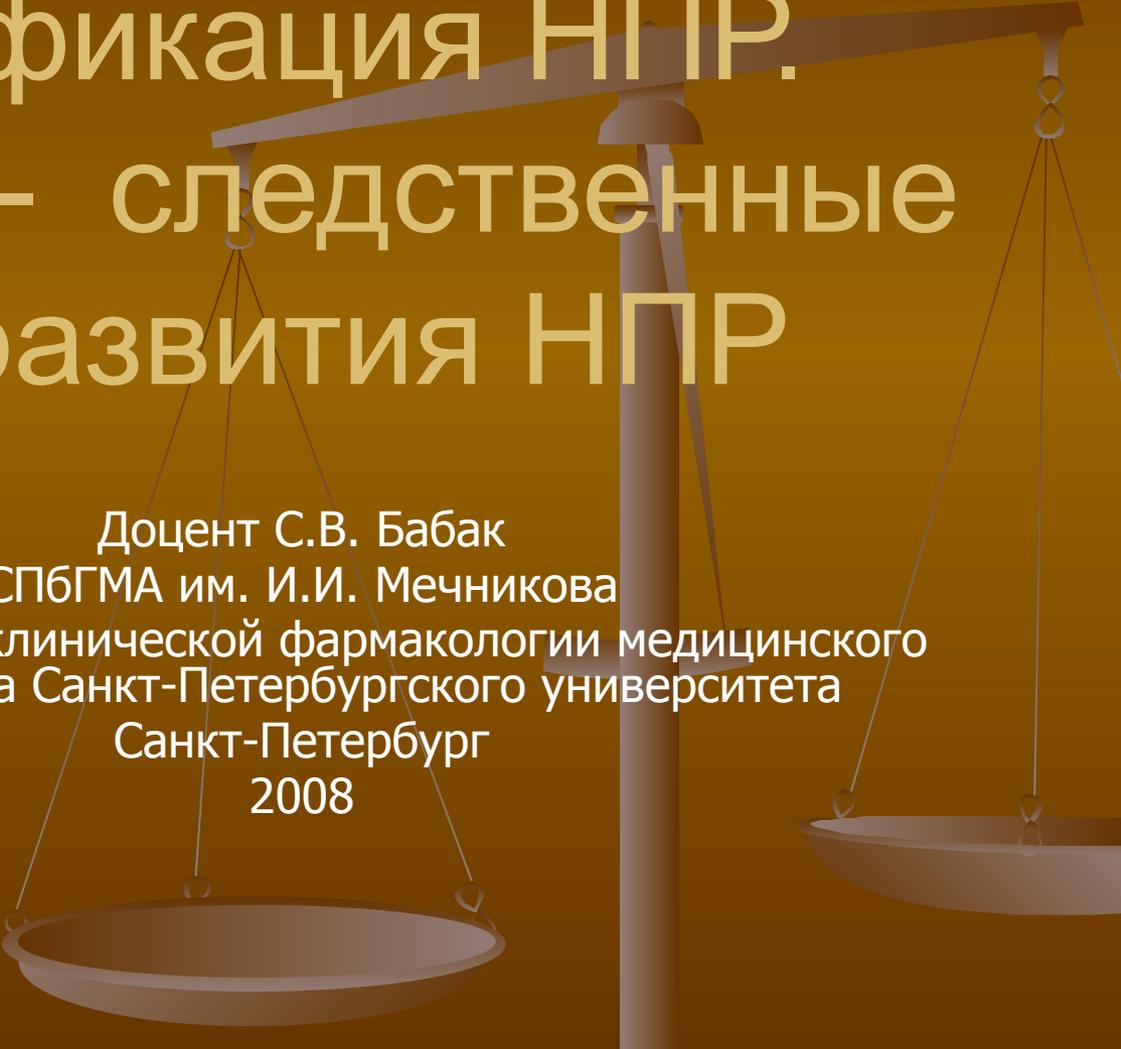
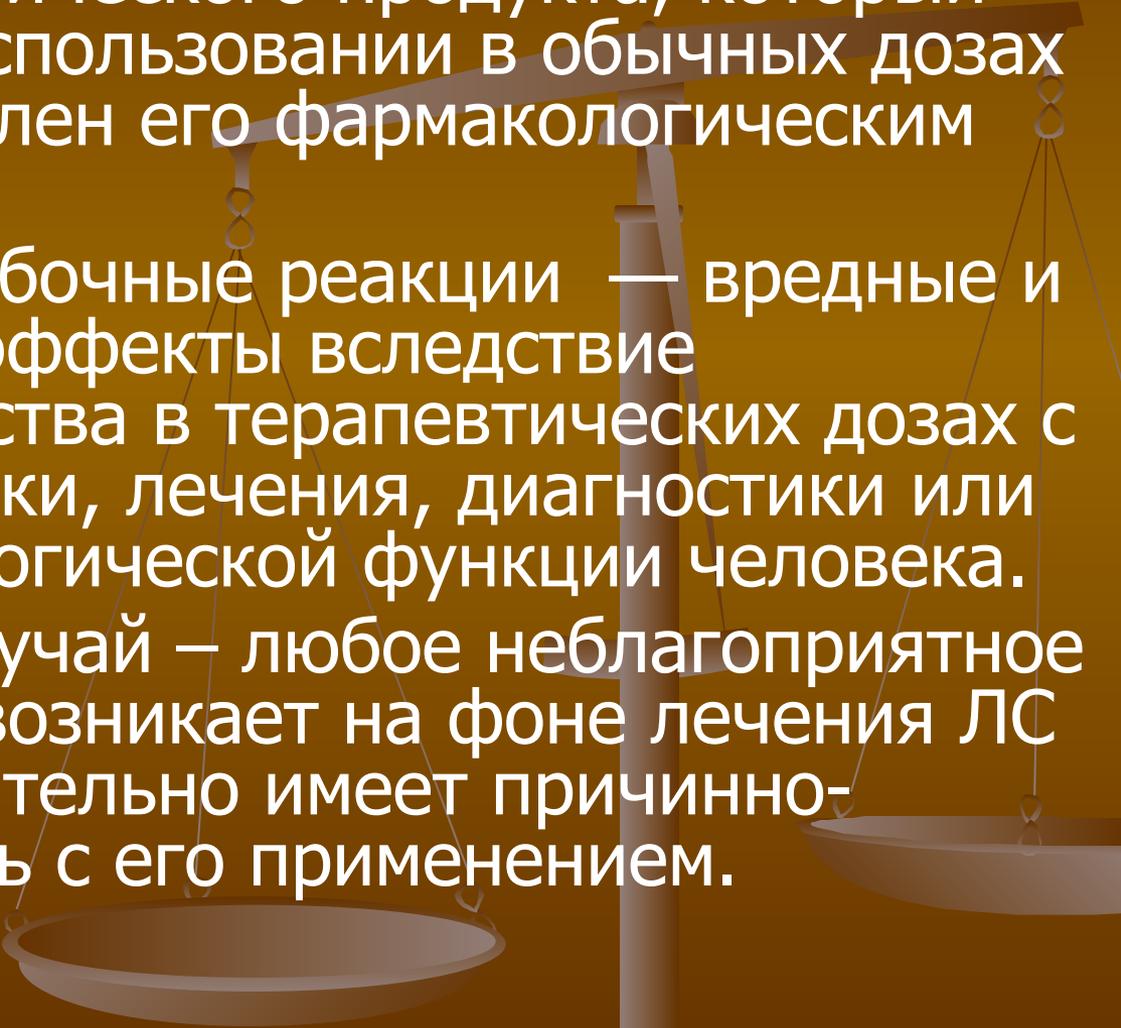


# Терминология и классификация НПР. Причинно- следственные связи развития НПР



Доцент С.В. Бабак  
СПБГМА им. И.И. Мечникова  
Лаборатория клинической фармакологии медицинского  
факультета Санкт-Петербургского университета  
Санкт-Петербург  
2008

