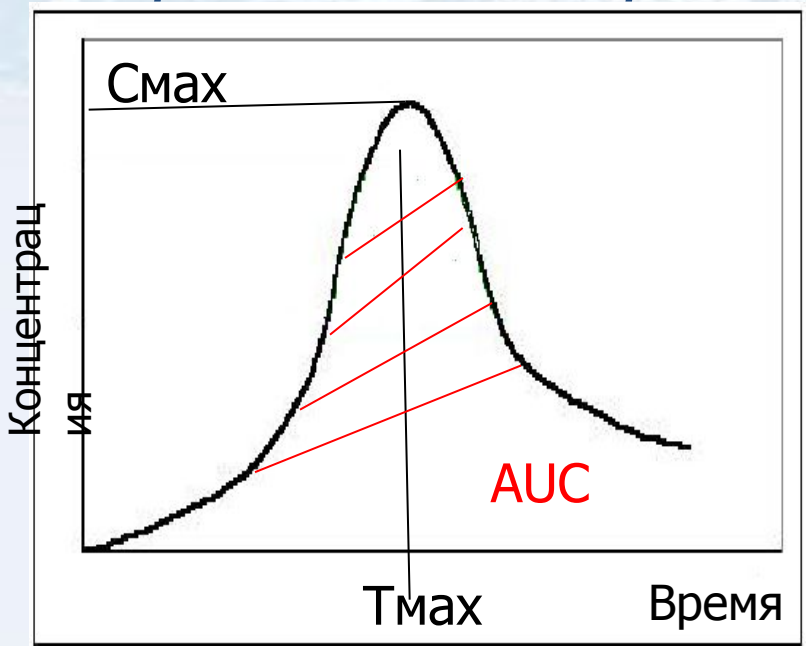
- Фармакокинетика позволяет понять, что организм «делает» с ЛС: как он всасывает, распределяет, метаболизирует и выводит ЛС.
- «Отражением» фармакокинетики ЛС является его концентрация в плазме крови, которая, чаще всего, напрямую связана с концентрацией ЛС в области «молекул-мишеней».
- Фармакокинетические параметры могут быть использованы для обеспечения максимально эффективного выбора ЛС, для индивидуализации и безопасного лечения.

# Интерпретация фармакокинетических параметров и характеристик из раздела «Фармакокинетика» инструкции

- Основные фармакокинетические процессы: всасывание, распределение, биотрансформация, выведение
- Полнота всасывания и влияние пищи
- Биодоступность
- Время наступления максимальной концентрации
- Связь с белками крови
- Объем распределения
- Период полувыведения

# Основные фармакокинетические параметры

Фармакокинетическая кривая- зависимость концентрации ЛС от времени



**Cmax** – максимальная концентрация

**Tmax** – время достижения  
максимальной концентрации

**AUC** – площадь под фармакокине-  
тической кривой

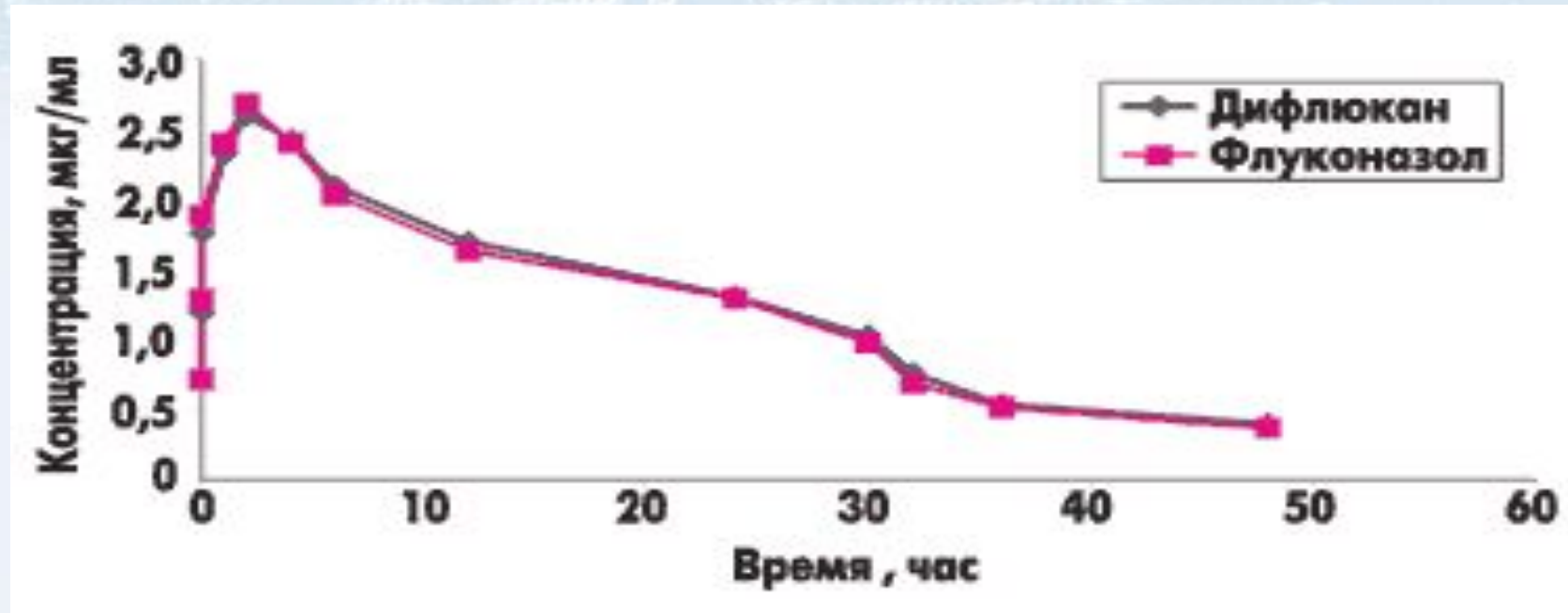
**T1/2** – период полувыведения

**Cl** – клиренс

**Vd** – объем распределения

Фармакокинетические параметры, описывающие изменения концентрации ЛС в плазме крови, могут быть использованы для индивидуализации выбора ЛС и их режимов дозирования, для обеспечения максимально эффективного и безопасного лечения

# Что такое биоэквивалентность?



Пример: фармакокинетические кривые генерического флуконазола и оригинального (Дифлюкана): ЛП биоэквивалентны



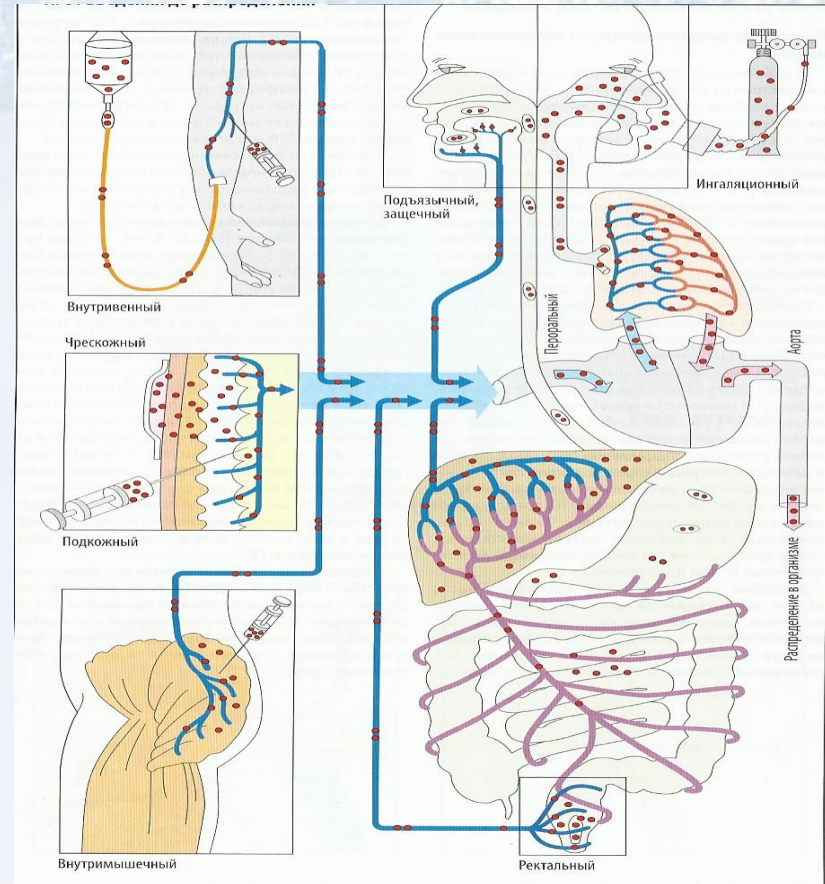
# Пути введения препаратов

1. Парентеральные или внутрисосудистые – непосредственное введение в системный кровоток:

- Внутривенный
- Внутриаартериальный

2. Преодолевающие тканевой барьер:

- Пероральные (пероральный, сублингвальный, буккальный)
- Ингаляционный
- Инъекционный-внесосудистый (подкожный, внутримышечный, внутрикожный)
- Через естественные отверстия (назальный, ректальный, влагалищный)

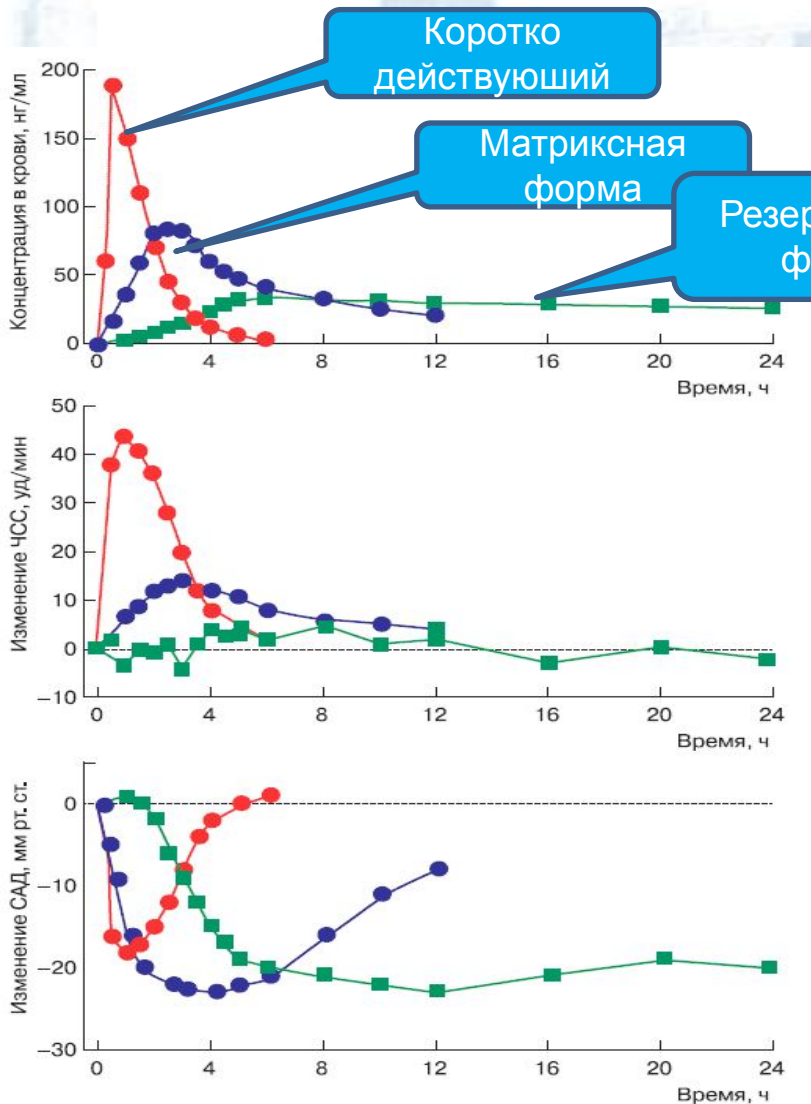


# **Всасывание (абсорбция) - это процесс поступления ЛС из места введения в системный кровоток**

## **Факторы, влияющие на абсорбцию:**

- Лекарственные формы для приема внутрь
- Механизм всасывания
- Различная региональная *pH* пищеварительного тракта;
- Процесс эвакуации содержимого из желудка в кишечник, или желудочное опорожнение, кишечная подвижность
- Первичное прохождение:
  - Печёночные метаболические ферменты (цитохром Р450)
  - Желудочно-кишечная микрофлора;
  - Кишечные метаболические ферменты (цитохром Р450);
  - Гликопротеин-Р
- Пища;
- Заболевания;
- Другие факторы.

# Особенности фармакокинетики «пероральных» ЛП с модифицированным высвобождением и принципы их выбора



Представлены кривые, соответствующие короткодействующему препарату нифедипина, нифедипина в матриксной форме, нифедипина в резервуарной форме (по Croom K.F., Wellington K. 2006)

**Механизм всасывания – способность ЛС проникать через биологические мембраны.**

Определяется их растворимостью в липидах и ионизацией

**3 типа мембран:**

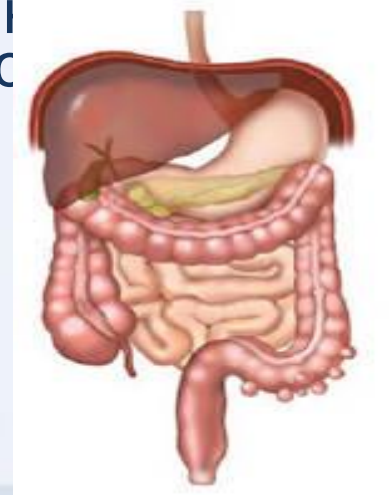
1. содержащие липиды между слоями белка

2. имеющие активный транспортный механизм

3. мембраны с порами

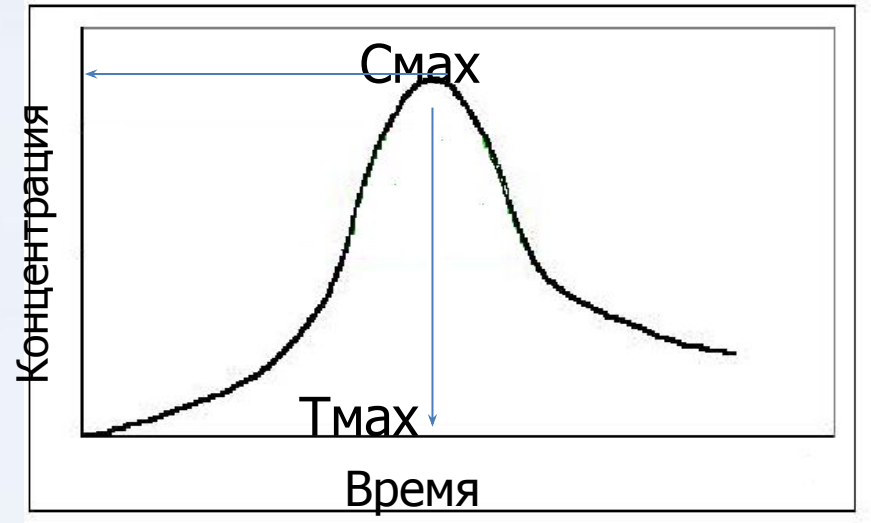
# Определения:

- **Биодоступность** – доля ЛС (в процентах), достигшего системного кровотока при внесосудистом пути введения.
  - Зависит от всасываемости и пресистемного метаболизма в печени
  - **Пресистемный метаболизм** – это биотрансформация веществ при первичном прохождении через печень в процессе всасывания
  - Например, у верапамила абсорбция 95%, а биодоступность 10-20%
- (Разовая доза при пероральном пути введения 40-80 мг, при в/в – 5-10 мг)



# Максимальная концентрация

- Время наступления максимальной концентрации ( $T_{max}$ ) имеет большое клиническое значение для ЛС с быстрым развитием фармакологических эффектов



# Связывание лекарственных веществ с белками плазмы и крови

Только свободная форма лекарственного препарата проходит через мембраны.

