

## Дополнительная информация для подготовки

### ПО ОБЩЕЙ ФАРМАКОЛОГИИ

2016/2017 учебный год

**Фармакология** – наука о ВЗАИМОДЕЙСТВИИ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ (лекарственных средств) с ЖИВЫМИ ОРГАНИЗМАМИ ( *Греческое*: pharmakon – лекарство, logos - учение ) Фармакология – НАУКА о ЛЕКАРСТВАХ.

**ФЗ РФ № 61 от 12.04.2010 « Об обращении ЛС»**

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА (ЛС)** - вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека, проникающие в органы, ткани, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности.

К ЛС относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты.

**Фармацевтические субстанции (ФС)** - ЛС в виде действующих веществ, обладающие фарм. активностью, предназначенные для производства, изготовления лек. препаратов и определяющие их эффективность.

**Лекарственные препараты** - ЛС в виде **лекарственных форм (ЛФ)**, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности.

**Лекарственные формы** - состояние **лекарственных препаратов**, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого лечебного эффекта.

**Международное непатентованное наименование ЛС (МНН)** - наименование фарма. субстанции, рекомендованное ВОЗ.

**Торговое наименование ЛС** - наименование ЛС, присвоенное его **разработчиком**.

**Оригинальное ЛС** - ЛС, содержащее **впервые полученную** ФС или новую комбинацию ФС, эффективность и безопасность которых подтверждены результатами доклинических и клинических исследований.

**Воспроизведенное ЛС** - ЛС, содержащее такую же ФС или комбинацию таких же ФС в такой же ЛФ, что и оригинальное ЛС, и поступившее в обращение после поступления в обращение оригинального ЛС; *воспроизведенное ЛС = Дженерик*

Некоторые ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ очень ядовиты, и их не применяют в медицинской практике. Их изучают представители другой науки, ответившейся от фармакологии- **ТОКСИКОЛОГИИ** ( *Греческ.:* toxicon – яд).

**Парацельс**- Швейцарский алхимик, врач, философ, естество испытатель, основоположник медицинской химии (1493 – 1541) «Всё есть яд, ничто не лишено ядовитости, и всё есть лекарство. Лишь только доза делает вещество ядом или лекарством.»

**Выбор ЛС** (основная задача врача) - осуществляется на основании **СРАВНЕНИЯ КЛИНИКО - ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЛС (КФХ ЛС)**.

**Основные РАЗДЕЛЫ КФХ ЛС:**

1. **ФАРМАКОДИНАМИКА (ФД)**,
2. **ФАРМАКОКИНЕТИКА (ФК)**,
3. **НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ (НЭ)**,
4. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛС**.

**Фармакодинамика (ФД) = Механизм действия и фармакологические эффекты** (1.ЛС должно **ДЕЙСТВОВАТЬ** на причину заболевания; 2. Врач выбирает Группу ЛС с Механизмом, **ДЕЙСТВУЮЩИМ** на причину заболевания; 3. Механизм действия зависит от **ХИМИЧЕСКОГО** строения ЛС).

**Фармакокинетика (ФК) = ПАРАМЕТРЫ ФК определяют КОНЦЕНТРАЦИЮ ЛС в органе мишени у КОНКРЕТНОГО пациента**

**ОСНОВНЫЕ параметры ФК:**

- 1.Выбор пути введения;
- 2.Всасывание;
- 3.Пресистемная элиминация;
- 4.Биодоступность;
5. Связь с белками плазмы крови;
6. Объём распределения;
7. Терапевтический диапазон;
- 8.Скорость наступления и длительность эффекта;
- 9.Элиминация;
- 10.Биотрансформация;
- 11.Экскреция.

**Выбор пути введения определяют:**

- 1.ЛОКАЛИЗАЦИЯ ОРГАНА МИШЕНИ;
2. НАЛИЧИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ (ЛФ);
- 3.БИОДОСТУПНОСТЬ из ЛФ;

и другие (ПОЛ, Возраст, Экстренность, Безопасность метода (пути) введения; Тяжесть состояния и сопутствующая патология).

**ПРЕСИСТЕМНАЯ ЭЛИМИНАЦИЯ - БИОТРАНСФОРМАЦИЯ И / ИЛИ ЭКСКРЕЦИЯ до попадания ЛС в СИСТЕМНЫЙ кровоток в АКТИВНОЙ форме.**

**БИОДОСТУПНОСТЬ – часть ЛС, попадающая в СИСТЕМНЫЙ кровоток в АКТИВНОЙ форме.**

**ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ДИАПАЗОН– диапазон концентраций ЛС, от МИНИМАЛЬНОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ до МИНИМАЛЬНОЙ ТОКСИЧЕСКОЙ**

**ЭЛИМИНАЦИЯ - БИОТРАНСФОРМАЦИЯ и/или ЭКСКРЕЦИЯ** (совокупность процессов в результате которых снижается концентрация активной формы ЛС в кровотоке (организме, органе-мишени).