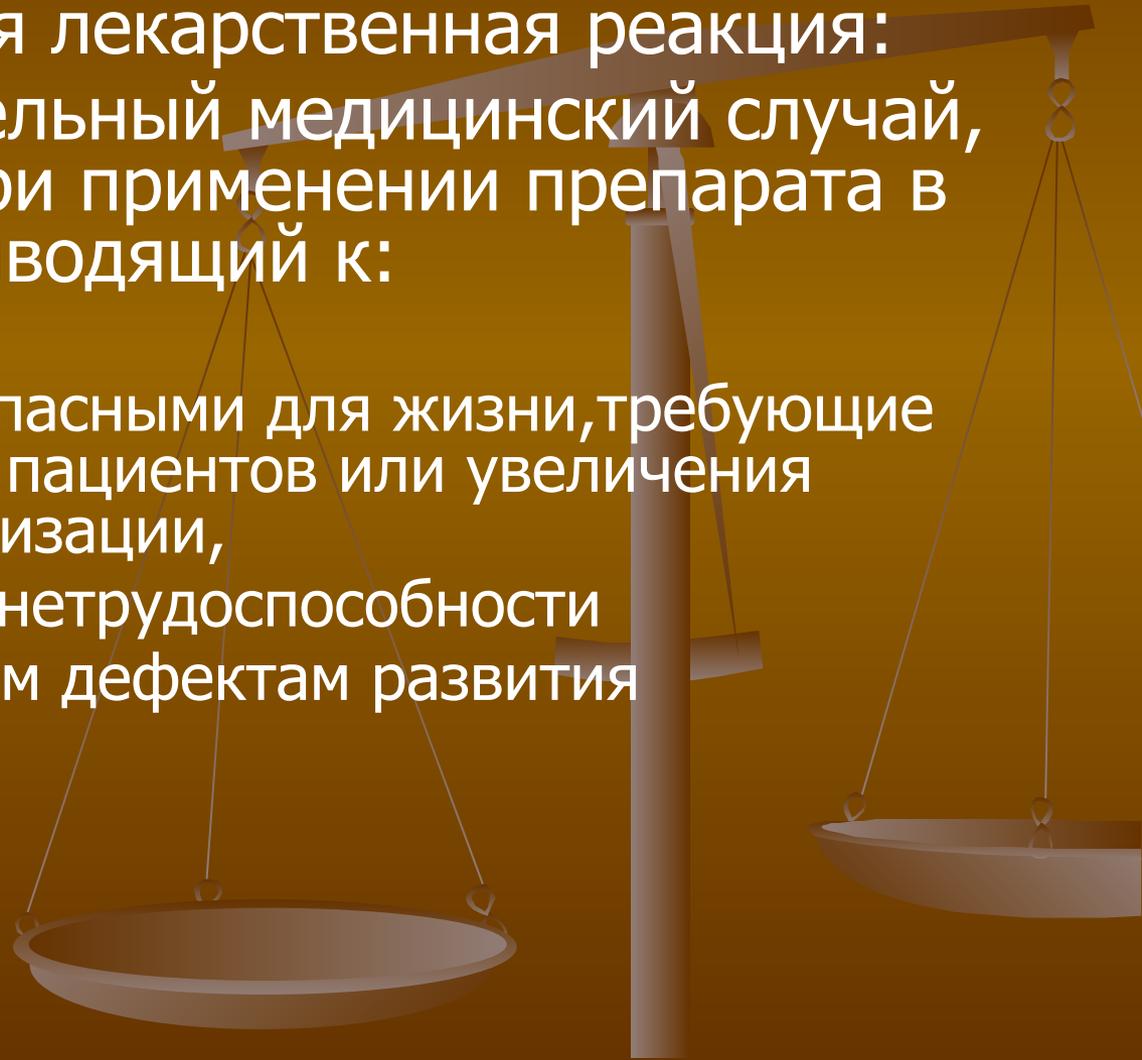
# Унифицированная терминология (ВОЗ, 1996)

- Побочный эффект – любой непреднамеренный эффект фармацевтического продукта, который развивается при использовании в обычных дозах и который обусловлен его фармакологическим действием.
  - Нежелательные побочные реакции — вредные и непредвиденные эффекты вследствие применения лекарства в терапевтических дозах с целью профилактики, лечения, диагностики или изменения физиологической функции человека.
  - Нежелательный случай – любое неблагоприятное событие, которое возникает на фоне лечения ЛС и которое не обязательно имеет причинно-следственную связь с его применением.
- 

# Унифицированная терминология

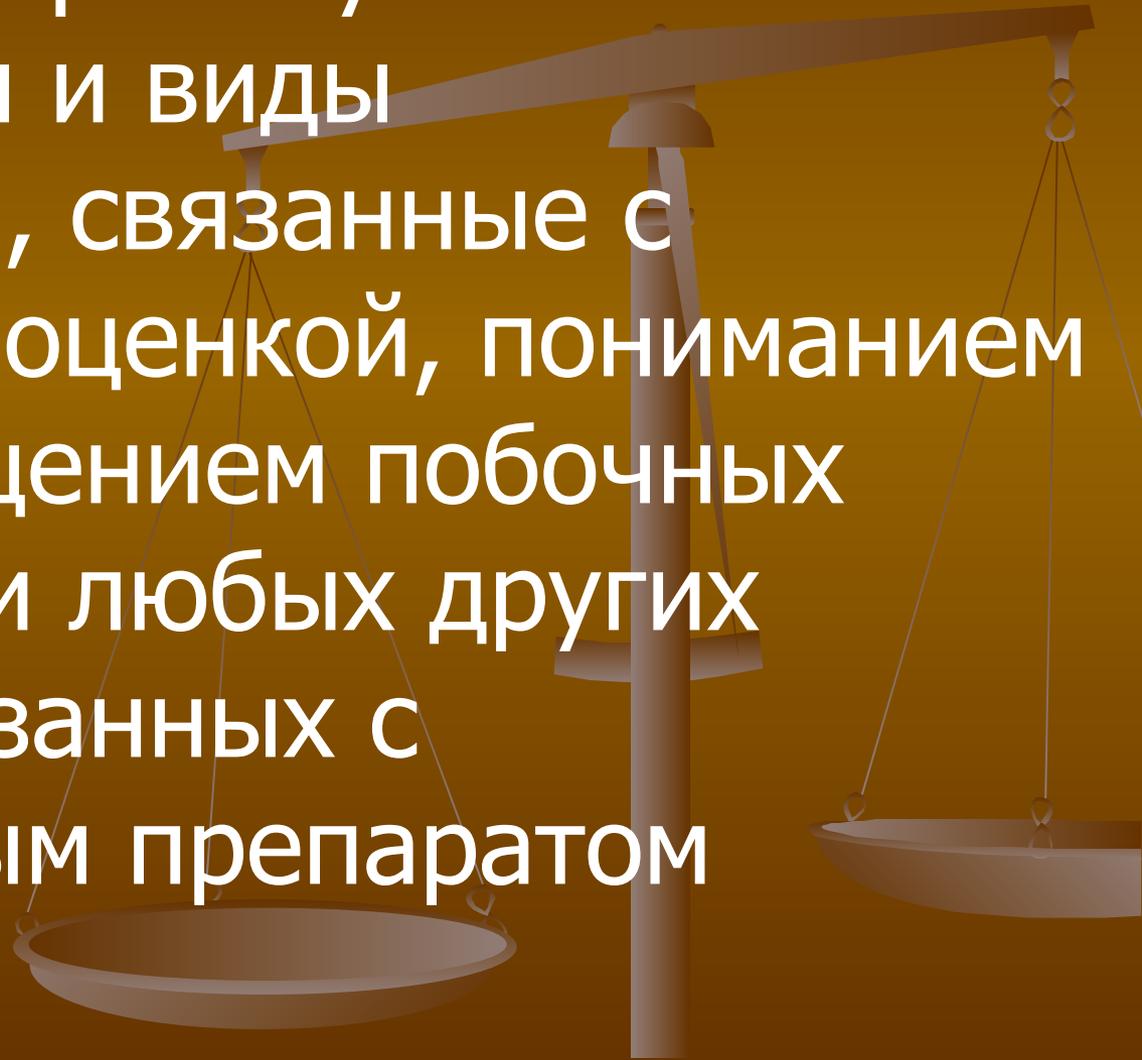
Серьезный нежелательный случай или неблагоприятная лекарственная реакция:

- любой нежелательный медицинский случай, возникающий при применении препарата в любой дозе, приводящий к:
  - смерти,
  - осложнениям опасными для жизни, требующие госпитализации пациентов или увеличения сроков госпитализации,
  - инвалидизации\нетрудоспособности
  - или врожденным дефектам развития



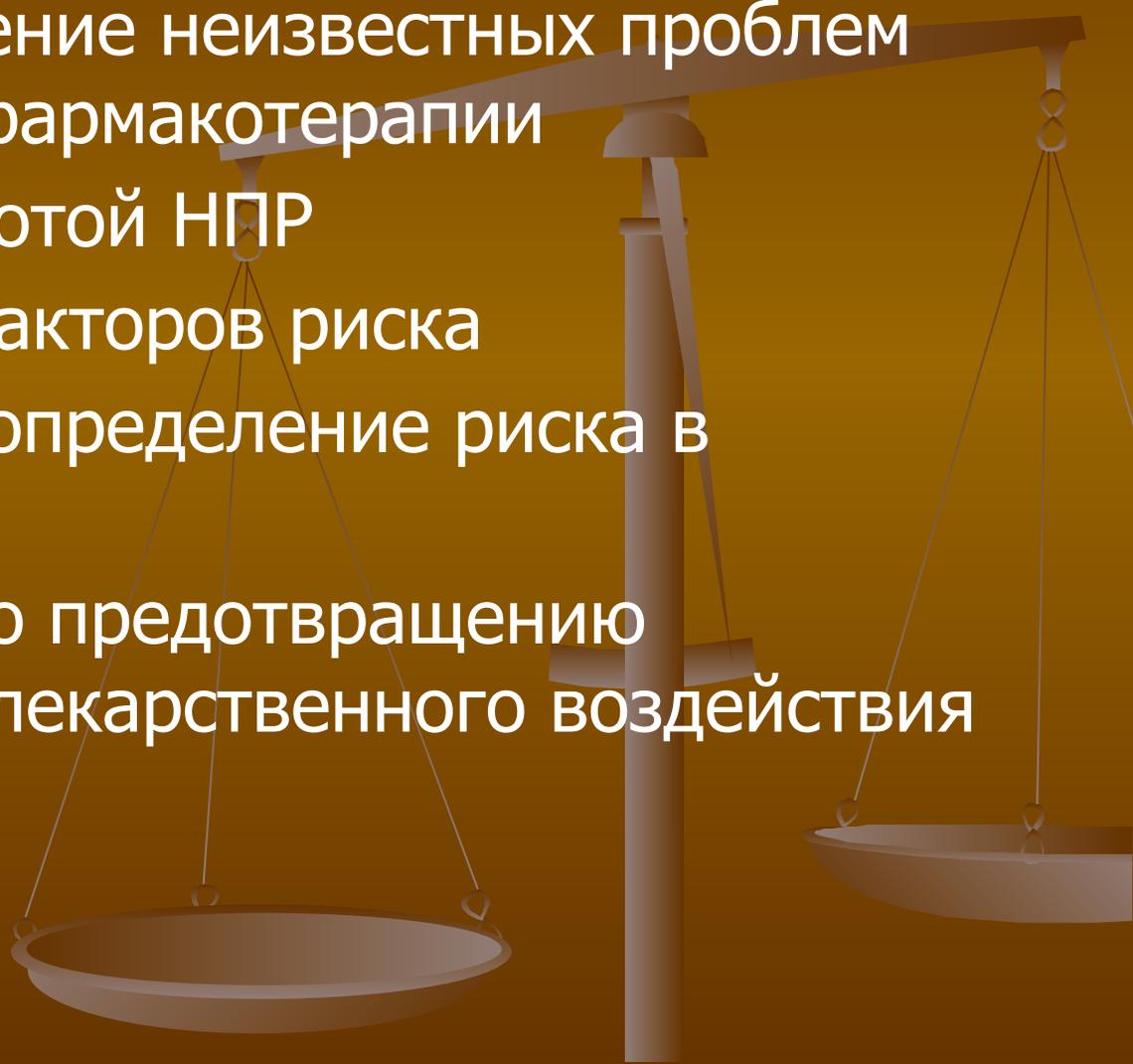
# Унифицированная терминология

- Фармаконадзор - научные исследования и виды деятельности, связанные с выявлением, оценкой, пониманием и предотвращением побочных эффектов или любых других проблем, связанных с лекарственным препаратом



# Фармаконадзор - цели

- Раннее установление неизвестных проблем для безопасной фармакотерапии
- Контроль за частотой НПР
- Распознавание факторов риска
- Количественное определение риска в популяции
- Выработка мер по предотвращению нежелательного лекарственного воздействия



## ■ Реакции, зависящие от препарата (обусловленные свойствами препарата)

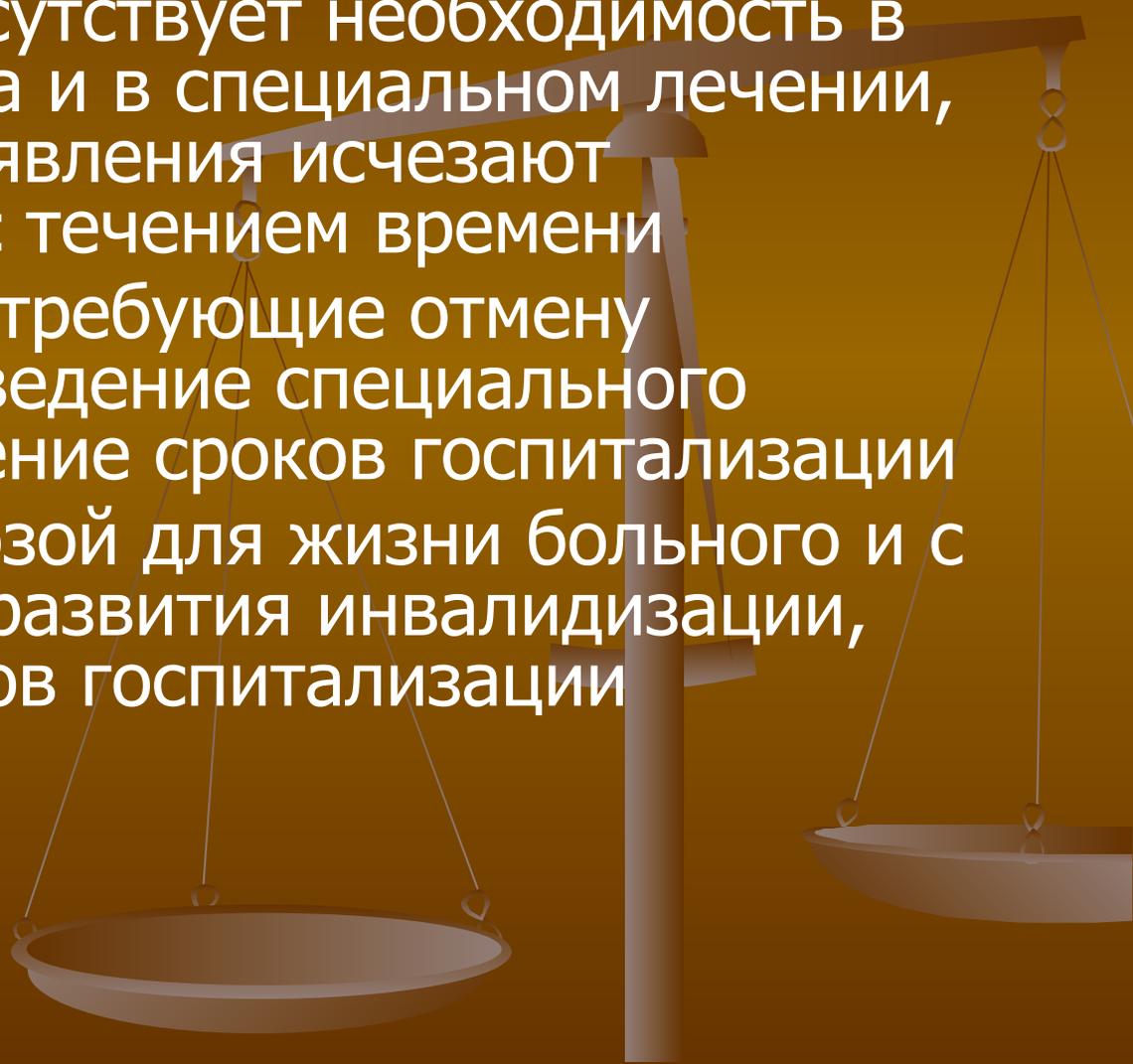
- *Передозировка*
- *Побочный эффект препарата*
- *Лекарственной взаимодействием*