Лекарственные средства с невысокой степенью связи с белками плазмы ( $< 50\%$ ) быстро распределяются в организме и очень скоро дают терапевтический эффект и быстро выводятся.

Лекарственные средства с высокой степенью связи с белками плазмы ( $> 90\%$ ) медленно распределяются, терапевтический эффект их не быстрый и они медленно выводятся.

# Связь с белками плазмы

- Связывание с белками плазмы имеет большое значение, т.к. именно концентрация свободного лекарственного вещества определяет интенсивность действия!
- *Например*, общая концентрация 100 нг/мл,
  - при связывании с белком на 10 % - **эффективная** концентрация 90 нг/мл,
  - при связывании с белком на 99 % - **эффективная** концентрация 1 нг/мл
- В случае высокой степени связи ЛС с белками плазмы при наличии гипоальбуминемии следует начинать лечение с минимальных доз!



# Варфарин (кумарин)

- Доза: 10 мг.
- Биодоступность ~ 100%
- Связь с белками плазмы – 99%:
- 9,9 мг – связан. / 0,1 мг – свобод.

Связь с белками плазмы уменьшилась всего на 1%

(=98%):

- 9,8 мг – связан. / 0,2 мг – свобод.

Масса свободного варфарина в организме увеличилась в 2 раза!

# Определение степени тяжести цирроза печени по Чайлду-Пью

<b>показатель</b>	<b>1 балл</b>	<b>2 балла</b>	<b>3 балла</b>
энцефалопатия	0	I - II	III - IV
Асцит	нет	Мягкий, легко поддается лечению	Напряженный, плохо поддается лечению
Концентрация билирубина сыворотки крови, мкмоль/л (мг%)	Менее 34 (<2,0)	34-51 (2,0-3,0)	Более 51 (>3,0)
Уровень альбумина сыворотки крови, г	Более 35	28-35	Менее 28
Протромбиновое время (с), или индекс (%)	1-3 (>60)	4-6 (40-60)	Более 6 (<40)

# Коррекция доз для ЛС с высоким пресистемным метаболизмом при заболеваниях печени.

- По степени нарушения функции печени: при компенсированном (субкомпенсированном) циррозе (7-9 баллов по шкале Чайдла-Пью) снизить дозу на 25%, при декомпенсированном (10-15 баллов) - на 75%
- По оценке белковосинтетической функции печени: при концентрации альбумина менее 30 г/л- на 50%

## Vd –объем распределения.

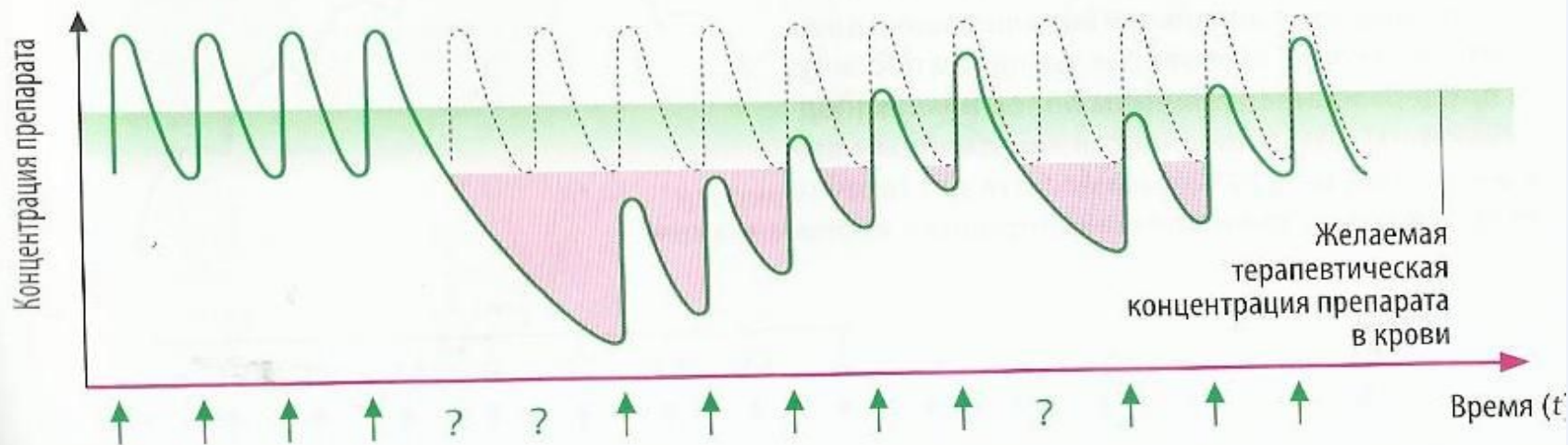
- Vd – это гипотетический объем жидкости, необходимой для равномерного распределения всего количества введенного ЛС в концентрации, аналогичной концентрации в плазме крови.
- Если вещество в основном циркулирует в крови Vd – низкие величины.
- Липофильные соединения легко проникают через тканевые барьеры и имеют широкое распределение
- Данный параметр важен для рационального дозирования лекарственных веществ, а так же для определения константы элиминации ( $K_{elim.}$ ) и периода полужизни вещества ( $T_{1/2}$ )

# Период полувыведения

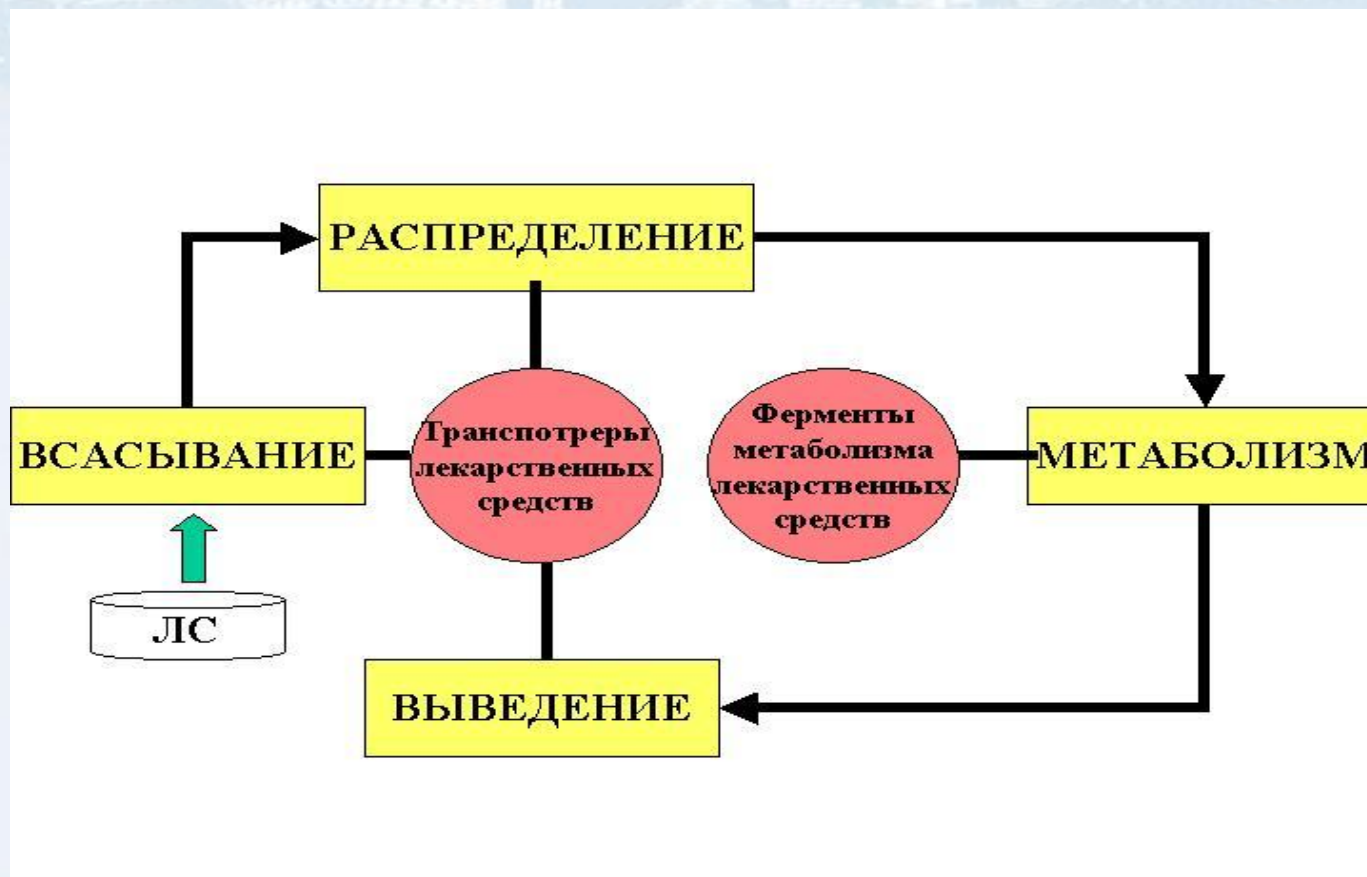
- Период полувыведения – время, необходимое для снижения концентрации ЛС в плазме крови на 50% ( $T_{1/2}$ )
- С помощью  $T_{1/2}$  можно предсказать кратность применения ЛС.
- Если ЛС метаболизируется до активных метаболитов или является пролекарством, то кратность применения может зависеть от  $T_{1/2}$  активного метаболита.
- Как правило, при курсовом применении ЛС через 5 периодов полувыведения наступает равновесное состояние – равновесная концентрация  $C_{ss}$

# Важность приверженности к лечению

## В. Концентрация препарата в крови при нерегулярном приеме



# Участники системы элиминации ксенобиотиков



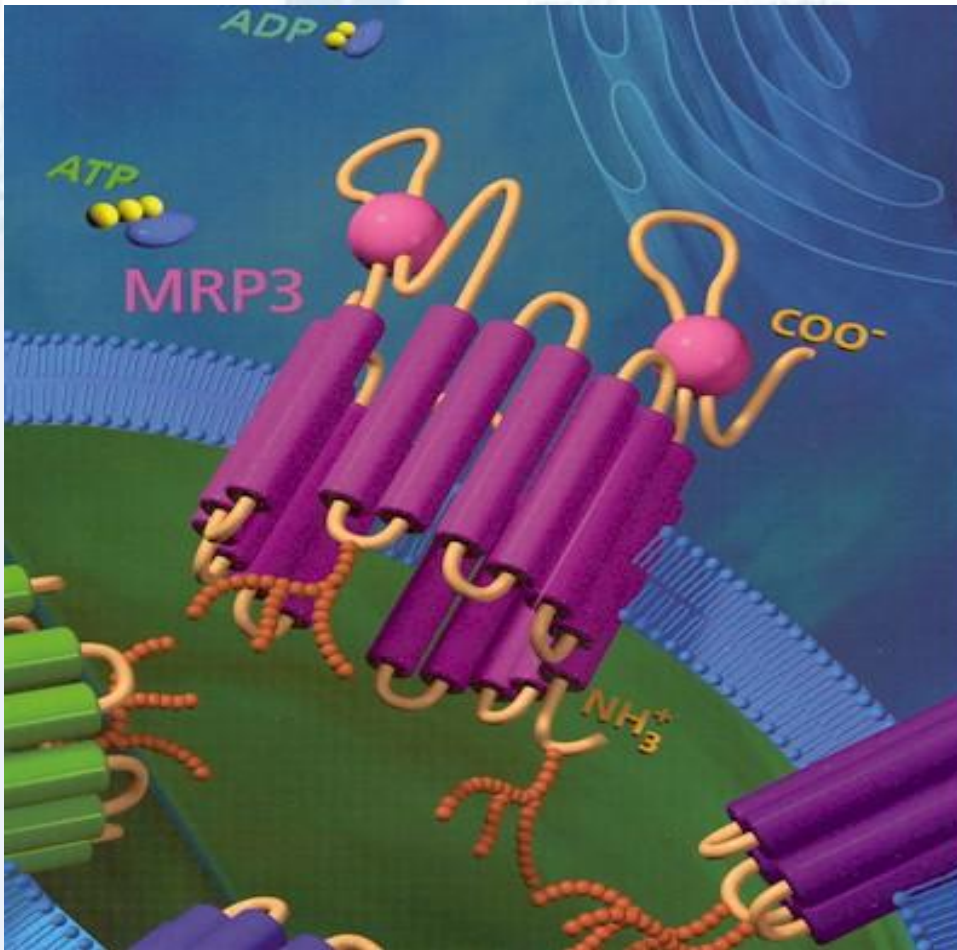
# Биотрансформация

Биотрансформация или метаболизм – комплекс физико-химических превращений ЛС, в процессе которых образуются полярные водорастворимые вещества (метаболиты) которые легче выводятся из организма.



# Фазы детоксикации или элиминации ксенобиотиков, в том числе ЛС

- О фаза** – препятствие всасывания ЛС в кишечнике осуществляемое гликопротеином-Р
- I фаза** – реакция I фазы биотрансформации – ЛС переходят в более **гидрофильные** соединения, осуществляемое изоферментами цитохрома Р-450
- II фаза** – синтетические реакции – соединение (конъюгация) ЛС и\или их метаболитов с эндогенными веществами с образованием **гидрофильных** конъюгатов
- III фаза** – активная секреция ЛС и\или их метаболитов в мочу или желчь, осуществляемое гликопротеином-Р, транспортерами органических анионов и катионов.