**Биотрансформация – химическое превращение (метаболизм) ЛС в результате которого изменяется биологическая активность ЛС.**

**Экскреция – выведении ЛС из организма.**

**НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ (НЭ):**

- 1.при терапевтической концентрации;
- 2.при токсической концентрации;
- 3.несвязанные с концентрацией.

## **Виды взаимодействия:**

1. Физико-химическое (фармацевтическое);
2. Фармакодинамическое;
3. Фармакокинетическое.

**Физико-химическое (фармацевтическое)** – возникновение реакции при смешивании лекарств в одном шприце или месте введения (инфузионный сосуд, желудочно-кишечный тракт и т.п.).

**Мониторинг проводимой ФТ** (контроль эффективности и безопасности).

## **Методы контроля (мониторинга) Э и Б:**

-КЛИНИЧЕСКИЕ; -ЛАБОРАТОРНЫЕ; -ПАРАКЛИНИЧЕСКИЕ;

**Мониторинг (контроль) Э и Б проводится:** - ДО НАЗНАЧЕНИЯ ЛС; - В ПРОЦЕССЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЛС; - ПОСЛЕ ФАРМАКОТЕРАПИИ.

## **ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ:**

1. Лечение должно быть **ЭТИОТРОПНЫМ** (Направленно на причину заболевания).
2. ЛС должно создавать (и поддерживать) **ЭФФЕКТИВНУЮ** концентрацию в органе мишени.
3. Нельзя одновременно применять более 2-х (максимум 3-х) ЛС (результаты взаимодействия ЛС становятся **НЕПРЕДСКАЗУЕМЫМИ**).
4. При возможности выбора, необходимо выбрать максимально безопасное ЛС.
5. При **ОЦЕНКЕ/КОНТРОЛЕ** терапии необходимо всегда использовать принцип «*Ex Juvantibus*». (*латинское: ex - исходя из, juvans - помогающий*). - Терапия (лечение) проводимое в целях уточнения и **ПОДТВЕРЖДЕНИЯ** диагноза.

## **Основы ФАРМАКОНАДЗОРА.**

### **НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ:**

**ОТРИЦАТЕЛЬНОЕ влияние ЛС на эмбрион и плод:** Эмбриотоксический эффект; Тератогенный эффект; Фетотоксический эффект.

**Эмбриотоксический** – повреждение неимплантированного эмбриона, чаще приводит к его гибели. (*Барбитураты, салицилаты, сульфаниламиды, никотин*).

**Тератогенный** – преимущественно отмечается при приеме ЛС с 3-й по 10-ю недели беременности, может родиться ребенок с пороками развития. (*Талидомид, фенобарбитал, изониазид, левомицетин, тетрациклины, бензодиазепины*).

**Фетотоксический** - результат реакции созревающего или уже зрелого плода на ЛС (III триместр беременности) (*ПВС и НПВС – ингибиторы синтеза простагландинов, вызывают преждевременное закрытие артериального протока -с последующей персистирующей лёгочной гипертензией у новорожденного, нефротоксичностью у плода и перивентрикулярным кровоизлиянием*)

**Неблагоприятные побочные реакции ЛС** (терминология **ВОЗ** для описания НПР):

1. Побочные эффекты;
2. Нежелательные лекарственные реакции;
3. Нежелательный случай

**Побочные эффекты** - любой непреднамеренный эффект фармацевтического продукта, который развивается при использовании в обычных дозах и который обусловлен его фармакологическим действием.

**Нежелательные лекарственные реакции** - вредные и непредвиденные эффекты вследствие применения ЛП в терапевтических дозах с целью профилактики, лечения, диагностики или изменения физиологической функции человека.

**Нежелательный случай** - любое неблагоприятное событие, которое возникает на фоне лечения лекарственным препаратом и которое не обязательно имеет причинно-следственную связь с его применением.

### **ФЗ РФ № 61 от 12.04.2010 « Об обращении ЛС»**

**Безопасность ЛС** - характеристика ЛС, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью;

**Эффективность ЛП** - характеристика степени положительного влияния лекарственного препарата на течение, продолжительность заболевания или его предотвращение, реабилитацию, на сохранение, предотвращение или прерывание беременности;

**Статья 64. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов.**

**Часть 1.** ЛП, находящиеся в обращении на территории РФ, подлежат мониторингу безопасности в целях выявления возможных негативных последствий их применения, предупреждения пациентов и их защиты от применения таких препаратов.