## ■ Реакции, зависящие от чувствительности пациента (обусловленные индивидуальной чувствительностью пациента)

- *Лекарственная толерантность*
- *Лекарственная идиосинкразия*
- *Лекарственная аллергия*
- *Псевдоаллергическая реакция*

# Классификация по тяжести клинического течения

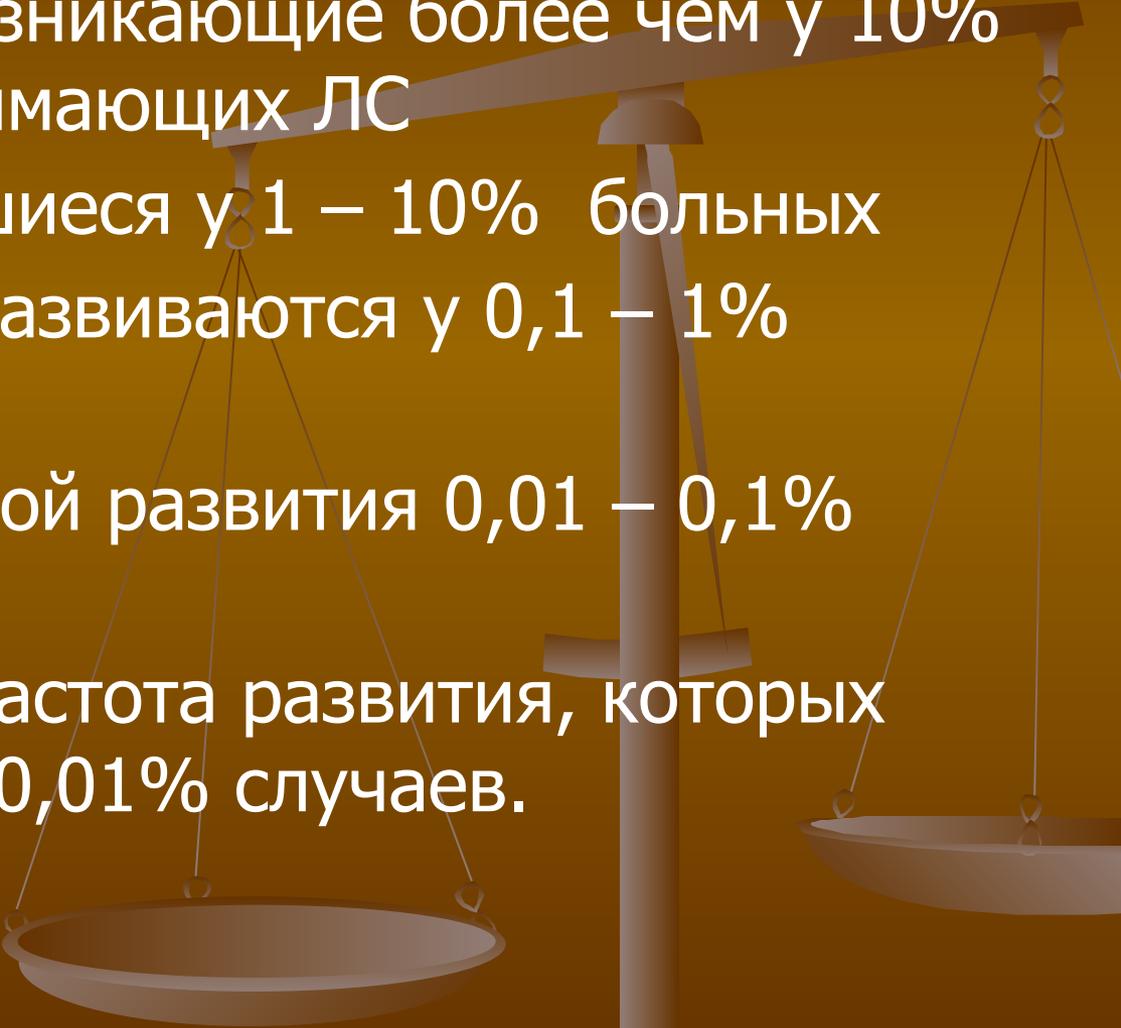
- Легкие НПР - отсутствует необходимость в отмене препарата и в специальном лечении, клинические проявления исчезают самостоятельно с течением времени
- Умеренные НПР, требующие отмену препарата и проведение специального лечения, увеличение сроков госпитализации
- Тяжелые – с угрозой для жизни больного и с высоким риском развития инвалидизации, увеличение сроков госпитализации
- Смертельные



# По клиническим исходам принято делить НПР

- Серьезные влекут за собой – смерть пациента, угрожающее жизни состояние, необходимость экстренной госпитализации или увеличение сроков госпитализации. Развитие генетических нарушений, дефектов развития, зло- и доброкачественных образований, снижение жизненной активности на срок 3 месяца и более, инвалидизация пациента.
- Несерьезные

# По частоте возникновения, НПР подразделяют:

- Очень частые, возникающие более чем у 10% пациентов, принимающих ЛС
  - Частые – развившиеся у 1 – 10% больных
  - Менее частые – развиваются у 0,1 – 1% пациентов
  - Редкие – с частотой развития 0,01 – 0,1% случаев
  - Очень редкие – частота развития, которых возникает менее 0,01% случаев.
- 