**Гликопротеин Р -  
белок, расположенный  
внутри  
цитоплазматических  
мембран клеток,  
осуществляет  
«выброс» (эффлюкс)  
ЛС из клеток.**

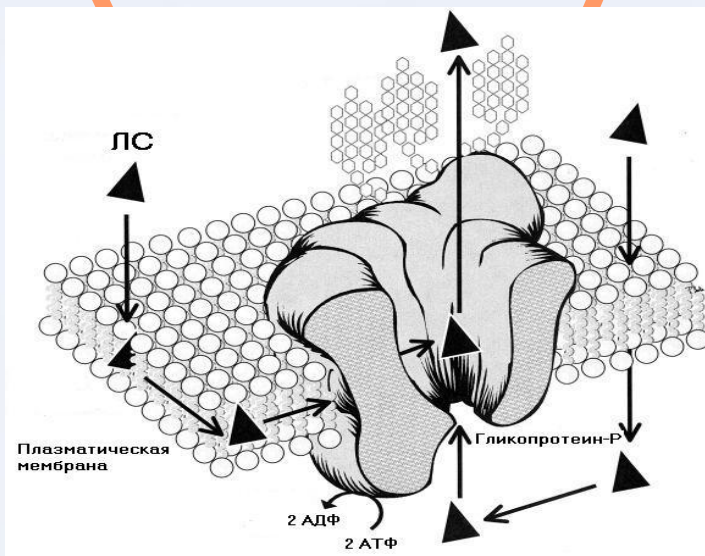
**Синонимы: Р-гр, MDR1,  
ABCB1**

# ЭНТЕРОЦИТЫ

«Выкачивание» ЛС в просвет кишечника-снижение биодоступности

# ЭНДОТЕЛИОЦИТЫ ГИСТО-ГЕМАТИЧЕСКИХ БАРЬЕРОВ

«Выкачивание» ЛС в просвет сосуда-предотвращение проникновения в ЦНС и через плаценту в плод



Активная секреция ЛС в первичную мочу

# ЭПИТЕЛИОЦИТЫ ПРОКСИМАЛЬНЫХ ПОЧЕЧНЫХ КАНАЛЬЦЕВ

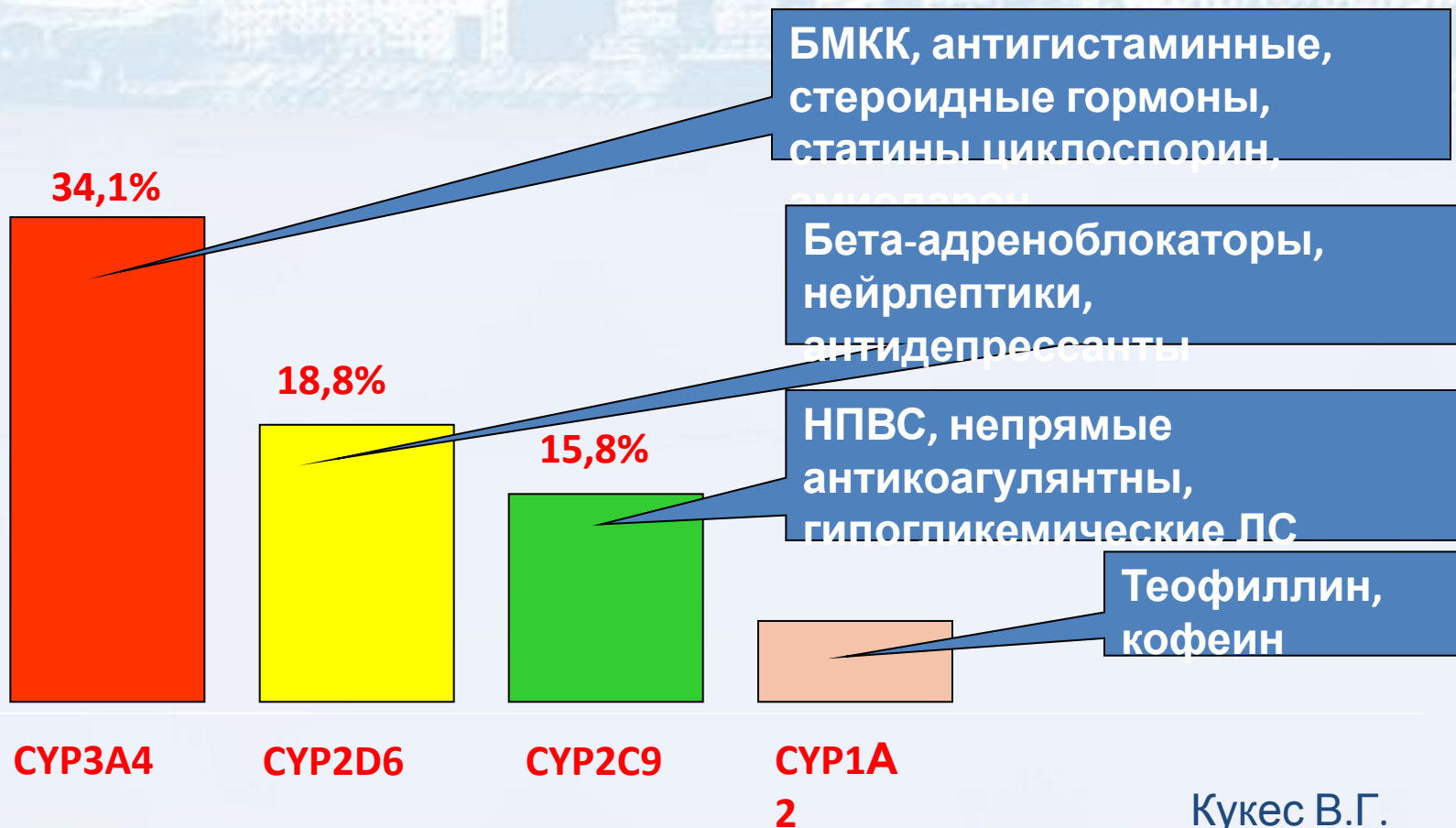
Активная секреция ЛС в желчь

# ГЕПАТОЦИТЫ

# Цитохром Р-450

- Основная часть реакций I фазы биотрансформации катализируется гемопротеинами, так называемыми **изоферментами цитохрома Р450 (СYP)**
- Основная часть изоферментов СYP расположена в печени и в стенке кишки, что объясняет, почему эти органы ответственны за метаболизм большинства ЛС

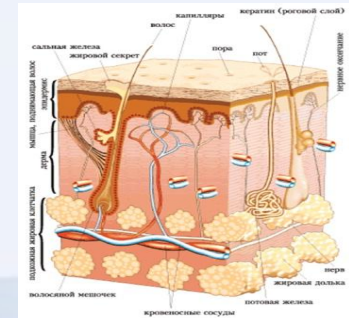
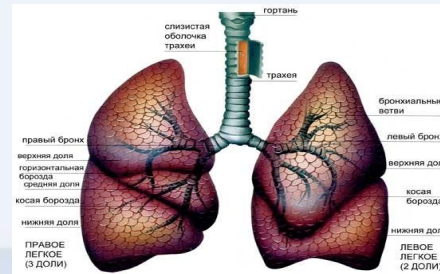
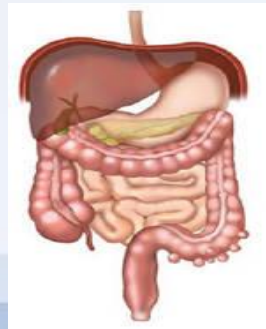
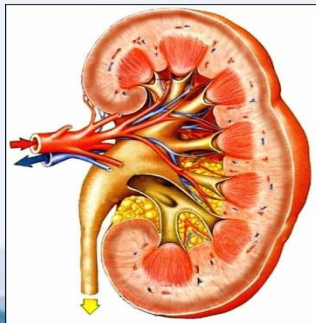
# Вклад различных изоферментов цитохрома Р-450 в метаболизм ЛС



Кукес В.Г.  
2004

# Выведение лекарственных средств из организма

- Процесс экскреции, наряду с метаболизмом и распределением в тканях, определяет продолжительность действия и скорость элиминации ЛС.
- Почки, гепатобилиарная система, лёгкие и кишечник — основные органы, участвующие в процессе выведения ЛС.



# Основные пути выведения лекарственных средств из организма

Пути выведения	Механизмы выведения	Лекарственные препараты
С мочой	Клубочковая фильтрация, активная канальцевая секреция	Большинство лекарственных средств в свободной форме
С желчью	Активный транспорт, пассивная диффузия, пиноцитоз	Дигитоксин, пенициллины, тетрациклины, стрептомицин, хинин
Через кишечник	Пассивная диффузия, жёлчная секреция без рециклирования	Доксициклин, ионизированные органические кислоты
Со слюной	Пассивная диффузия и активный транспорт	Пенициллины, сульфаниламиды, салицилаты, бензодиазепины, этанол
Через легкие	Пассивная диффузия	Средства для ингаляционного наркоза, йодиды, камфора, этанол, эфирные масла
С потом	Пассивная диффузия	Некоторые сульфаниламиды

# Выведение лекарственного средства

**Элиминация** – процесс удаления лекарственного средства из организма .

**Константа скорости элиминации ( $K_{el}$ )** – скорость исчезновения препарата из организма путем биотрансформации и выведения.

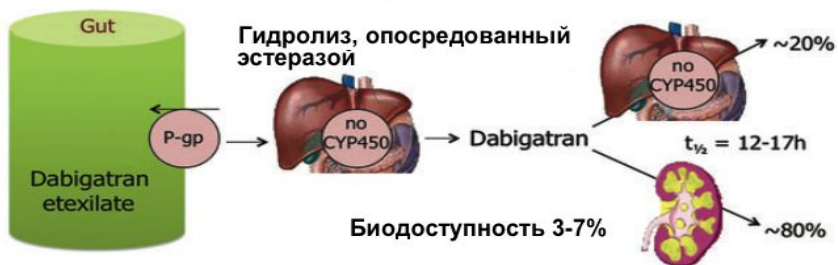
**Период полувыведения ( $T_{1/2}$ )** – время необходимое для уменьшения вдвое концентрации препарата в плазме.

**Общий клиренс лекарственного средства ( $Cl$ )** – объем плазмы крови очищаемого от лекарственного средства за единицу времени (мл/мин) – почки + печень.

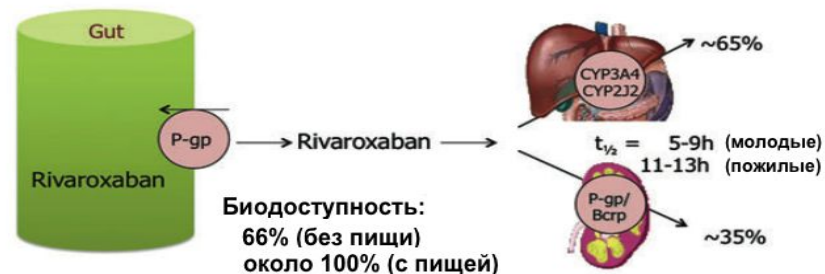


# Фармакокинетика ПОАК

## Дабигатран



## Ривароксабан



## Апиксабан



## Эдоксабан




# Изменение концентрации препарата в крови при ухудшении функции почек

Степень увеличения площади под кривой концентрация-время на разных стадиях ХБП



Ксабаны

ПИТ



## **1.3. Фармакодинамика лекарственных средств**

# Фармакодинамика -

раздел фармакологии изучающий совокупность эффектов лекарственных средств и механизмы их действия .



# Зачем нужна врачу информация о фармакодинамике лекарственных средств и как ее интерпретировать?

- Механизм действия («молекулы-мишени»), локализация действия, виды действия
- Основной (терапевтический эффект), побочные эффекты, неблагоприятные побочные реакции
- Выбор ЛС в рамках группы на основе знаний особенностей фармакодинамики
- Программа контроля за эффективностью при применении ЛС



# Задачи: исследуются следующие процессы

1. Выявление желаемого и побочного эффектов
2. Установление выраженности эффекта
  - а) минимальный
  - б) средний
  - в) максимальный
3. Время наступления эффекта
  - а) латентный
  - б) начало действия
  - в) максимальное действие (пик)
  - г) длительность действия (окончание)

# Задачи: исследуются следующие процессы

4. Установление дозы
  - а) пороговые
  - б) минимальные
  - в) средние
  - г) высшие
  - д) токсические
  - е) смертельные
5. Дозирование при повторности назначения
  - а) разовые
  - б) суточные
  - в) курсовые

# Задачи: исследуются следующие процессы

6. Динамика дозировок
  - а) ударные
  - б) поддерживающие
7. Характеристика дозирования
  - а) терапевтический индекс
  - б) терапевтическая широта
8. Влияние функционального состояния организма на характер и выраженность действия ЛС.
  - а) пол
  - б) возраст
  - в) стадия болезни
  - г) аллергологическая реактивность





# Параметры фармакодинамики

## 1. Механизм действия ЛС

- на специфические рецепторы
- на активность ферментов
- физико-химическое действие мембраны клеток
- прямое химическое взаимодействие

## 2. По виду действия

- высокоизбирательные
- низкоизбирательные

# Параметры фармакодинамики


3. Зависимость фармакотерапевтического эффекта от свойств ЛС и условий их применения
  - химическое строение, физико-химические и физические свойства ЛС
  - доза и концентрация
  - повторное применение ЛС
4. Факторы влияющие на характер и выраженность действия ЛС
  - связанные с физико-химическими свойствами ЛС
  - фармакокинетическими особенностями ЛС
  - особенностями функционального состояния организма

# Значение информации о фармакодинамике для понимания терапевтических эффектов и ЦПР

ЛС	Молекула-мишень	Локализация действия	Виды действия		
			Фармакодинамический эффект	Терапевтический эффект и показания к применению	Неблагоприятная побочная реакция
Б И С О П Р О Л О Л	Бета1-адренорецепторы	Кардиомиоциты	Отрицательный ино-, дромо-, хроно-, батмотропный. Снижение потребности миокарда в кислороде, гипотензивный	Антиангинальный – ИБС, Снижение ЧСС - ХСН, антиаритмический – тахиаритмии Гипотензивный - АГ	Брадикардия; Угнетение АВ-проводимости
	<b>В больших дозах !!!</b> - Бета2-адренорецепторы	Поджелудочная железа, скелетные мышцы, гладкая мускулатура периферических артерий, бронхов, матки	Снижение тонуса бронхов; гипергликемический эффект; снижение периферического кровообращения	Не используется	Бронхоспазм, нарушение углеводного обмена, нарушение периферического кровотока

Чем выше селективность  
(избирательность) ЛС, тем выше  
безопасность, но хуже  
эффективность.

Чем выше доза ЛС, тем меньше  
селективность и лучше  
эффективность.



**1.4. Основы рационального  
комбинирования лекарств и  
прогнозирования клинически значимых  
межлекарственных взаимодействий**



- От 6,2 до 6,7% назначенных рецептурных препаратов вступают в клинически значимые межлекарственные взаимодействия (МВ)
- В исследовании МВ четырех ЛС ( варфарин, дигоксин, циклоспорин, симвастатин) были обнаружены потенциальные МВ с этими препаратами у 1,3 - 2,7 млн взрослого застрахованного населения в США

## **Примеры клинического проявления МВ:**

желудочно-кишечное кровотечение, нарушение функции почек, дисбаланс электролитов, гипертония, гипотония, брадикардия, аритмия, повышение токсичности ЛС, снижение эффекта действия ЛС (3-4)

1.Solberg LI, Hurley JS, Roberts MH, et al. Measuring patient safety in ambulatory care: potential for identifying medical group drug-drug interaction rates using claims data. Am J Manag Care. 2004;10:753-759.