**Часть 3. (сокр.) Субъекты обращения ЛС обязаны сообщать обо всех случаях побочных действий, не указанных в инструкции по применению ЛП, о серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении ЛП, об особенностях взаимодействия ЛП с другими ЛП, которые были выявлены при проведении клинических исследований и применении ЛП.**

**Часть 4. За несообщение или сокрытие сведений, предусмотренных частью 3 настоящей статьи, лица, которым они стали известны по роду их профессиональной деятельности, несут ответственность в соответствии с законодательством РФ.**

**ПРОГРАММА ВОЗ ПО МОНИТОРИНГУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ – 1968г.**  
10 стран-участниц в 1968г., более 80 стран-участниц в 2007г. **РФ присоединилась в 1998 г.**

**Фармаконадзор (определение ВОЗ 2002г) - «Наука и деятельность, направленные на выявление, оценку, понимание и предупреждение неблагоприятных побочных эффектов и/или любых других возможных проблем, связанных с ЛС»**

**Метод спонтанных сообщений (МСС) – основной инструмент фармаконадзора.**

**Спонтанное сообщение** – действие, посредством которого внимательный врач, или другой специалист здравоохранения, или обычный человек, заметивший, что заболевание, симптом или расстройство **может** быть связано с применением лекарства, **сообщает об этом факте** в соответствующие органы. *(Тот, кто сообщает как правило не является клиническим фармакологом или человеком знакомым с анализом НПР, **НО** это не означает его неправоту, дальнейший анализ проводят специалисты центров мониторинга.)*

## **Работа национальных/ региональных центров фармаконадзора:**

1. Экспертный анализ поступающих сообщений о НПР;
2. Создание собственной базы данных НПР;
3. Локальный анализ данных и выявление сигналов;
4. Своевременное оповещение о сигналах регулирующих органов, специалистов здравоохранения.

*ПРИМЕР:* **Метамизол натрия (Анальгин)**, с **ВЫСОКОЙ** частотой вызывает **АГРАНУЛОЦИТОЗ**, может вызывать **анафилактический шок, коллаптоидное состояние**, развитие жизнеугрожающих состояний часто бывают непредсказуемым, в том числе и у детей.

*ПРИМЕР результатов фармаконадзора:* Препараты, содержащие **Фузафунгин (Биопарокс)** увеличивают риск **СЕРЬЁЗНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ, УГРОЖАЮЩИХ ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ**, в том числе **БРОНХОСПАЗМА**, **риск развития НР превышает эффективность**. (Фармаконадзорный комитет по оценке рисков Европейского Медицинского Агентства (ЕМА) рекомендует отозвать разрешение на продажу **2015г.** *Источник: [http:// www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)*).

## **Основы доказательной медицины.**

**Доказательная медицина (ДМ) (*Evidence Based Medicine*)** - подход к медицинской практике, при котором решения о применении профилактических, диагностических и **ЛЕЧЕБНЫХ** мероприятий принимаются исходя из имеющихся доказательств их эффективности и безопасности, а такие доказательства подвергаются поиску, сравнению, обобщению и широкому распространению для использования в интересах пациентов (*Evidence Based Medicine Working Group, 1993*).

**Принципы ДМ:** В основе доказательной медицины лежит проверка эффективности и безопасности методик диагностики, профилактики и лечения в **КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ**. Под практикой ДМ *понимают* использование данных, полученных из клинических исследований, в повседневной клинической работе врача.

**Доклиническое исследование ЛС-** биологические, микробиологические, иммунологические, токсикологические, фармакологические, физические, химические и другие исследования ЛС путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности ЛС.

**Клиническое исследование (КИ) ЛП** - изучение диагностических, лечебных, профилактических, фармакологических свойств ЛП **в процессе его применения у человека**, в том числе процессов всасывания, распределения, изменения и выведения, путем применения научных методов оценок **в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности ЛП, данных о нежелательных реакциях организма человека на применение лекарственного препарата и об эффекте его взаимодействия с другими ЛП и (или) пищевыми продуктами.**

**Многоцентровое КИ ЛП** для медицинского применения - **КИ ЛП** для медицинского применения, проводимое разработчиком ЛП в **двух и более** медицинских организациях по **единому протоколу** клинического исследования ЛП.

**Уровни доказательности (Уровни достоверности):**

- 1a** Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ)
- 1b** Данные получены по результатам одного РКИ;
- 2a** Доказательства получены на основе метаанализов исследований без рандомизации;
- 2b** Хотя бы одно хорошо выполненное квазиэкспериментальное исследование;
- 3** Хорошо выполненные неэкспериментальные исследования: сравнительные, корреляционные или «случай-контроль»;
- 4** Экспертное консенсусное мнение либо клинический опыт признанного авторитета;

**Градация качества рекомендации:**

**А Высокий** = Большие двойные слепые плацебоконтролируемые исследования, а также данные, полученные при метаанализе нескольких РКИ (*Мы уверены, что истинный эффект соответствует предполагаемому*);

**В Умеренный** = Небольшие рандомизированные и контролируемые исследования, при которых статистические данные построены на небольшом числе больных (*Истинный эффект близок к предполагаемому, но есть вероятность различий*);

**С Низкий** = Нерандомизированные клинические исследования на ограниченном количестве пациентов (*Истинный эффект может значительно отличаться от предполагаемого*);

**Д Очень низкий** = Выработка группой экспертов консенсуса по определённой проблеме (*Предполагаемый эффект очень неопределённый и в частом проценте случаев может быть далёк от истины*).