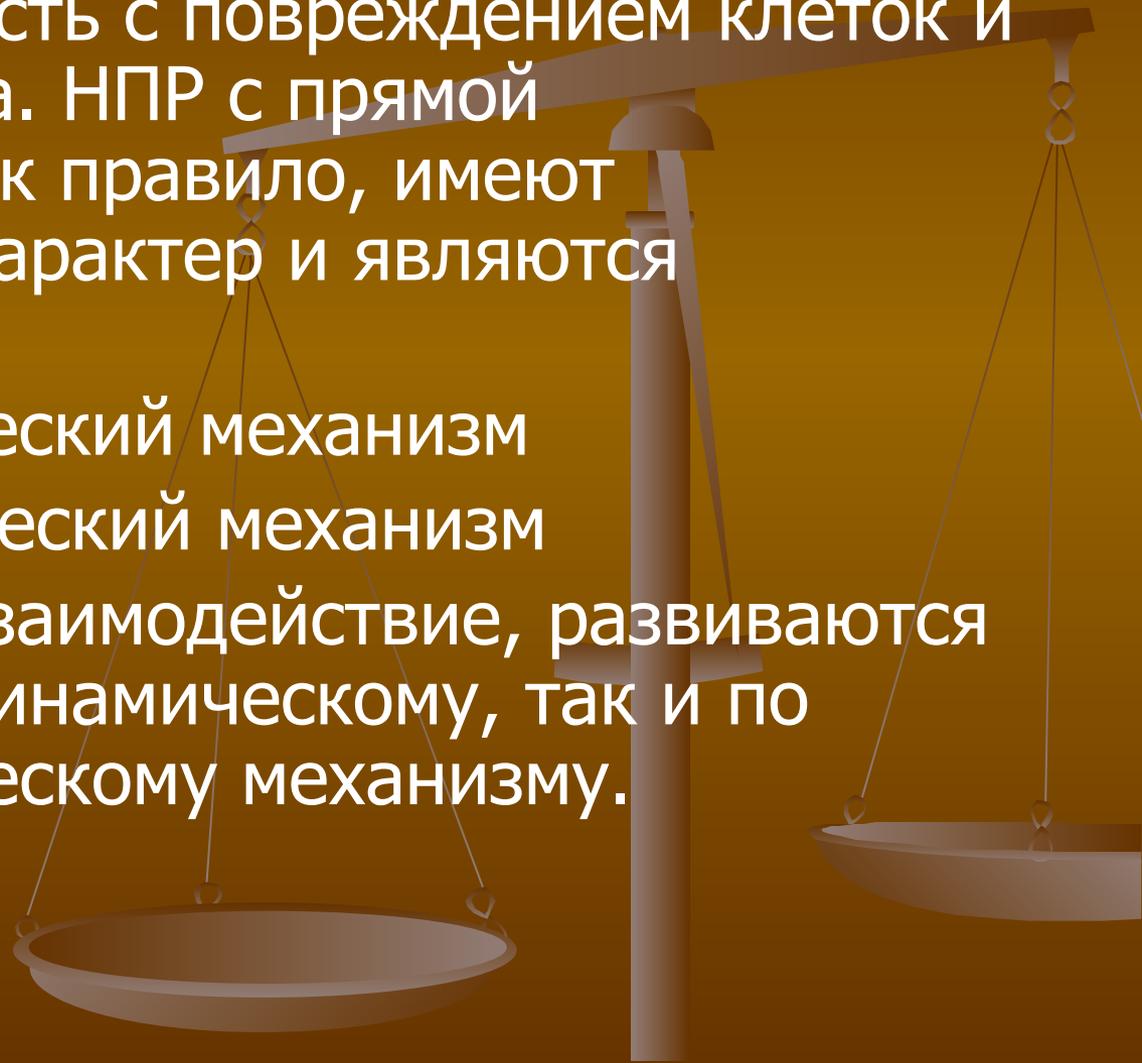
# Степень достоверности

- Достоверная
- Вероятная
- Возможная
- Сомнительная



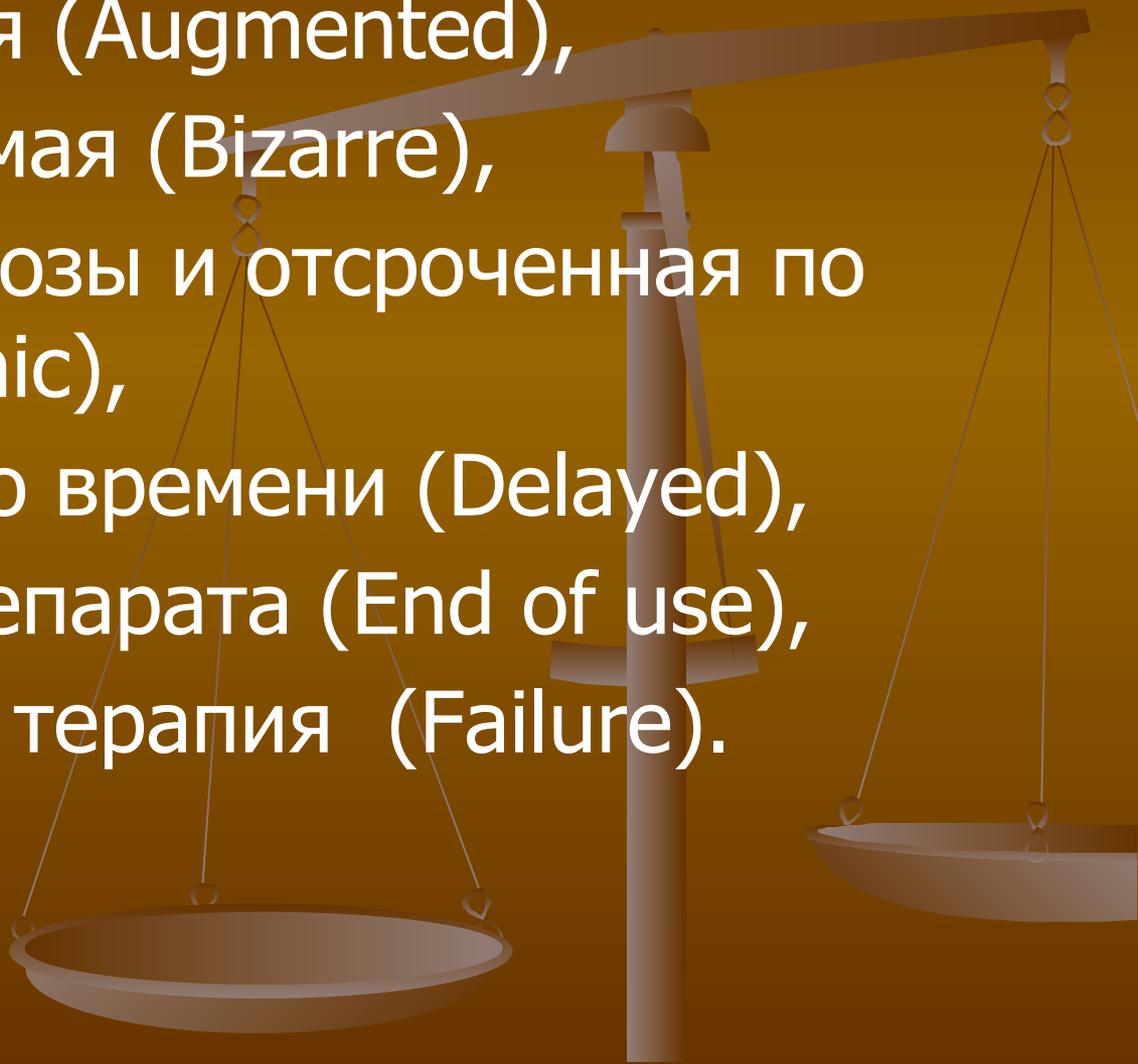
# Механизмы развития НПР

- Прямая токсичность с повреждением клеток и тканей организма. НПР с прямой токсичностью, как правило, имеют дозозависимый характер и являются предсказуемыми.
- Фармакокинетический механизм
- Фармакодинамический механизм
- Лекарственное взаимодействие, развиваются как по фармакодинамическому, так и по фармакокинетическому механизму.



# Примеры классификаций

- Дозо-зависимая (Augmented),
- Дозо-независимая (Bizarre),
- Зависимая от дозы и отсроченная по времени (Chronic),
- Отсроченная по времени (Delayed),
- При отмене препарата (End of use),
- Недостаточная терапия (Failure).