2.Lafata JE, Schultz L, Simpkins J, Chan KA, et al. Potential drug-drug interactions in the outpatient setting. Med Care. 2006;44:534-541.

3.Tulner LR, Frankfort SV, Gijzen GJ, van Campen JP, Koks CH, Beijnen JH. Drug-drug interactions in a geriatric outpatient cohort: prevalence and relevance. Drugs Aging. 2008;25:343-355.

4.Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. JAMA. 2003;289:1652-1658.

# Межлекарственное взаимодействие

- Клинически значимое изменение действия одного ЛС в результате его совместного применения с другим ЛС
- Межлекарственное взаимодействие может быть желательным или нежелательным



# Основные примеры взаимодействия лекарств

Лекарство

Лекарство

Лекарство

Лекарство

Лекарство

Лекарство

Лекарство  
показатели



Лекарство

Заболевание

Лекарственные травы

Алкоголь

Еда

Статус питания

Лабораторные





# Механизмы межлекарственного взаимодействия



# Фармакокинетические взаимодействия. Этап всасывания ЛС

Механизм	Пример
Замедление всасывания в ЖКТ	<i>Железо образует хелатный комплекс с ципрофлоксацином, замедляя его всасывание</i>
Изменение моторики кишечника	<i>Метоклопрамид усиливает моторику кишечника, тем самым способствуя снижению всасывания <i>дигоксина</i></i>
Изменение pH	<i>Ощелачивание ЖКТ при действии <i>омепразола</i> замедляет всасывание <i>кетоназола</i></i>
Изменение бактериальной флоры кишечника	<i>Сокращение количества бактерий в кишечнике из-за действия <i>антибиотиков</i> снижает уровень вырабатываемого витамина К, увеличивая антикоагулянтный эффект <i>варфарина</i></i>

1. Hansten PD, Horn JR. *The Top 100 Drug Interactions. A Guide to Patient Management*. 2008 Ed. Fowlerville, Mich: H&H Publications; 2008.

2. Hansten PD, Horn JR. *Drug Interactions Analysis and Management (DIAM)*. St. Louis, Mo: Wolters Kluwer Health; 2008.

3. Shukla UA, Pittman KA, Barbhaiya RH. Pharmacokinetic interactions of cefprozil with food, propantheline, metoclopramide, and probenecid in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 1992;32:725-731.

# Фармакокинетические взаимодействия.

Изменение активности гликопротеина-Р под действием ЛС ингибиторов или индукторов

**ЛС-ИНДУКТОР**

**Повышение активности гликопротеина-Р**

- Угнетение всасывания
- Усиление выведения
- Угнетение проникновения через барьеры

Снижение концентрации ЛС-субстрата гликопротеина-Р

Недостаточная эффективность ЛС-субстрата гликопротеина-Р

Субстраты гликопротеина-Р

**ЛС-ИНГИБИТОР**

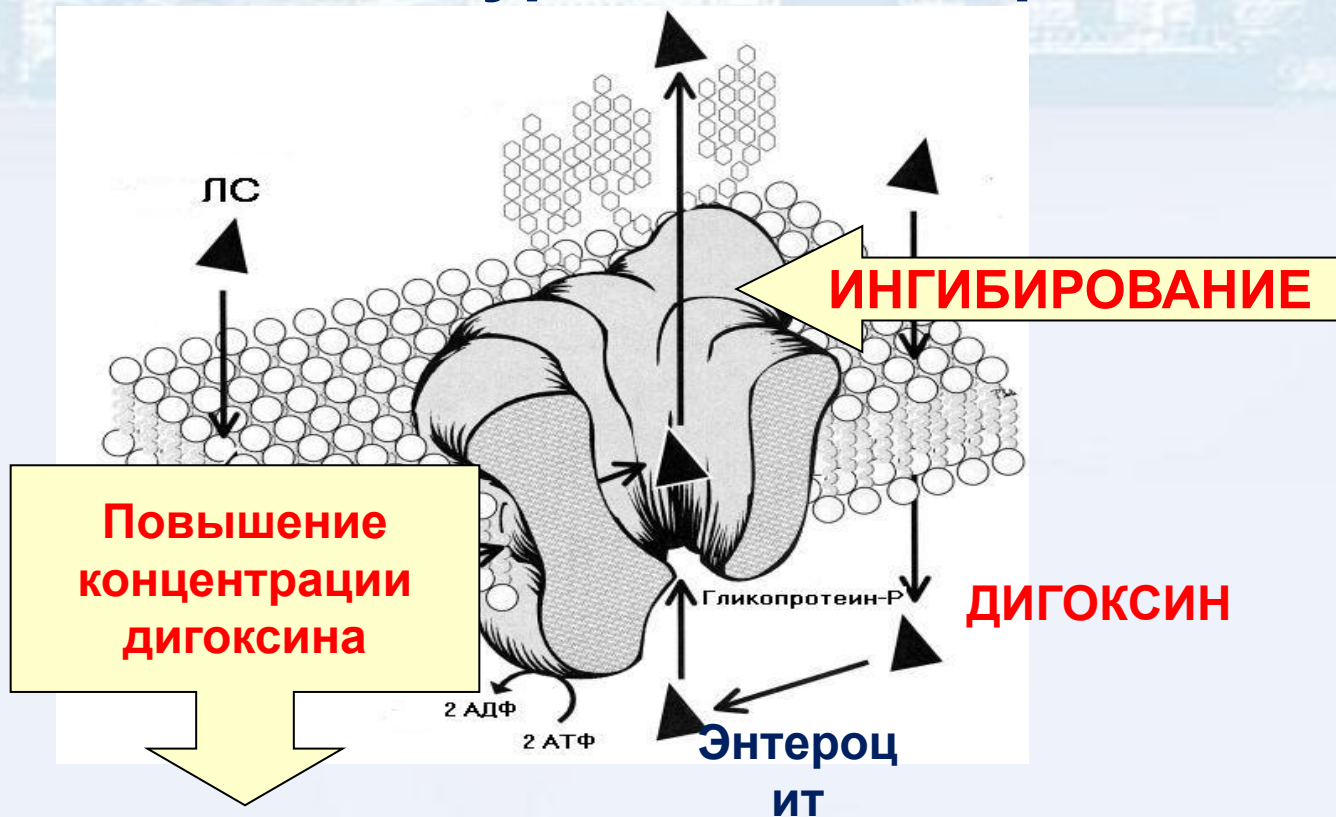
**Снижение активности гликопротеина-Р**

- Усиление всасывания
- Угнетение выведения
- Усиление проникновения через барьеры

Повышение концентрации ЛС-субстрата гликопротеина-Р

**НЛР**  
ЛС-субстрата гликопротеина-Р

# Механизм взаимодействия дигоксина с ЛС на уровне гликопротеина-P



**СПИРОНОЛАКТОН  
ХИНИДИН,  
ВЕРАПАМИЛ**

**Повышение  
концентрации  
дигоксина**

**Дигиталисная  
интоксикация**

# Фармакокинетические взаимодействия.

## P-гликопротеин

### Пример:

- *Дигоксин* - субстрат P-гликопротеина
- *Хинин* является ингибитором P-гликопротеина. Он ингибирует выведение *дигоксина* обратно в кишечник, поэтому увеличивает концентрацию *дигоксина* в сыворотке крови
- *Рифампицин* индуцирует P-гликопротеин, поэтому снижает содержание *дигоксина* в сыворотке крови
- В почках P-гликопротеин повышает клиренс веществ. *Хинидин* и *циклоспорин* ингибируют P-гликопротеин, поэтому клиренс *дигоксина* снижается
- В ЦНС P-гликопротеин препятствует прохождению некоторых ЛС через гематоэнцефалический барьер (в т.ч. *лоперамида*). Ингибитор P-гликопротеина обеспечивает большую проходимость *лоперамида* через гематоэнцефалический барьер

# Примеры Р-гликопротеин субстратов/индукторов/ингибиторов

Субстраты	Ингибиторы	Индукторы
Амитриптилин Аторвастатин Азитромицин Карведилол Колхицин Циклоспорин Дексаметазон Дигоксин Эритромицин Этинилэстрадиол Глибурид	Амиодарон Кларитромицин Циклоспорин Дилтиазем Фелодипин Индинавир Итраконазол Кетоконазол Кардипин Хинидин Ритонавир Сиролимус Такролимус Верапамил	Рифампицин Карбамазепин Экстракт зверобооя обыкновенного

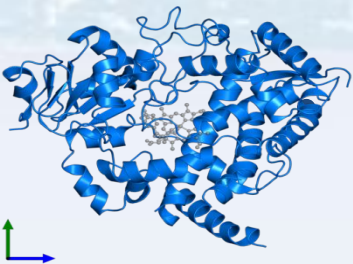
# Фармакокинетические взаимодействия.

## Этап распространения ЛС в организме

Механизм	Пример
Вытеснение молекул ЛС из белков плазмы крови ( в т.ч. транспортных)	Замещение молекул <i>метотрексата</i> молекулами <i>НПВС</i> на белках плазмы крови может привести к увеличению токсичности <i>метотрексата</i>

# Фармакокинетические взаимодействия.

## Этап метаболизма ЛС



Основная система метаболизма ЛС:  
ферменты цитохрома Р450

Происхождение названия

- «Цитохром» (от cyto - клетка и chrome - цвет).
- Р450 – длина волны УФ-света, поглощаемого ферментами



# Фармакокинетические взаимодействия.

## Этап метаболизма ЛС

- Один и тот же фермент биотрансформации может метаболизировать разные ЛС, которые называют ЛС-субстратами
- Некоторые препараты могут усиливать (ЛС-индукторы) или ослаблять (ЛС-ингибиторы) активность ферментов биотрансформации
- ЛС-субстрат + ЛС-индуктор = усиление метаболизма ЛС-субстрата
- ЛС-субстрат + ЛС-ингибитор = ослабление метаболизма ЛС-субстрата



# Изменение активности цитохрома Р-450 под действием ЛС

ЛС-ИНДУКТОР

ЛС-ИНГИБИТОР

Повышение активности СYP

Снижение активности СYP

Снижение концентрации ЛС

Повышение концентрации ЛС-субстрата СYP

Недостаточная эффективность ЛС

НЛР ЛС

# Фармакокинетические взаимодействия.

## Этап метаболизма ЛС

Механизм	Пример
Ингибирование ферментов, увеличение токсичности	Ингибиторы CYP2C9 ( в т.ч. амиодарон) повышают риск токсичности <i>фенитоина, варфарина</i>
Ингибирование ферментов, снижение эффективности	Ингибиторы CYP2D6 снижают терапевтический эффект <i>кодеина</i>
Индукция ферментов, снижение эффективности	Индукторы ферментов: <i>барбитураты, карбамазепин, фенитоин, рифампин</i>
Индукция ферментов, увеличение токсичности	Индукторы ферментов повышают образование токсичного метаболита парацетамола



# Фармакокинетические взаимодействия. Примеры потенциальных МВ на этапе метаболизма ПС

СУР	Субстрат	Ингибитор	Индуктор
1A2	Теofilлин, кофеин	Флувоксамин	Никотин
2C8	Репаглинид, розиглитазон	Гемфиброзил	Рифампицин
2C9	Варфарин, толбутамид	Флуконазол, амиодарон	Рифампицин
2C19	Омепразол, лансопразол, пантопразол	Флувоксамин, омепразол, моклобемид	Рифампицин
2D6	Дезипрамин, Атомoksetин,.	Пароксетин, хинидин, флуoksetин	Не выявлен
2E1	Хлорзоксазон	Дисульфирам	Этанол
3A4/ 3A5	Мидазолам, буспирон, фелодипин, ловаcтатин, силденафил, симвастатин триазолам	Атазанавир, кларитромицин, индинавир, интраконазол, кетокконазол, ританавир, телитромицин	Рифампицин, карбамазепин

1. US Food and Drug Administration . Drug Development and Drug Interactions, Table of Substrates, Inhibitors and Inducers Available at: <http://www.fda.gov/cder/drug/drugInteractions/tableSubstrates.htm> Accessed November 19, 2008.
2. Flockhart DA. Drug Interactions: Cytochrome P450 drug interaction table. Indiana University School of Medicine (2007). <http://medicine.iupui.edu/flockhart/clinlist.htm> Accessed October 29, 2008.

# Фармакодинамические взаимодействия. Аддитивный эффект

- Назначение двух или более препаратов со схожими фармакодинамическими эффектами может привести к усилению действия препаратов и токсичности

Примеры:

- Сочетание *ингибиторов АПФ* с *калий-сберегающими диуретиками* приводит к гиперкалиемии
- Сочетание *диуретиков* с *бета-блокаторами* снижает артериальное давление эффективнее, чем каждый из этих ЛС в отдельности

1.Horn JR, Hansten PD. Cholinergic-anticholinergic drug interactions. Pharmacy Times - Men's Health Issue. August 2005. Available at: [www.pharmacytimes.com/issues/articles/2005-08\\_2492.asp](http://www.pharmacytimes.com/issues/articles/2005-08_2492.asp) Accessed October 26, 2008.

# Фармакодинамические взаимодействия. Антагонистическое действие

- Назначение двух или более препаратов со противоположными фармакодинамическими эффектами может привести к ослаблению действия препаратов

Примеры:

- Сочетание *НПВС* с *ингибиторами АПФ* снижает антигипертензивный эффект
- Антихолинергические препараты (например, *оксибутинин*) могут снижать эффект действия ингибиторов холинэстеразы (например, *донепезил*), что приводит к снижению когнитивных функций пациента

1.Hansten PD, Horn JR. *The Top 100 Drug Interactions. A Guide to Patient Management*. 2008 Ed. Fowlerville, Mich: H&H Publications; 2008.

2.Dresser GK, Bailey DG. A basic conceptual and practical overview of interactions with highly prescribed drugs. *Can J Clin Pharmacol*. 2002;9:191-198.

# Факторы риска развития межлекарственных взаимодействий.

## Факторы пациента

- Большое количество принимаемых ЛС (полипрагмазия)
- Тяжесть заболевания (основного и сопутствующих)
- Возраст (детский /пожилой возраст)
- Почечная и печеночная дисфункция
- Острое (ургентное) состояние (например, дегидратация, инфекция)
- Генетические особенности (фармакогенетика)
- Длительная терапия при хронических заболеваниях
- Пациенты-реципиенты после трансплантации
- Пациенты после сложных хирургических вмешательств
- Пациенты с эндокринными расстройствами
- Женский пол

# Факторы риска развития межлекарственных взаимодействий.

## Факторы лекарственного средства

- Высокая доза
- Узкий терапевтический диапазон (например, дигоксин)
- Назначение ЛС высокого риска развития МВ:
  - НПВС
  - Антикоагулянты
  - Гипогликемические препараты
  - Антиаритмические препараты
  - Противосудорожные препараты
  - Антибиотики
  - Антитретовирусные препараты





# Факторы риска развития МВ.

## Другие факторы

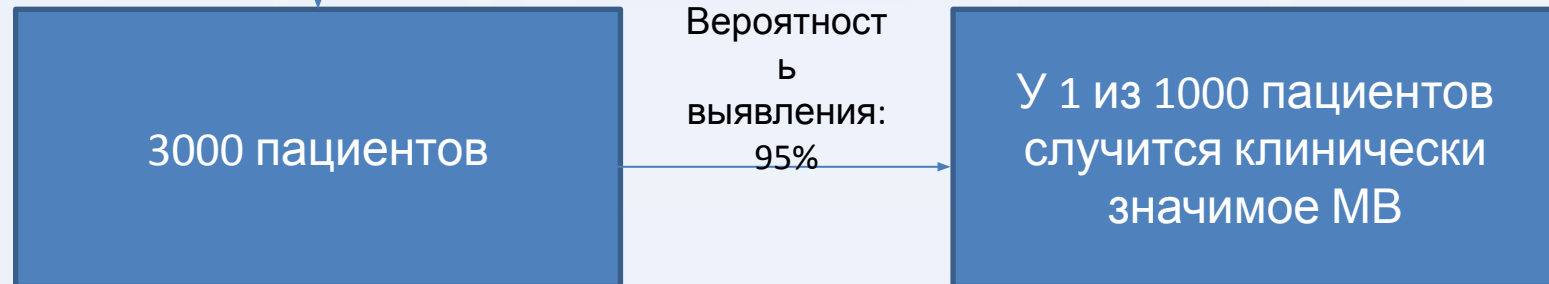
- Возрастающая сложность схем лечения
- Отсутствие преемственности в оказании медицинской помощи (назначение медикаментов в разных лечебных учреждениях, отсутствие единого списка принимаемых ЛС)
- Бесконтрольное использование рецептурных ЛС
- Незавершенный пациентом курс лечения
- Одновременное назначение ЛС несколькими специалистами
- Самолечение с помощью безрецептурных препаратов, лекарственных растений



# Проблемы контроля за взаимодействием лекарственных средств

- Невозможно запомнить все МВ (более 2500 пар лекарств)
- Большинство потенциальных МВ не имеет клинических проявлений
- Необходимо определять наиболее важные с клинической точки зрения взаимодействия между ЛС, которые скорее всего причинят вред пациенту

Активный мониторинг врача



Horn JR, Hansten PD. Dealing with the drug interaction skeptic. Pharmacy Times. November 2005; Available at: [www.pharmacytimes.com/issues/articles/2006-05\\_3466.asp](http://www.pharmacytimes.com/issues/articles/2006-05_3466.asp)

# Формирование стратегии по снижению риска возникновения МВ

- Создание системы контроля за регистрацией случаев межлекарственных взаимодействий
- Выявление типовых для организации потенциальных взаимодействий ЛС
- Оценка клинической и экономической значимости этих взаимодействий
- Внедрение систем автоматизированной проверки лекарственных назначений на МВ
- Вовлечение пациентов в контроль безопасности лекарственной терапии

# Важнейшие лекарственные взаимодействия с препаратами для этиотропной терапии COVID-19

	ремдесивир	гидроксихлорохин	лопинавир/ритонавир
<b>Ингибиторы АПФ</b>			
каптоприл	↔	↔	↔
эналаприл	↔	↔	↔
фозиноприл	↔	↔	↑
лизиноприл	↔	↔	↔
периндоприл	↔	↔	↔
<b>Блокаторы рецепторов к ангиотензину</b>			
лозартан	↔	↔	↓
валсартан	↔	↔	↑
<b>Диуретики</b>			
фуросемид	↔	↔	↔
гидрохлоротиазид	↔	↔	↔
индапамид	↔	↔	↑
торасемид	↔	↔	↓

↔ - отсутствие значимых взаимодействий;

↑ - повышение концентрации взаимодействующего ЛП;

↓ - снижение концентрации взаимодействующего ЛП;

↑ - повышение концентрации ЛП для этиотропной терапии;

↓ - снижение концентрации ЛП для этиотропной терапии;

Не следует совместно применять лекарства

Потенциальное взаимодействие, которое может потребовать снижения дозы или тщательного мониторинга

Потенциальное взаимодействие слабой интенсивности. Дополнительные действия/мониторинг или изменение дозы, вероятно, не требуются.

Не ожидается значимого клинического взаимодействия

# Важнейшие лекарственные взаимодействия с препаратами для этиотропной терапии COVID-19

	ремдесивир	гидроксихлорохин	лопинавир/ритонавир
<b>Бета-блокаторы</b>			
атенолол	↔	↔	↔ пролонгация QT
бисопролол	↔	↔	↑ пролонгация QT
карведилол	↔	↔	↑↓ пролонгация QT
метопролол	↔	↔ пролонгация QT	↑ пролонгация QT
небиволол	↔	↔ пролонгация QT	↑ пролонгация QT
окспренолол	↔	↔	↓ пролонгация QT
пиндолол	↔	↔	↑ пролонгация QT
пропранолол	↔	↔ пролонгация QT	↑ пролонгация QT
тимолол	↔	↔ пролонгация QT	↑ пролонгация QT

↔ - отсутствие значимых взаимодействий;

↑ - повышение концентрации взаимодействующего ЛП;

↓ - снижение концентрации взаимодействующего ЛП;

↑ - повышение концентрации ЛП для этиотропной терапии;

↓ - снижение концентрации ЛП для этиотропной терапии;

Не следует совместно применять лекарства

Потенциальное взаимодействие, которое может потребовать снижения дозы или тщательного мониторинга

Потенциальное взаимодействие слабой интенсивности. Дополнительные действия/мониторинг или изменение дозы, вероятно, не требуются.

Не ожидается значимого клинического взаимодействия

# Важнейшие лекарственные взаимодействия с препаратами для этиотропной терапии COVID-19

ремдесивир

гидроксихлорохин

лопинавир/ритонавир

Антикоагулянты, антиагреганты, фибринолитики

варфарин	↔	↔	↓
аценокумарол	↔	↔	↓
дабигатран	↔	↑	↔ или ↓
ривароксабан	↔	↑	↑
апиксабан	↔	↑	↑
фондапаринукс	↔	↔	↔
эноксапарин	↔	↔	↔
дальтепарин	↔	↔	↔
гепарин	↔	↔	↔
ацетилсалициловая к-та	↔	↔	↔
клопидогрел	↔	↔	↓
тикагрелор	↔	↔	↑
prasugrel	↔	↔	↔
стрептокиназа	↔	↔	↔

↔ - отсутствие значимых взаимодействий;

↑ - повышение концентрации взаимодействующего ЛП;

↓ - снижение концентрации взаимодействующего ЛП;

↑ - повышение концентрации ЛП для этиотропной терапии;

↓ - снижение концентрации ЛП для этиотропной терапии;

Не следует совместно применять лекарства

Потенциальное взаимодействие, которое может потребовать снижения дозы или тщательного мониторинга

Потенциальное взаимодействие слабой интенсивности. Дополнительные действия/мониторинг или изменение дозы, вероятно, не требуются.

Не ожидается значимого клинического взаимодействия

# Важнейшие лекарственные взаимодействия с препаратами для этиотропной терапии COVID-19

Другие препараты	ремдесивир	гидроксихлорохин	лопинавир/ритонавир
клонидин	↔	↔	↔
дигоксин	↔	↑	↑ пролонгация QT
допамин	↔	↔	↔
доксазозин	↔	↔	↑
эплеренон	↔	↔	↑
изосорбида динитрат	↔	↔	↑
ивабрадин	↔	↔ пролонгация QT	↑
лерканидипин	↔	↔	↑
метилдопа	↔	↔	↔
моксонидин	↔	↔	↔
празозин	↔	↔	↑
спиринолактон	↔	↔	↔

↔ - отсутствие значимых взаимодействий;

↑ - повышение концентрации взаимодействующего ЛП;

↓ - снижение концентрации взаимодействующего ЛП;

↑ - повышение концентрации ЛП для этиотропной терапии;


↓ - снижение концентрации ЛП для этиотропной терапии;

Не следует совместно применять лекарства

Потенциальное взаимодействие, которое может потребовать снижения дозы или тщательного мониторинга

Потенциальное взаимодействие слабой интенсивности. Дополнительные действия/мониторинг или изменение дозы, вероятно, не требуются.

Не ожидается значимого клинического взаимодействия



**1.5. Нежелательные лекарственные  
реакции: профилактика, диагностика,  
коррекция, мониторинг**





«Если препарат  
лишен побочных  
эффектов, стоит  
задуматься есть ли  
у него какие-либо  
эффекты вообще»

*Академик АМН СССР Б.Е. Вотчал*

# Безопасность лекарственного средства и побочное действие

- Федеральный закон от 12.04.2010 года №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» статья 4 содержит следующие определения:
- **Безопасность лекарственного средства** - характеристика лекарственного средства, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью.
- **Побочное действие** - реакция организма, возникшая в связи с применением лекарственного препарата в дозах, рекомендуемых в инструкции по его применению, для профилактики, диагностики, лечения заболевания или для реабилитации.

# Нежелательная реакция

- Решение совета Евразийской Экономической Комиссии от 3 ноября 2016 года №87 Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза
- **Нежелательная реакция** - непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, связанная с применением лекарственного (исследуемого) препарата и предполагающая наличие, как минимум, возможной взаимосвязи с применением подозреваемого лекарственного (исследуемого) препарата
- Нежелательные реакции могут возникать при применении лекарственного препарата в соответствии с одобренной общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению или с их нарушением либо в результате воздействия, связанного с родом занятий. Случаи применения с нарушением общей характеристики лекарственного препарата или инструкции по медицинскому применению включают в себя применение, не соответствующее общей характеристике или инструкции, передозировку, злоупотребление, неправильное употребление и медицинские ошибки

# Нежелательное явление

- Решение совета Евразийской Экономической Комиссии от 3 ноября 2016 года №87 Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза.
- **Нежелательное явление** - любое неблагоприятное изменение в состоянии здоровья пациента или субъекта клинического исследования, которому назначался лекарственный (исследуемый) препарат, независимо от причинно-следственной связи с его применением.
- Нежелательное явление может представлять собой любое неблагоприятное и непреднамеренное изменение (в том числе отклонение лабораторного показателя от нормы), симптом или заболевание, время возникновения которых не исключает причинно-следственной связи с применением лекарственного препарата, вне зависимости от наличия или отсутствия взаимосвязи с применением лекарственного препарата.

# Серьезная и непредвиденная реакция

- Федеральный закон от 12.04.2010 года №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» статья 4 содержит следующие определения:
- **Серьезная нежелательная реакция** - нежелательная реакция организма, связанная с применением лекарственного препарата, приведшая к смерти, врожденным аномалиям или порокам развития либо представляющая собой угрозу жизни, требующая госпитализации или приведшая к стойкой утрате трудоспособности и (или) инвалидности
- **Непредвиденная нежелательная реакция** - нежелательная реакция организма (в том числе связанная с применением лекарственного препарата в соответствии с инструкцией по его применению), сущность и тяжесть которой не соответствуют информации о лекарственном препарате, содержащейся в инструкции по его применению

# Классификация нежелательных побочных реакций

классификация Роулинса-Томпсона с 4-мя типами реакций (ABCD)

1. **Тип А- предсказуемые**
2. **Тип В- непредсказуемые**
3. **Тип С- при длительном применении (зависимость, синдром отмены)**
4. **Тип D- отсроченные (канцерогенность, тератогенность и др.)**

# Классификация нежелательных побочных реакций

Характеристика	Тип А	Тип В
Зависимость от дозы	Да	Нет
Предсказуемость	Да	Нет
Частота	Чаще	Реже
Смертность	Низкая	Высокая
Выявление	На этапе клинических исследований	В пострегистрационный период
Терапевтический подход	Отменить лекарственное средство или снизить дозу	Отменить лекарственное средство
Пример	Брадикардия после приема метопролола	Анафилактический шок после введения цефтриаксона

# Классификация НПР: тип А

## 1. Тип А

- Предсказуемое действие
- Дозозависимое действие
- Более распространены (90% НПР)
- Есть реакция на коррекцию дозы

## НПР тип А: механизмы развития

- Связаны с фармакодинамикой
- Связаны со «специфической», органоселективной токсичностью



# Серьезная НПР при применении варфарина: массивные подкожные кровоизлияния у пациентки с кровохарканьем



2010/02/11 12:54

# Возможные НПР при применении ЛП, рекомендованных для лечения COVID 19

- Хлорохин и гидроксихлорохин обладают кардиотоксичностью
- Обязательна регистрация ЭКГ
- Для контроля **кардиотоксичности** необходимо проведение инструментального и клинического мониторинга, в том числе **интервала QT**, у следующих групп пациентов с повышенным риском:
  - мужчины старше 55 лет
  - женщины старше 65 лет
  - лица любого возраста, имеющие в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания
- ЭКГ назначается перед началом лечения, контроль осуществляется 1 раз в 5 дней

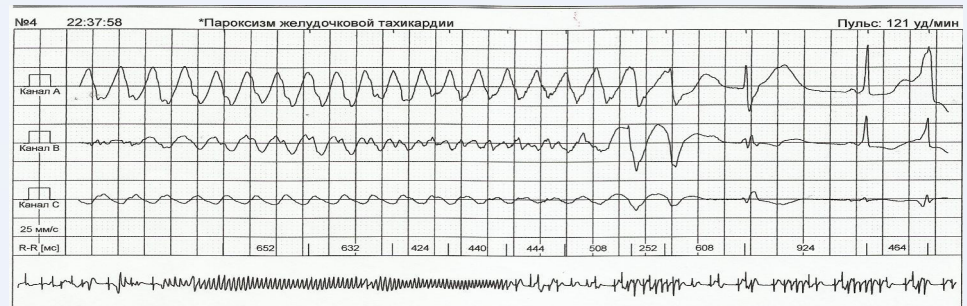
# ЭКГ-контроль

Продолжительность интервала QT скорректированного оценивается по формуле Bazett, она не должна превышать 480 мсек. При достижении порогового значения индивидуально назначаются бета-адреноблокаторы: бисопролол, карведилол, небиволол, метопролол

При появлении жалоб на аритмию, ощущение сердцебиения, боли и дискомфорт в области сердца, эпизоды слабости и головокружения, синкопальные состояния назначается внеочередное ЭКГ

Для пациентов, не включенных в группы повышенного риска кардиотоксичности, проводится клинический мониторинг.