# Примеры классификаций

- DoTS

трехмерная

дозозависимость

зависимость от времени

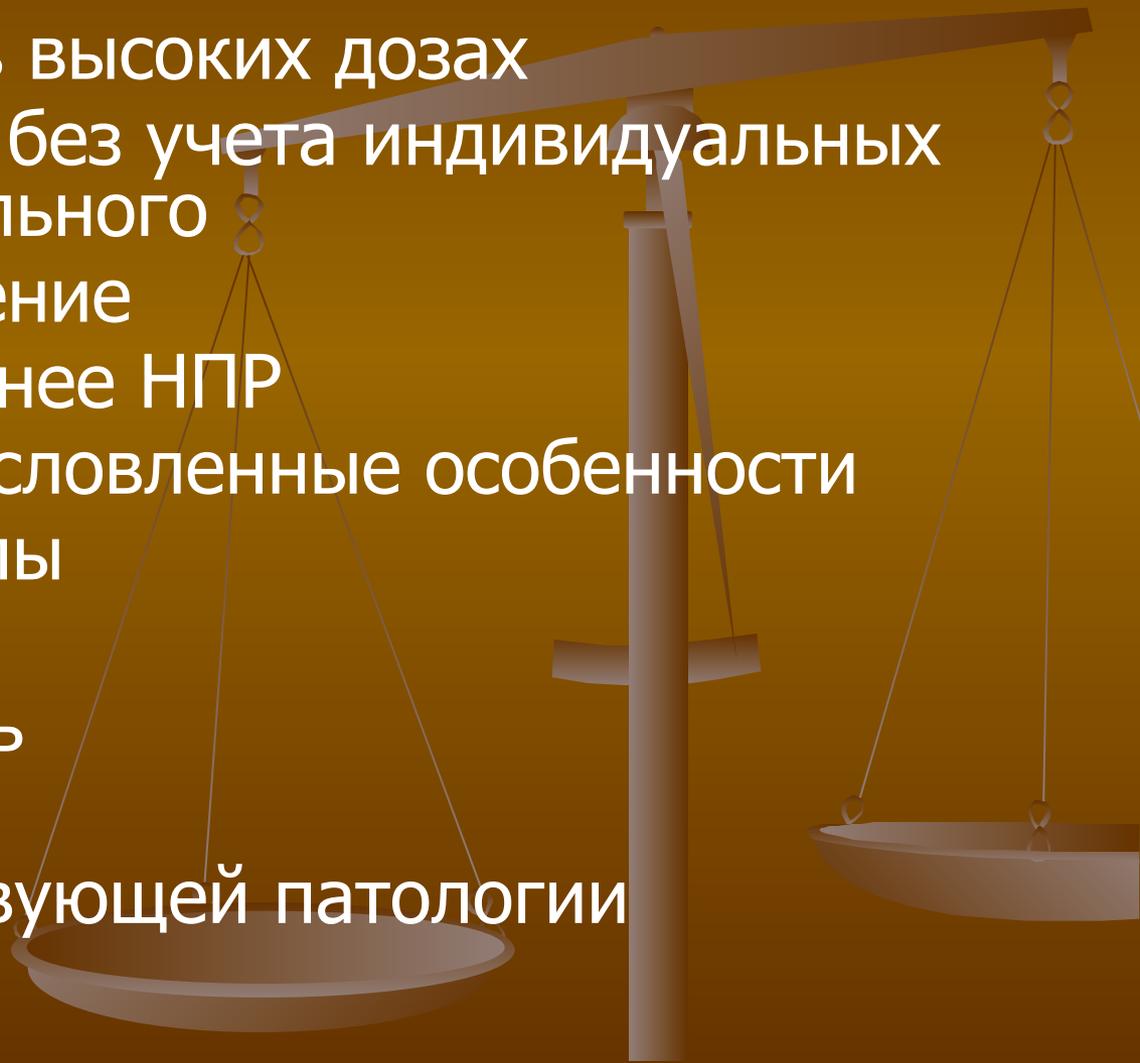
чувствительность

*Aronson J.K. et al, 2003*



# Факторы риска развития НПР

- Общие факторы, предрасполагающие к появлению НПР:
  - назначение ЛС в высоких дозах
  - дозирование ЛС без учета индивидуальных особенностей больного
  - длительное лечение
- 📧 перенесенные ранее НПР
  - генетически обусловленные особенности
- 📧 возрастные группы
- 📧 Пол
- 📧 Наследственность
- 📧 Полипрагмазия
- 📧 Наличие сопутствующей патологии

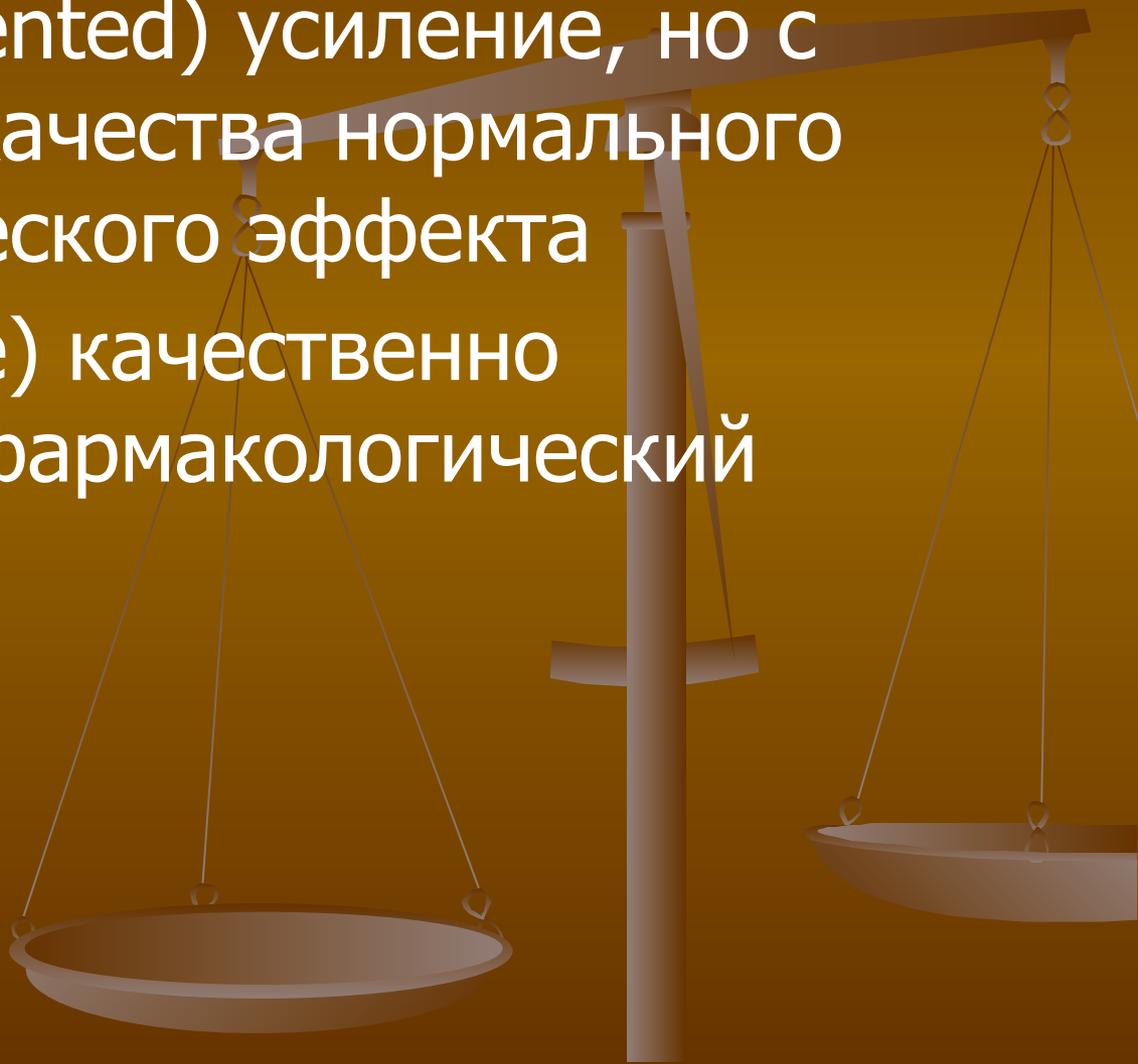


# Дозозависимые НПР (тип А)



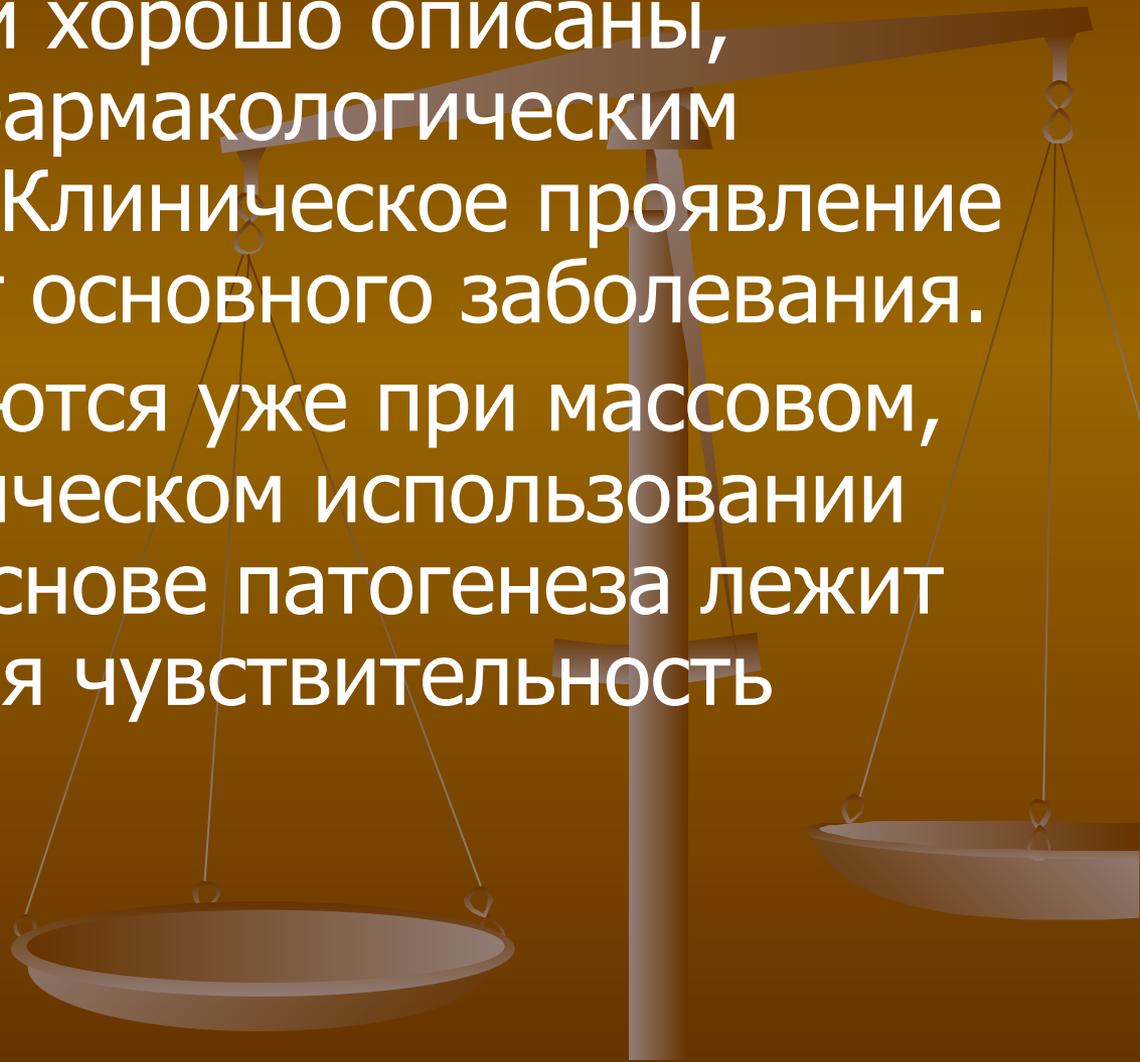
# Механизмы развития неблагоприятных побочных реакций

- Тип А – (augmented) усиление, но с сохранением качества нормального фармакологического эффекта
- Тип В – (bizarre) качественно извращенный фармакологический эффект



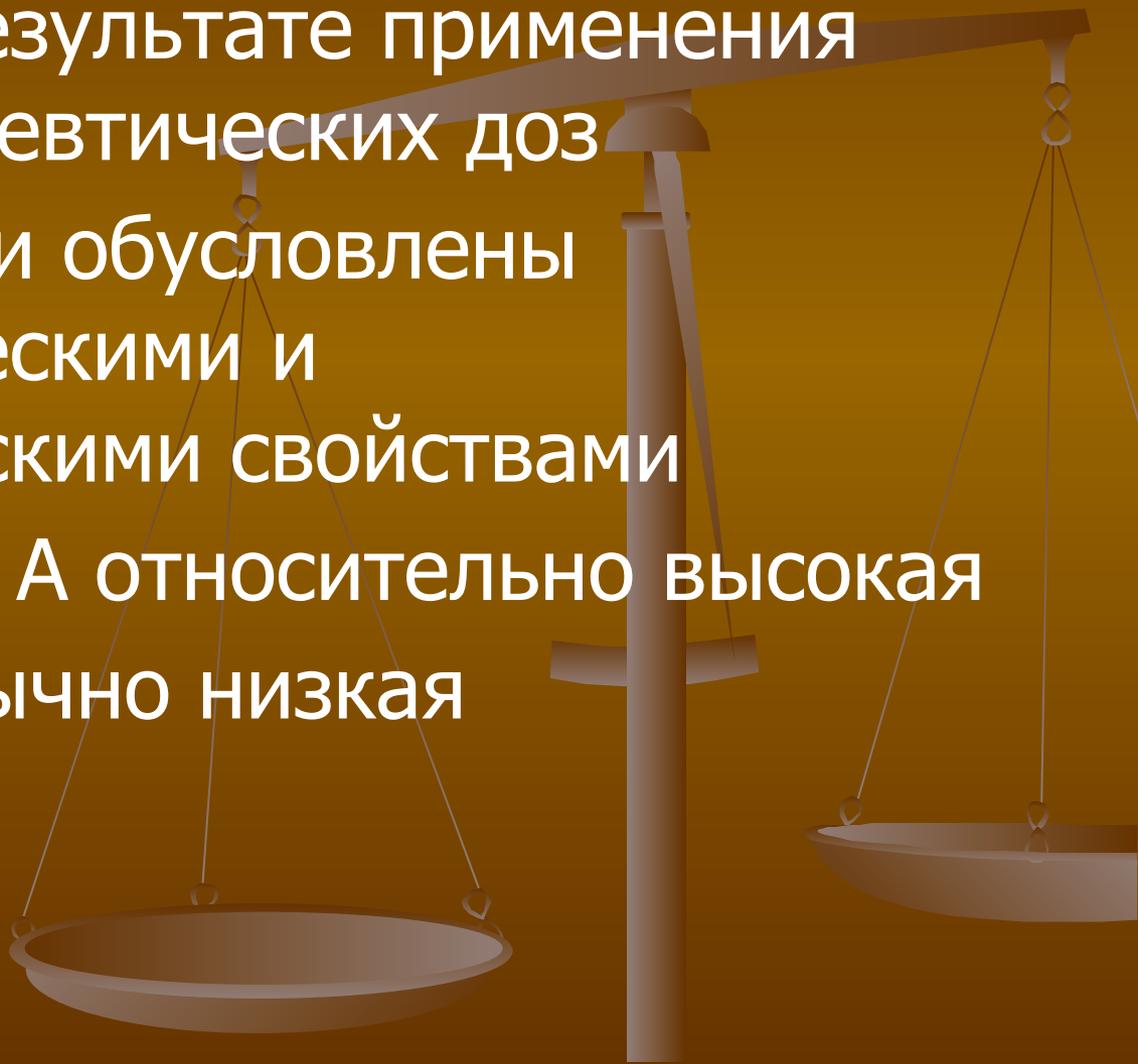
# Механизмы неблагоприятных лекарственных реакций

- Тип А –реакции хорошо описаны, обусловлены фармакологическим действием ЛС. Клиническое проявление НПР зависит от основного заболевания.
- Тип В –выявляются уже при массовом, широком клиническом использовании препарата. В основе патогенеза лежит индивидуальная чувствительность человека.