При появлении жалоб назначается ЭКГ



# Оценка риска развития и потенциальную тяжесть НПР типа А

- Тщательный сбор фармакологического анамнеза
- Оценка наличия факторов риска возникновения НПР
- Оценка состояния элиминирующих органов
- Оценка фармакологических свойств ЛС: широта терапевтического диапазона, прогнозируемые НПР
- Оценка сопутствующей терапии, возможности развития межлекарственного взаимодействия
- При необходимости провести фармакогенетическое исследование

# Нежелательные побочные реакции Тип С

- Выделение нового типа реакций – типа С. НПР данного типа возникают при длительном приеме ЛС. Возможно развитие следующих состояний:
  - Толерантности \*
  - синдрома отмены
  - лекарственной зависимости
  - кумулятивные эффекты
  - эффекты подавления выработки гормонов.
- \* **Толерантность** - снижение реакции на повторное введение лекарств, наркотиков или психоактивных веществ; привыкание организма, ввиду чего требуется всё большая и большая доза для достижения присущего веществу эффекта (Харкевич, 2010).
- **Тахифилаксия** - быстрое прогрессирующее снижение лечебного эффекта, наблюдающееся при длительном применении какого-либо лекарственного вещества или его периодическом повторном назначении (Оксфордский справочник по клинической медицине). Рассматривается некоторыми авторами как острая форма толерантности. Не могут быть рассмотрены как НПР типа С.

# Классификация нежелательных побочных реакций

- **Тип D** (отсроченные эффекты), например ...
  - Канцерогенные эффекты
  - Мутагенные эффекты
  - Тератогенные реакции
  - Эмбриотоксическое действие.
- Диагностировать данные НР сложно из-за длительного временного промежутка отделяющего прием ЛС и развитие опухоли или хромосомных и геномных мутаций.

Модификация Grahame-Smith and Aronson (1984)

Выделение новых типов реакций

- **Тип E** – реакции отмены (синдром отмены). По своей сути – разделение категории C на две отдельные категории.
- **Тип F** – неожиданное отсутствие лечебного эффекта

# Тип D Талидомид

С 1956 по 1962 г. более 10 тыс. детей по всему миру родились с пороками развития, обусловленными приемом талидомида. Ретроспективные исследования выявили связь между приемом талидомида во время беременности и рождением детей с пороками развития (фокомелия)



# Факторы риска развития НПР

- «Крайние» возрастные категории
- Полипрагмазия
- Больные с патологией печени и почек
- Прием ЛС с «узкой» терапевтической широтой
- Тяжесть состояния

Больше характерно для НПР типа  
**А**



# Частота возникновения реакций (ВОЗ)

- **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
- 
- Частота развития НР определяется в рамках проведенных клинических исследований и отражается в тексте инструкции.
  - Актуальные версии инструкций доступны на сайте Государственного реестра лекарственных средств:  
<http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>

# Серьезные и несерьезные нежелательные реакции

- **Серьезность реакции** – это мера выраженности (интенсивности) причиненного или возможного вреда человеку
- Серьезными реакциями считают:
  - Приведшие к смерти пациента
  - Представляющие угрозу для жизни (на момент развития реакции, т.е. реакция не могла представлять, а представляла угрозу жизни)
  - Приведшие к госпитализации амбулаторного больного ИЛИ
  - Продлению сроков госпитализации
  - Временной или стойкой потере трудоспособности (инвалидности)
  - Врожденным аномалиям развития

- Несерьезными считают ...

- Все остальные реакции **не отвечающие критериям серьезности**

Правила надлежащей практики фармаконадзора (GVP) Евразийского экономического союза, утвержденные Советом Евразийской Экономической Комиссии 03.11.2016 2016 № 87

# Тяжесть нежелательной реакции

- ▣ **Тяжесть реакции** – это мера выраженности (интенсивности) протекания самой реакции
- ▣ Современный подход к оценке тяжести каждой конкретной реакции должен базироваться на клинических показателях (например, количество эритроцитов и гемоглобина при анемии, активность трансаминаз, щелочной фосфатазы, степень выраженности фиброза при поражениях печени, цифры артериального давления при гипотензии или гипертензии, значение температуры при лихорадке и т.д.), что не всегда возможно.
- ▣ Был разработан ряд методов, позволяющих дать оценку тяжести любых НР, посредством оценки влияния на такие показатели как качество жизни, потребность в антидоте или медикаментозной коррекции, отмене препарата и т.д. (шкала Hartwig-Siegel, шкала госпиталя Солт-Лейк-Сити - LDS и др.). Их применение в рутинной клинической практике затруднено.

# Тяжесть нежелательной реакции

- Тяжесть и серьезность – это разные характеристики реакции!
- ✓ Нежелательная реакция может быть тяжелой, но не серьезной (например, эпизод желудочковой тахикардии у больного в отделении, которая не представляла угрозу его жизни и не привела к продлению госпитализации)
- ✓ Нежелательная реакция может быть серьёзной, но не тяжелой (появление папулезной сыпи у ребенка, по поводу которой родители вызвали скорую и ребенок был госпитализирован для уточнения диагноза)

# Предвиденность и предсказуемость реакций. Обратимость реакций.

- Предвиденность, также в литературе используются термин ожидаемость, указывает на наличие указания риска развития реакции в инструкции по медицинскому применению (предвиденные указаны, непредвиденные – не указаны)
  - *Предсказуемость – это возможность предвидения, прогнозирования развития НЛР, исходя из имеющихся знаний о механизме ее развития, состоянии пациента, механизме действия ЛС, его свойствах и свойствах его лекарственной формы, фармакокинетики и способности к взаимодействию*
- Предсказуемые – реакции типа А, С, D (некоторые)
- Непредсказуемые – реакции типа В, псевдоаллергические реакции, идиосинкразия
- *Обратимость – свойство события протекать в обратном направлении с возвратом в исходные условия*

# Актуальность определения причинно-следственной связи

- Определение причинно-следственной связи «лекарство-реакция» предполагает получение доказательств причастности конкретного препарата к возникшим у больного осложнениям, связанным с фармакотерапией.
- В разных странах имеются различия как в классификациях степеней достоверности и смыслового содержания терминов оценки причинно-следственной связи, так и в используемых методах их оценки
- Оценка связи, ее степени достоверности, крайне важна для определения дальнейшей тактики лечения пациента, разработки планов управления рисками со стороны производящей компании и принятия регуляторных решений ответственным государственным органом.

# Степени достоверности причинно-следственной связи Упсальского Центра мониторинга ВОЗ (WHO-UMC)

## Определенная

- Клинические проявления реакции, нарушения лабораторных показателей возникают в период приема препарата
- Не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов
- Проявления реакции регрессируют после отмены лекарства
- Возникают вновь при повторном назначении

## Вероятная

- Клинические проявления реакции, нарушения лабораторных показателей связаны по времени с приемом лекарства
- Вряд ли имеют отношение к сопутствующим заболеваниям или другим факторам
- Регрессируют с отменой препарата
- Ответная реакция на повторное назначение препарата неизвестна

# Степени достоверности причинно-следственной связи (WHO-UMC)

## Условная

- Клинические проявления реакции, нарушения лабораторных показателей, отнесенные к проявлениям реакции, трудно оценить
- Необходимы дополнительные данные для оценки, или же эти данные в настоящее время анализируются

## Не подлежащая классификации

- Сообщения о подозреваемой реакции нельзя оценить, так как нет достаточной информации, или же она противоречива
- При любом подозрении на наличие ПСС сообщение следует направлять в РЗН!

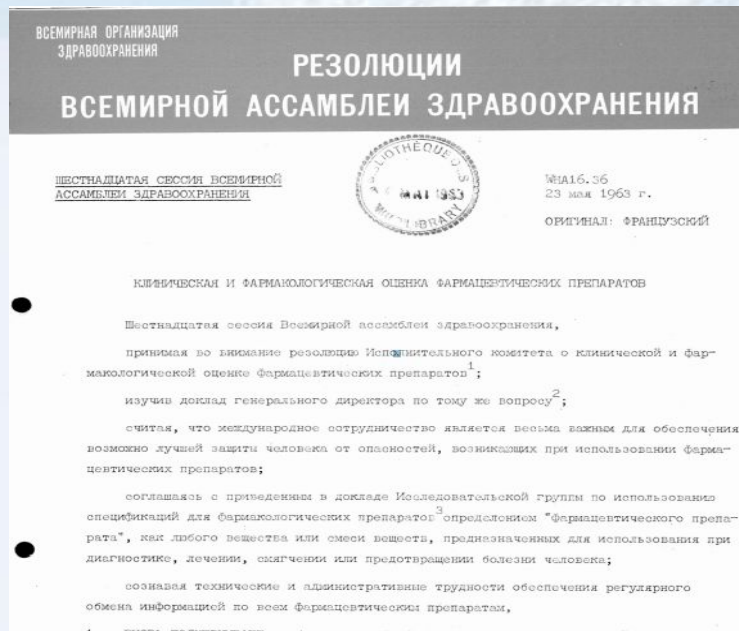


# Сравнение степеней достоверности причинно-следственной связи

Степень достоверности	Клинические и лабораторные показатели	Наличие заболеваний и сопутствующих препаратов	Отмена подозреваемого препарата	Повторное назначение подозреваемого препарата
Определенная		Не объясняют проявления реакции		Возобновление признаков реакции
Вероятная	Возникают в период приема препарата	Вряд ли связаны с проявлениями	Исчезновение признаков реакции	
Возможная				
Сомнительная	Нет временной связи	Могут объяснить проявления	Неизвестно	Неизвестно
Условная	Оценка затруднена	Неизвестно		
Не подлежащая классификации		Нет достаточной информации или она противоречива		

# Международная правовая ОСНОВА

- Резолюция ВОЗ от 23 мая 1963 года №16.36 «Клиническая и фармакологическая оценка фармацевтических препаратов»
- Директива 2001/83/ЕС от 06.11.2001 «О своде законов Сообщества в отношении лекарственных препаратов для человека»
- Директивы Совета Европейского Экономического Сообщества по вопросам фармакологического надзора 75/319 ЕЭС с дополнениями
- Постановление Совета ЕС от 22.07.93 №2309/93 по вопросам фармаконадзора
- Надлежащая практика фармаконадзора (GPP, или GVP)



# Нормативно-правовая база мониторинга безопасности ЛС в РФ

- Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»
- Постановление Правительства Российской Федерации от 30.06.2004 № 323 «Об утверждении Положения о Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития»
- Правила надлежащей практики фармаконадзора (GVP) Евразийского экономического союза, утвержденные Советом Евразийской Экономической Комиссии 03.11.2016 2016 № 87
- Правила надлежащей клинической практики (GCP) ЕАЭС, утверждённые Советом ЕЭК 03.11.2016 2016 № 79
- Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора»
- Приказ Минздравсоцразвития России от 26.08.2010 № 758н «Об утверждении Порядка приостановления применения лекарственного препарата для медицинского применения»(зарегистрирован Минюстом России 31.08.2010 № 18325)
- Письмо Росздравнадзора от 31.01.2020 г. № 02И-208/20 «Об организации работы фармаконадзора в медицинских организациях»

# Федеральный закон № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»

## Глава 13. Статья 64 Фармаконадзор

- Пункт 3. Субъекты обращения ЛС обязаны в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, сообщать в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти о побочных действиях, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных реакциях ЛП, непредвиденных нежелательных реакциях ЛП, индивидуальной непереносимости, отсутствии эффективности ЛП, а также иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека ... при применении ЛП, выявленных на всех этапах обращения ЛП в РФ и других государствах.
- Пункт 6. За несообщение или сокрытие информации, предусмотренных частью 3 настоящей статьи, .... должностные лица, которым эта информация стала известна по роду их профессиональной деятельности, несут ответственность в соответствии с законодательством РФ.

# Методы фармаконадзора

- Метод спонтанных сообщений
- Метод активного (рецептурного) мониторинга
- Фармакоэпидемиологические: наблюдательные когортные исследования, исследования «случай–контроль», регистры пациентов
- Периодически обновляемые отчеты фармацевтических компаний по соотношению «польза / риск»
- Обзоры медицинской литературы
- Метод «триггеров»

Затолочина К.Э., Снегирева И.И., Казаков А.С., Колесникова Е.Ю., Журавлева Е.О., Букатина Т.М., Дармостукова М.А. Современные подходы к сбору и репортированию информации о побочном действии лекарственных средств // Безопасность и риск фармакотерапии. 2017. №1.

Журавлева М. В., Романов Б. К., Городецкая Г. И., Муслимова О. В., Крысанова В. С., Демченкова Е. Ю. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВОЗМОЖНОСТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ СИСТЕМЫ ФАРМАКОНАДЗОРА // Безопасность и риск фармакотерапии. 2019. №3.

# Метод спонтанных сообщений и его особенности

- **Спонтанное сообщение** - добровольное или в соответствии с законодательными требованиями информирование специалистами здравоохранения о выявляемых НР соответствующих структур фармаконадзора
- Основа большинства регуляторных систем фармаконадзора
- Анализ спонтанных сообщений незаменим для выявления редких и серьезных НЛР (Waller 2006; Harmarkand van Grootheest 2008), а также проблем качества препаратов
- Спонтанные сообщения не позволяют оценить частоту развития реакций, а также факторы, увеличивающие вероятность ее развития

Затолочина К.Э., Снегирева И.И., Казаков А.С., Колесникова Е.Ю., Журавлева Е.О., Букатина Т.М., Дармостукова М.А. Современные подходы к сбору и репортированию информации о побочном действии лекарственных средств // Безопасность и риск фармакотерапии. 2017. №1.

Журавлева М. В., Романов Б. К., Городецкая Г. И., Муслимова О. В., Крысанова В. С., Демченкова Е. Ю. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВОЗМОЖНОСТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ СИСТЕМЫ ФАРМАКОНАДЗОРА // Безопасность и риск фармакотерапии. 2019. №3.

# Принципы метода спонтанных сообщений и сроки подачи

- Сообщающий не должен решать, точно ли данный подозреваемый препарат вызвал данную НЛР
- Спонтанное сообщение об НЛР не может быть основанием для профессионального разбирательства или преследования врача

Срок	Вид реакции/события
3 рабочих дня	<ul style="list-style-type: none"><li>• Летальная или угрожающая жизни реакция</li></ul>
15 календарных дней	<ul style="list-style-type: none"><li>• Все остальные серьезные реакции</li><li>• развитие нежелательных реакций, возникших вследствие злоупотребления, в случаях умышленной передозировки, при воздействии, связанном с профессиональной деятельностью, а также случаи использования препарата в целях умышленного причинения вреда жизни и здоровью человека</li><li>• случаи отсутствия заявленной эффективности</li><li>• передачи инфекционного заболевания через препарат</li></ul>

# Форма извещения



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ  
В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВОПОТРЕБИТЕЛЯ

## ИЗВЕЩЕНИЕ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ИЛИ ОТСУТСТВИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Первичное

Дополнительные сведения к сообщению  
№ от

Данные пациента							
<b>Инициалы пациента (код выписки)*</b> Д. Паш. 9 М. 0 Ж. Вес 95 кг							
Возраст 42 года Беспокойство <input type="checkbox"/> слов <input type="checkbox"/> вслух							
Аллергия <input checked="" type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Есть, неизвестно							
Лечение <input checked="" type="checkbox"/> амбулаторное <input type="checkbox"/> стационарное <input type="checkbox"/> санаторное							
Лекарственные средства, предположительно вызвавшие НР							
	Наименование ЛС (торговое)*	Производитель	Номер серии	Доза, путь введения	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	Показание
1							
2							
Нежелательная реакция						Дата начала НР	
Описание реакции* (укажите все детали, включая данные лабораторных исследований)						Клиника серьезности НР:	
						<input type="checkbox"/> Смерть <input type="checkbox"/> Угроза жизни <input type="checkbox"/> Госпитализация или ее продление <input type="checkbox"/> Инвалидность <input type="checkbox"/> Прочие серьезные осложнения <input checked="" type="checkbox"/> Клинически значимое событие <input type="checkbox"/> Не применимо	
Предпринятые меры							
<input type="checkbox"/> Без лечения <input checked="" type="checkbox"/> Отмена подозреваемого ЛС <input type="checkbox"/> Снижение дозы ЛС <input type="checkbox"/> Незаменимого или токсичного (в т.ч. диализное вмешательство) <input type="checkbox"/> Лекарственная терапия							
Исход							
<input checked="" type="checkbox"/> Выздоровление без последствий <input type="checkbox"/> Улучшение состояния <input type="checkbox"/> Состояние без изменений <input type="checkbox"/> Выздоровление с последствиями (указать) <input type="checkbox"/> Смерть <input type="checkbox"/> Неизвестно <input type="checkbox"/> Не применимо							
Сопровождалась ли отмена ЛС назначением НР?				<input type="checkbox"/> Нет <input checked="" type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> ЛС не отменялось <input type="checkbox"/> Не применимо			
Наступило ли лекарство повторно? <input type="checkbox"/> Нет <input checked="" type="checkbox"/> Да 12.2019				Результат нежелательных реакций повторился <input type="checkbox"/> Не применимо			

Другие лекарственные средства, применяемые в течение последних 3 месяцев, включая ЛС применяемые пациентом самостоятельно (по собственному желанию)							
	Наименование ЛС (торговое)	Производитель	Номер серии	Доза, путь введения	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	Показание
1	-	-	-	-	-	-	-
Данные сопровождающего лица							
<input type="checkbox"/> Врач <input checked="" type="checkbox"/> Другой специалист системы здравоохранения <input type="checkbox"/> Пациент <input type="checkbox"/> Иной							
<b>Контактный телефон/e-mail*</b>							
Ф.И.О.							
Локальность и место работы							
Дата сообщения							

\* поле обязательно к заполнению

Сообщение может быть отправлено:

- e-mail: [pharm@roszdravnadzor.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.ru)
- факс: +7-495-8698-15-73,
- он-лайн на сайте <http://roszdravnadzor.ru>
- почтовый адрес: 109074, г. Москва, Славянский бульвар, д. 4, строение 1.

Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) от 15.02.2017 г. №1071 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора»



# Активный мониторинг безопасности

Создание системы поиска и сбора сообщений о нежелательных явлениях:

- Система «точек мониторинга» (Организация пунктов сбора информации о нежелательных явлениях, опрос и анализ медицинской документации)
- Сбор информации о нежелательных реакциях
- Создание регистров пациентов (Создание и использование регистров нозологий или регистров больных, получающих данное ЛС)
- Наблюдательные исследования
- Прицельные клинические исследования
- Описательные клинические исследования

# Метод «триггеров»

- **Триггер** - индикатор или признак возможно развившейся нежелательной реакции
- Оценка триггеров - эффективный метод оценки вреда, связанного с лекарством, в медицинской организации
- Метод выявления возможных (незарегистрированных) реакций, что позволяет осуществлять профилактику их развития
- Оптимальный способ с точки зрения соотношения время- и трудозатрат и получаемого результата.

# Сайт Росздравнадзора – источник информации о регуляторных решениях

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ  
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

О СЛУЖБЕ ДОКУМЕНТЫ СЕРВИСЫ ОБЩЕСТВЕННОЕ ОБСУЖДЕНИЕ ВАКАНСИИ 6d ENG Q RSS ЛИЧНЫЙ КАБИНЕТ

Перейти на сайт Территориального органа

Медицинская деятельность Медицинские изделия Лекарственные средства Биомедицинские клеточные продукты Контроль и надзор

## Лекарственные средства

Счетчик обращений граждан и организаций  
ПОСТУПИЛО 26990 НА РАССМОТРЕНИИ 4033 РЕШЕНО 22957

ВРАЧУ ПАЦИЕНТУ ЗАЯВИТЕЛЮ

ПОИСК ПО ДОКУМЕНТАМ

Описание документа

[Расширенный поиск](#)

Контроль за проведением доклинических и клинических исследований лекарственных средств и лекарственных препаратов

[Мониторинг эффективности и безопасности лекарственных препаратов](#)

Контроль качества лекарственных средств

Уничтожение лекарственных средств

Ввоз/вывоз наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров

Ввоз/вывоз сильнодействующих веществ

Ввоз/вывоз органов и тканей человека, крови и ее компонентов, образцов биологических материалов человека

Лицензирование фармацевтической деятельности

10.04.2019 18:56  
[Информационное письмо от 08.04.2019 № 02И-973/19](#)  
О внесении изменений в инструкцию по медицинскому применению лекарственных препаратов с международным непатентованным наименованием менадиона натрия бисульфит  
[Скачать файл \(pdf\)](#)

10.04.2019 18:56  
[Информационное письмо от 08.04.2019 № 01И-948/19](#)  
О новых данных по безопасности внесения изменений в инструкцию по применению лекарственного препарата Дексдор® (МНН - дексмететомидин)  
[Скачать файл \(pdf\)](#)

10.04.2019 18:56  
[Информационное письмо от 08.04.2019 № 01И-948/19](#)  
О новых данных по безопасности лекарственных препаратов, содержащих гидрохлоротиазид  
[Скачать файл \(pdf\)](#)

10.04.2019 18:55  
[Информационное письмо от 08.04.2019 № 01И-946/19](#)  
О новых данных по безопасности лекарственного препарата Тирозол® (МНН - тиамазол)  
[Скачать файл \(pdf\)](#)

09.04.2019 14:13  
[Информационное письмо от 08.04.2019 № 01И-945/19](#)  
В дополнение к письму Росздравнадзора от 29.03.2019 № 01И-841/19  
[Скачать файл \(pdf\)](#)

04.04.2019 15:28  
[Информационное письмо от 04.04.2019 № 01И-888/19](#)  
Об изменении контактных данных для направления информации по безопасности в отношении лекарственных препаратов

29.03.2019 16:41  
[Информационное письмо от 29.03.2019 № 01И-841/19](#)  
О регистрации пользователей в обновленной базе данных «Фармаконадор» АИС Росздравнадзора

04.04.2019 15:28  
[Информационное письмо от 04.04.2019 № 01И-897/19](#)  
О внесении изменений в инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов с международным непатентованным наименованием этанол  
[Скачать файл \(pdf\)](#)

27.03.2019 14:34  
[Информационное письмо от 26.03.2019 № 01И-797/19](#)  
О новых данных по безопасности лекарственного препарата Баклосан® (МНН - баклофен)

# Критерии оценки работы медицинских организаций по фармаконадзору

1. Знание сотрудниками медицинской организации законодательства в сфере мониторинга безопасности лекарственных средств
2. Наличие внутренних приказов, регламентирующих порядок регистрации и сбора информации о нежелательных реакциях в медицинской организации и передачу сведений о них в Росздравнадзор.
3. Наличие специалистов, ответственных за сбор и направление информации о нежелательных реакциях и проблемах безопасности лекарственных препаратов в Росздравнадзор.
4. Организация взаимодействия с территориальным органом Росздравнадзора. Организация информирования центрального аппарата Росздравнадзора или территориальных органов Росздравнадзора по субъектам Российской Федерации о летальных нежелательных реакциях на лекарственные препараты в течение 3 рабочих дней с момента, когда произошла данная реакция.
5. Наличие персонализированного доступа в базу данных «Фармаконадзор 2.0» Автоматизированной информационной системы Росздравнадзора

(<http://external.roszdravnadzor.ru>)

# Критерии оценки работы медицинских организаций по фармаконадзору

1. Среднее число выявляемых нежелательных реакций, количество сообщений, направленных в Росздравнадзор.
2. Наличие навыков заполнения извещений о нежелательной реакции на лекарственные препараты (в электронной форме или на бумажном носителе).
3. Фиксация сведений о выявленных в медицинской организации нежелательных реакций лекарственных препаратов в медицинской документации пациентов.
4. Направление в течение 5 рабочих дней врачебными комиссиями извещений о случаях индивидуальной непереносимости, явившихся основанием для выписки лекарственных препаратов по торговым наименованиям.
5. Обсуждение вопросов фармаконадзора на совещаниях, проводимых руководством медицинской организации (утренние конференции, планерки).
6. Консультирование медицинского персонала, проведение совещаний, учебных семинаров, направленных на повышение сообщаемости и качества сообщений о нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов.



## 1.6. Фармакоэкономика



# Фармакоэкономика

- **Фармакоэкономика** (Pharmacoeconomics) – это отрасль экономики здравоохранения, изучающие клинические и экономические преимущества использования ЛС и схем лекарственной терапии. Фармакоэкономика позволяет облегчить принятие решений при выборе ЛС.
- Одним из наиболее рациональных способов решения фармако-экономических проблем является создание **формулярной системы**, разрабатываемой на основе результатов фармакоэкономических (клиническо-экономических) данных.

# Основные методы фармакоэкономического анализа

В настоящее время в мировой практике используется 4 основных метода:

- Анализ по критерию «затраты-эффективность»;
- Анализ «минимизации затрат»;
- Анализ «затраты-польза»;
- Анализ «затраты-прибыль».



# Анализ по критерию «затраты-эффективность»

- **Cost/effectiveness analysis (CEA) (cost/efficacy analysis)** - сравниваются лекарственные средства и протоколы лечения по идентичным критериям эффективности.
- $CEA = DC + IC / Ef$ , где:

CEA- соотношение затраты – эффективность (показывает затраты, приходящие на единицу эффективности);

DC – прямые затраты;

IC - косвенные затраты;

Ef - эффективность лечения ( в выбранных единицах)\*.

\* Например, сохраненные годы жизни. Расчёт соотношения «стоимость-эффективность»

# Анализ «затраты-польза (утилитарность)»

- **Cost/utility analysis (CUA)** - (расчет затрат, приходящихся на достижение «полезного» с точки зрения пациента или общества *результата-утилитарность*)- этот анализ используют, когда лечение связано с улучшением качества жизни. Эффект вычисляется по количеству (по интегральному показателю) «сохраненные годы качественной жизни» (QALY-quality-adjusted life years).
- $CUA = [(DC_1 + IC_1) - (DC_2 + IC_2)] / Ut_1 - Ut_2$ , где:  
CUA – соотношение затраты- полезность (т.е. стоимость единицы полезности, например одного года качественной жизни)  
 $DC_1$  и  $IC_1$  – прямые и косвенные затраты при 1-м методе лечения  
 $DC_2$  и  $IC_2$  - прямые и косвенные затраты при 2-м методе лечения  
 $Ut_1 - Ut_2$  – утилитарность при 1-м и 2-м методах лечения.

# Анализ «затраты-прибыль»

- **Cost/benefit analysis (CBA)** - на этом этапе проводится расчет ожидаемой прибыли, предполагаемой пользы от внедрения метода лечения, а также получаемой экономии (от вложенных средств, внедрения метода лечения определенным ЛС). Данный вид анализа проводится как для сравнения ЛС друг с другом, так и для сравнения способов лечения, альтернативных лекарственному (как затраты так и результаты представлены в денежном выражении)

# Анализ целесообразности затрат на закупки ЛС

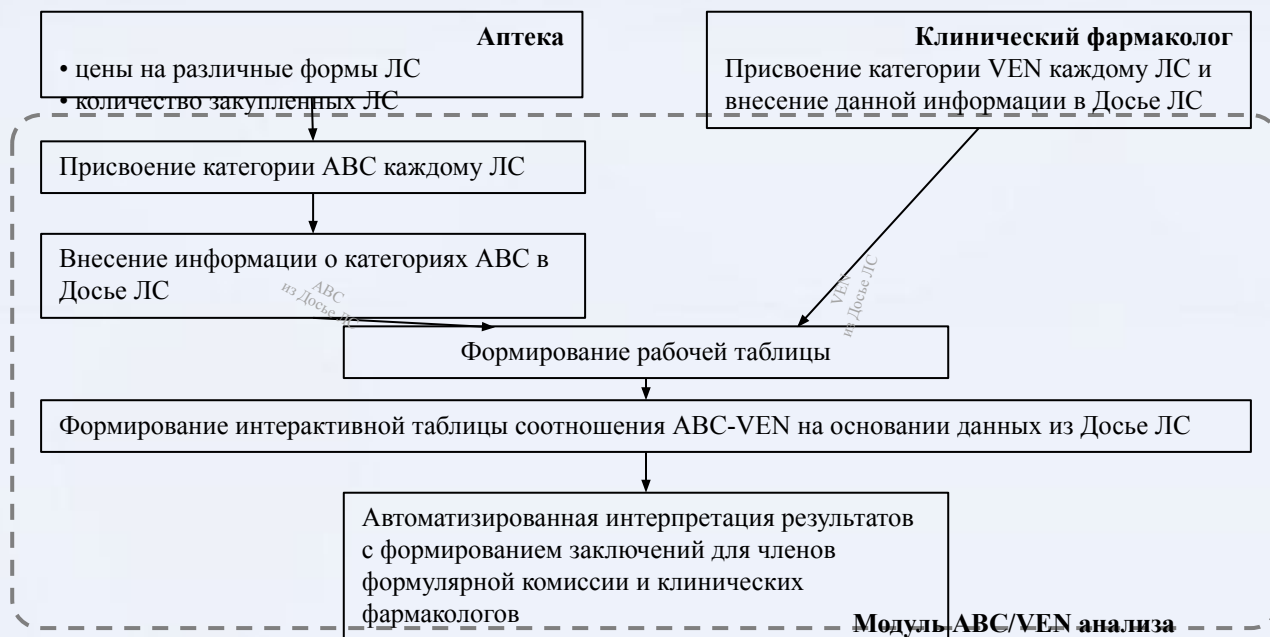
**ABC-VEN-анализ, или оценка затрат** позволяет выявить наиболее приоритетные ЛС, которые предлагаются закупить в первую очередь и проводится на основании списка лекарственных средств (групп лекарственных средств), закупленных МО за последний год. Лекарственные средства располагаются в убывающем порядке по затраченным на них финансовым средствам. По каждой позиции рассчитывается доля (%) затрат и накопительный (кумулятивный) процент.

**A-80%, B- 15%, C- 5%** от общей суммы.

**Классификация по системе VEN.**

- V (Vital) – жизненно необходимые лекарства;
- E (Essential) – важные лекарства;
- N (Non-essential) – второстепенные лекарства (лекарства с сомнительной эффективностью, применяемые симптоматически для лечения легко протекающих и нежизнеопасных заболеваний).

# Алгоритм работы «ABC-VEN анализ в МО»



# УСТАНОВЛЕННАЯ СУТОЧНАЯ ДОЗА (DDD)

**DDD** — это расчетная средняя поддерживающая суточная доза лекарственного средства, применяемого по основному показанию у взрослых.

**DDD** — это единица измерения, и она не обязательно должна соответствовать рекомендуемой или назначаемой суточной дозе (prescribed daily dose — PDD). Доза лекарственного средства для одного пациента и группы пациентов зачастую отличается от DDD, поскольку зависит от индивидуальных характеристик больного (возраста, массы тела и т.д.) и фармакокинетических особенностей препарата.

Часто **DDD** является компромиссным результатом анализа данных о дозах, в которых лекарственные средства используются в разных странах. Бывает и так, что DDD соответствует редко назначаемой дозе (поскольку она является средним значением двух или более чаще всего используемых доз).

Данные о потреблении лекарственных средств предпочтительно представлять в виде **DDD на 1000 жителей в сутки**, либо, при рассмотрении использования лекарственных средств в условиях стационара, в **DDD на 100 койко-дней**. Что касается антибактериальных средств (либо других средств, обычно используемых на протяжении короткого периода времени), данные о них нередко представляют в количестве **DDD на одного жителя в год**.



# 1.7. Фармакоэпидемиология



# Фармакоэпидемиология

- Фармакоэпидемиология - это наука, изучающая с помощью эпидемиологических методов эффективность, безопасность и особенности использования лекарственных средств в реальных условиях на уровне популяции или больших групп людей, способствуя при этом рациональному и экономически приемлемому применению наиболее эффективных и безопасных ЛС.



# Главные задачи фармакоэпидемиологических исследований:

- выявление новых, ранее неизвестных эффектов ЛС (как благоприятных, так и нежелательных);
- определение взаимосвязи этих эффектов с приемом ЛС;
- оценка риска (частоты развития) выявленных эффектов в популяции.



## 1.8. Лекарственный формуляр

# Основные понятия

- **Формуляр** - перечень тщательно отобранных, рекомендованных с использованием ЛС.
- **Формулярный справочник (формулярное руководство, формуляр)** – руководство по назначению (и отпуску) отобранных ЛС.
- **Формулярная система** — система разработки и внедрения формуляров (перечней, руководств) лекарственных средств в целях повышения качества фармакологического лечения и оптимизации затрат на оказание медицинской помощи.
- **Концепция основных (жизненно важных) лекарственных средств ВОЗ:** ограниченное число тщательно отобранных основных ЛС с доказанной эффективностью, безопасностью и качеством приводит к повышению качества медицинской помощи, лучшему управлению лекарственным обеспечением и снижению расходов на оказание медицинской помощи большинству населения, страдающему распространенными заболеваниями.

# Формулярная система в России

В настоящее время иерархия формулярной системы в России представлена тремя уровнями:

- национальный (федеральный),
- территориальный (уровень субъекта РФ),
- локальный (уровень медицинской организации).

# Формулярная система в России

## национальный (федеральный) уровень

- Национальный представлен комиссией МЗ РФ по формированию перечней ЛС и следующими ресурсами: Постановлением Правительства РФ от 28 августа 2014 г. N 871 "Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи".

# Формулярная система в России

территориальный уровень (уровень субъекта РФ)

- Формулярная система на территориальном уровне представлена формулярными комиссиями субъектов РФ, в задачи которых входит: формирование формуляра ЛС на территории субъекта РФ и представление его к утверждению; контроль порядка использования формуляра; рассмотрение обращений специалистов по вопросам включения и исключения из него ЛС; оценка ЛС на основании их эффективности, безопасности и доступности; издание формуляра и дополняющих его информационных материалов.

# Формулярная система в России

## локальный уровень (уровень медицинской организации).

- На локальном уровне ФС осуществляют свою деятельность формулярные комиссии медицинских организаций.
- Численность комиссии определяется поставленными задачами, мощностью больницы.
- На организационном этапе распределяются обязанности между членами ФК, планируется работа с учетом необходимого рабочего времени, ресурсов и средств.
- Утвержденный порядок работы, а также периодичность собраний формулярной комиссии регламентируется приказом главного врача.
- Все члены ФК закрепляются за клиническими отделениями больницы по близкому им профилю для проведения в них разъяснительной работы.

# Формулярная система в России

- В основной круг обязанностей ФК входят:
- анализ качества оказания медицинской помощи пациентам,
- разработка и проведение мероприятий по ее совершенствованию, в том числе разработка формулярных перечней медицинской организации и протоколов ведения больных,
- контроль за обучением медицинского персонала вопросам рационального использования



# Формулярная система в России


- Стратегическая функция формуляров - формирование потребности в лекарственных средствах (для профильных отделений, МО, территориальных учреждений здравоохранения),
- моделирование объемов затрат с целью осуществления фармакотерапевтического менеджмента.
- Тактическая функция формуляров в том, что они выполняют роль эталона при проведении клинического аудита внутри МО и внешней экспертизы качества лечения, а также используются для оценки объемов фактических финансовых затрат. Формуляр МО может вводить ограничения на использование некоторых препаратов, оставляя это право только за специалистами.

# Формулярная система в России

- На основании приказа Формулярная комиссия МО отвечает за все аспекты функционирования формулярной системы, включая:
- политику и регулирование отбора (критерии включения и исключения) ЛС формулярного перечня МО,
- разработку информации о лекарственных средствах,
- планирование и проведение программ постоянного мониторинга и оценки использования ЛС для обеспечения их рационального использования в МО,
- закупку ЛС.

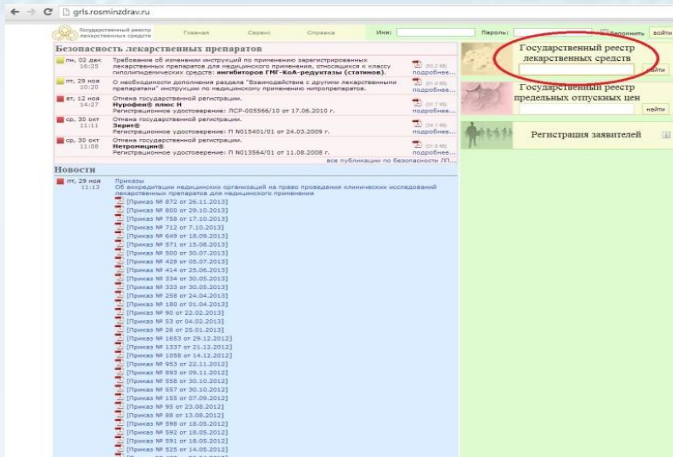
# Формулярная система в России

- В РФ на локальном уровне создание и изменения формуляра входят в обязанности формулярной комиссии, где одну из основных ролей играет врач - клинический фармаколог.
- Формулярная комиссия отвечает за разработку списка ограниченного числа ЛС, утвержденных для использования и закупок данной больницей (клиникой).
- Такой список составляется путем тщательного анализа структуры заболеваемости (по каждой отдельной нозологии), уровня потребления лекарств и стоимости курса лечения каждого заболевания.
- Формуляр вводится в действие Приказом главного врача после утверждения Проекта решением Формулярной комиссии медицинской организации.

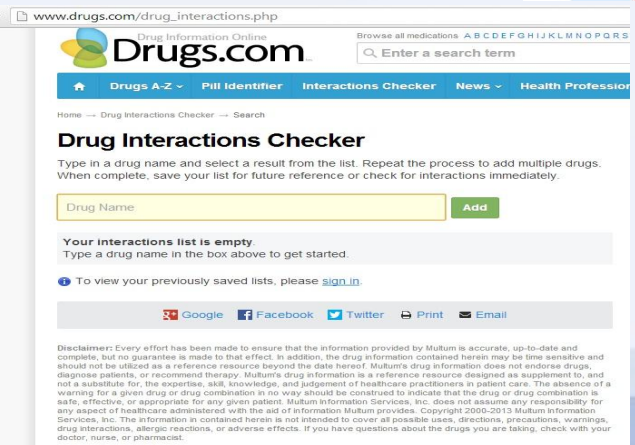


## **1.9. Источники информации о лекарственных препаратах: принципы использования**

# Интернет-ресурсы: официальная информация о ЛС



Инструкции Минздрава РФ  
<http://grls.rosminzdrav.ru/>



Инструкции FDA (США) + анализ межлекарственного взаимодействия

<http://www.drugs.com>  
<http://www.medscape.org>

# Источники информации по межлекарственным взаимодействиям

- Государственный реестр лекарственных средств (<https://grls.rosminzdrav.ru>)
- Справочники РЛС
- Проверка взаимодействия лекарств (Medscape.com)
- Проверка взаимодействия лекарств (Drugs.com)

## Платные ресурсы

- База данных Stockley's Drug Interactions
- Лексикомп (Lexicomp online)
- База взаимодействий «Хэнстен и Хорн» (<http://www.hanstenandhorn.com>)

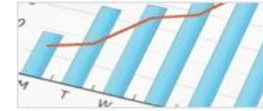


## Check your medications for potential Drug Interactions

The Drug Interaction Checker allows you to check for drug, food and alcohol interactions.

Check Now

[Sign In](#) or [Register](#)



### Prescription Sales Data

For the top 100 drugs.  
Updated quarterly.

#### Featured Tools

#### Pill Identifier

Identify your medication



Drugs.com  
of drug  
independ  
counter

## Lexicomp®

Enter drug, disease, or other keyword

Search

Limit Search to

[Feedback](#) [Corporate](#) [User Guide](#) [Logout](#)

Select Language

Recent Documents



Interactions

Drug I.D.

Calculators

I.V. Compatibility

Patient Education

Toxicology

More Clinical Tools

### Interactions

Selected Items

#### Selected Items

- [Acetylsalicylic Acid \(SYN\)](#)
- [AtorvaSTATin](#)
- [Clopidogrel](#)
- [Isosorbide Mononitrate](#)
- [Metoprolol](#)
- [Pantoprazole](#)
- [Spironolactone](#)
- [Torsemide](#)

Analyze Clear

Search

### Search Interact

Search

Search

#### Important Product Information

**Interactions DOES NOT address chemical compatibility related to I.V. drug preparation or administration.** Information regarding the compatibility of mixing two or more I.V. drugs together in the same container, or running them together through the same I.V. administration line is available through the I.V. Compatibility button. This is available to Institutional clients and others as an add-on from the main Lexicomp Online screen (button in upper left hand section).

# Ресурсы, посвященные неблагоприятным побочным эффектам ЛС:

- Ресурс содержит информацию о частоте неблагоприятных побочных эффектов, их классификацию (основан на инструкциях по применению и пострегистрационных исследованиях, на английском языке): <http://sideeffects.embl.de>
- Ресурс содержит информацию о причинах, частоте, клинических особенностях повреждений печени, связанных с назначенными лекарственными средств: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>



# Темы для самостоятельной работы

1. Назначение препаратов с предполагаемой этиотропной эффективностью off-label у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19, нормативная база.
2. Основы рационального комбинирования лекарств и прогнозирования клинически значимых межлекарственных взаимодействий у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19
3. Нежелательные лекарственные реакции лекарственных средств рекомендуемых к применению у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19

# Контрольные вопросы

1. Укажите взаимосвязь между фармакокинетикой и фармакодинамикой.
2. Аллергические и псевдоаллергические реакции на лекарственные средства.
3. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств при нарушенной функции печени и почек.
4. Приведите примеры фармакокинетических взаимодействий.
5. Приведите примеры лекарственных средств с высоким печеночным клиренсом.
6. Приведите примеры токсических эффектов лекарственных средств, рекомендованных к применению у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19
7. Приведите примеры нежелательных лекарственных реакций лекарственных препаратов, рекомендованных к применению у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19.

# Рекомендуемая литература

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 марта 2020 №1984 «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19»
2. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27 марта 2020 версия 4 «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)
3. Учебно-методическое пособие «Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика». – М.: 2020, 70 с.
4. Письмо Роспотребнадзора от 21.01.2020 № 02/706-2020-27 «Временные рекомендации по лабораторной диагностике новой коронавирусной инфекции, вызванной 2019-nCov»
5. Постановление от 28 ноября 2013 года N 64 Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 1.3.3118-13 "Безопасность работы с микроорганизмами I-II групп патогенности (опасности)"
6. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Внебольничная пневмония», 2018 год
7. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика Учебно-методическое пособие, Москва, 2020 г.
8. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации №6 от 13.03.2020 г. «О дополнительных мерах по снижению риска распространения COVID-2019»
9. Клиническая фармакология. Общие вопросы клинической фармакологии: практикум: учебное пособие/ под ред. В. Г. Кукеса; Д. А. Сычев, Л.С. Долженкова, В.К. Прозорова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 224 с.: ил.
10. Клиническая фармакология: национальное руководство по клинической фармакологии/ Под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепяхина, В.И. Петрова. – М.: Гэотар-Медиа, 2014.- 976 с.
11. Сычев Д.А. (ред.) Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. Учебное пособие для врачей. 2-е издание, исправленное и дополненное/ СПб.:ЦОП «Профессия», 2018. -272с.,ил.

# Информация о коронавирусной инфекции

- Страница Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)  
<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- Страница о коронавирусе на сайте Минздрава  
[www.rosminzdrav.ru](http://www.rosminzdrav.ru)
- Страница о коронавирусе на сайте Роспотребнадзора  
<https://rospotrebnadzor.ru/about/info/news/>
- Стопкоронавирус.пф. <https://coronavir.ru>
- Центры по контролю и профилактике заболеваний США (CDC)  
<https://www.cdc.gov/coronavirus/COVID-19/index.html>
- Интерактивная карта, которую поддерживает международный исследовательский проект GISAID.  
<https://www.gisaid.org/epifluapplications/global-cases-betacov/>
- Агрегатор, собирающий самую последнюю информацию о заболевших, которую публикуют китайские власти и локальные СМИ  
<https://ncov.dxy.cn/ncovh5/>
- Он-лайн карта заражений  
<https://coronavirus-monitor.ru/>

# Список использованных сокращений

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
ЛП – лекарственный препарат  
ЛС - лекарственное средство  
МВ- межлекарственные взаимодействия  
МО – медицинская организация  
НЛР- нежелательные лекарственные реакции  
НПР – нежелательные побочные реакции  
ПЖНВЛП – перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов  
ФК- формулярная комиссия  
ФС – формулярная система  
ЭКГ – электрокардиография  
COVID-19 – инфекция, вызванная новым коронавирусом  
SARS-CoV-2  
SARS-CoV – коронавирус, вызвавший вспышку тяжелого острого респираторного синдрома  
SARS-CoV-2 – новый коронавирус, вызвавший вспышку инфекции в 2019-2020 гг.

Материалы подготовлены ФГБОУ ДПО  
«Российская медицинская академия непрерывного  
профессионального образования» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

**Авторский коллектив:**

Архипов В.В.  
Голшмид М.В.  
Захарова Г.Ю.  
Клейменова Е.Б.  
Матвеев А.В.  
Мирзаев Е.Б.  
Мельникова Л.В.  
Отделенов В.А.  
Савельева М.И.  
Синицина И.И.  
Стремоухов А.А.  
Сычев Д.А.  
Сычев И.Н.