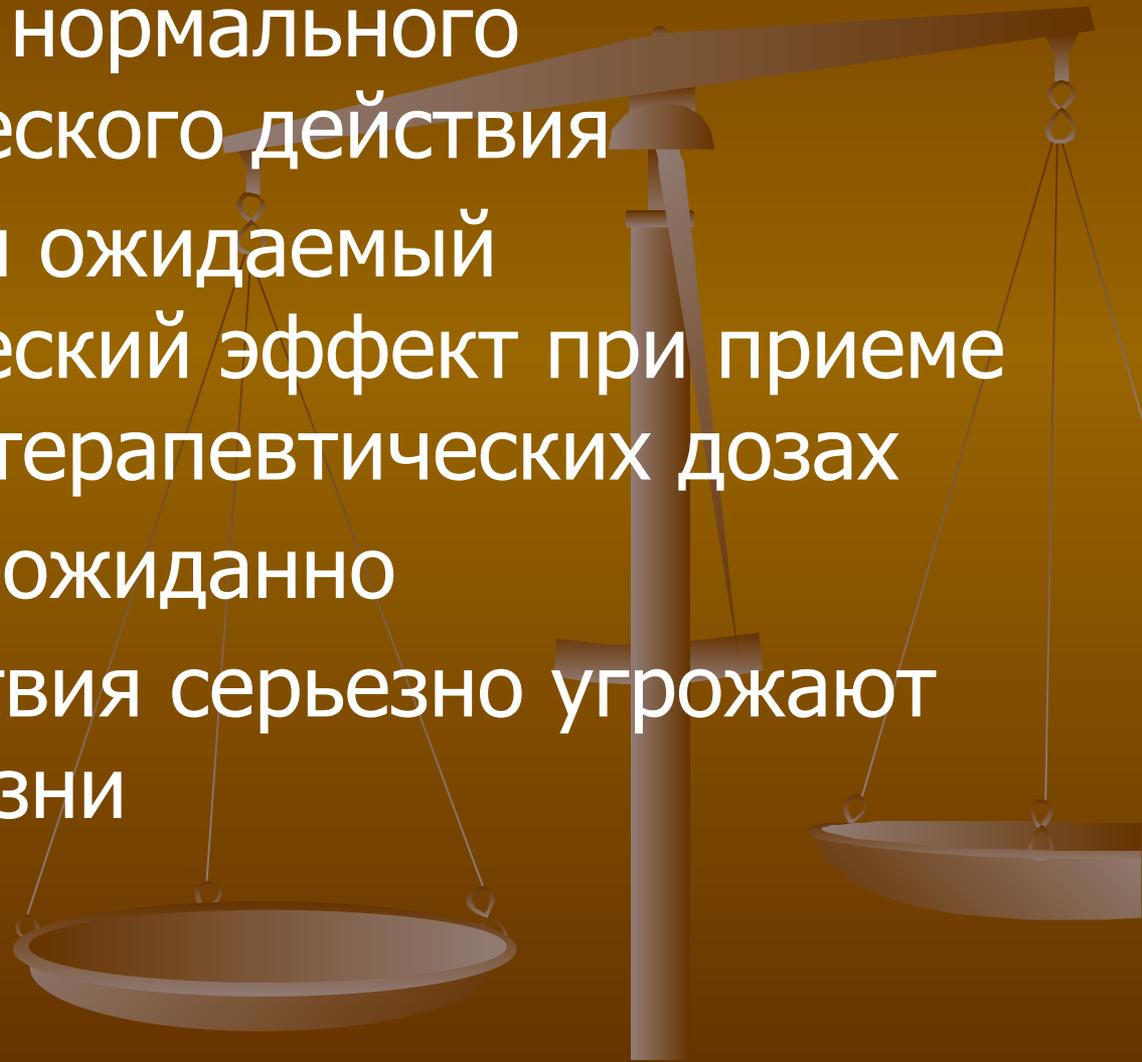
# Реакции типа А

- Возникают в результате применения обычных терапевтических доз
- Предсказуемы и обусловлены фармакологическими и токсикологическими свойствами
- Доля НПР типа А относительно высокая
- Смертность обычно низкая

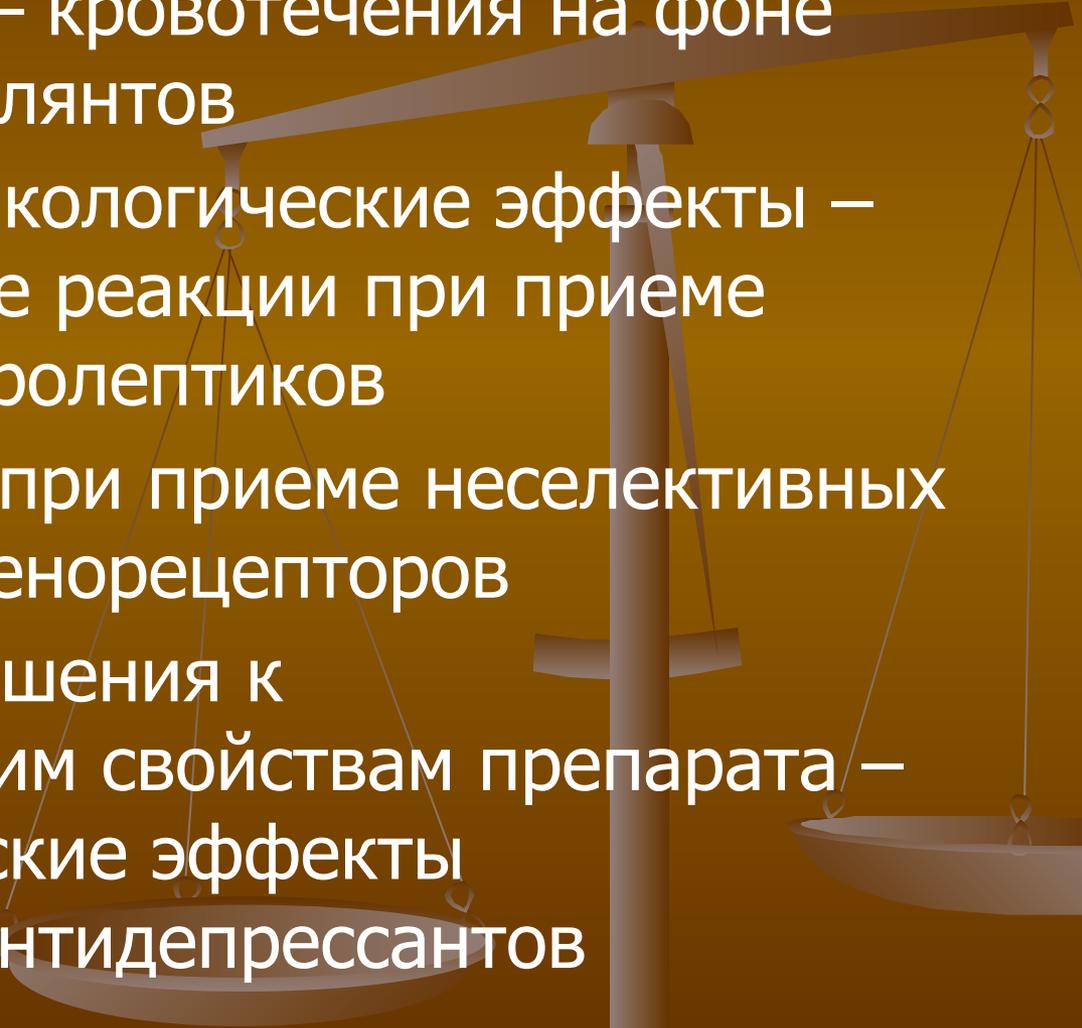


# Тип В

- Отклонение от нормального фармакологического действия
- Не развивается ожидаемый фармакологический эффект при приеме ЛС в обычных терапевтических дозах
- Развивается неожиданно
- Часто последствия серьезно угрожают здоровью и жизни



# Тип А

- Первичный фармакологический эффект преувеличенный – кровотечения на фоне приема антикоагулянтов
  - Вторичные фармакологические эффекты – экстрапирамидные реакции при приеме классических нейролептиков
  - Неселективные – при приеме неселективных антагонистов адренорецепторов
  - Не имеющие отношения к фармакологическим свойствам препарата – антихолинергические эффекты трициклических антидепрессантов
- 

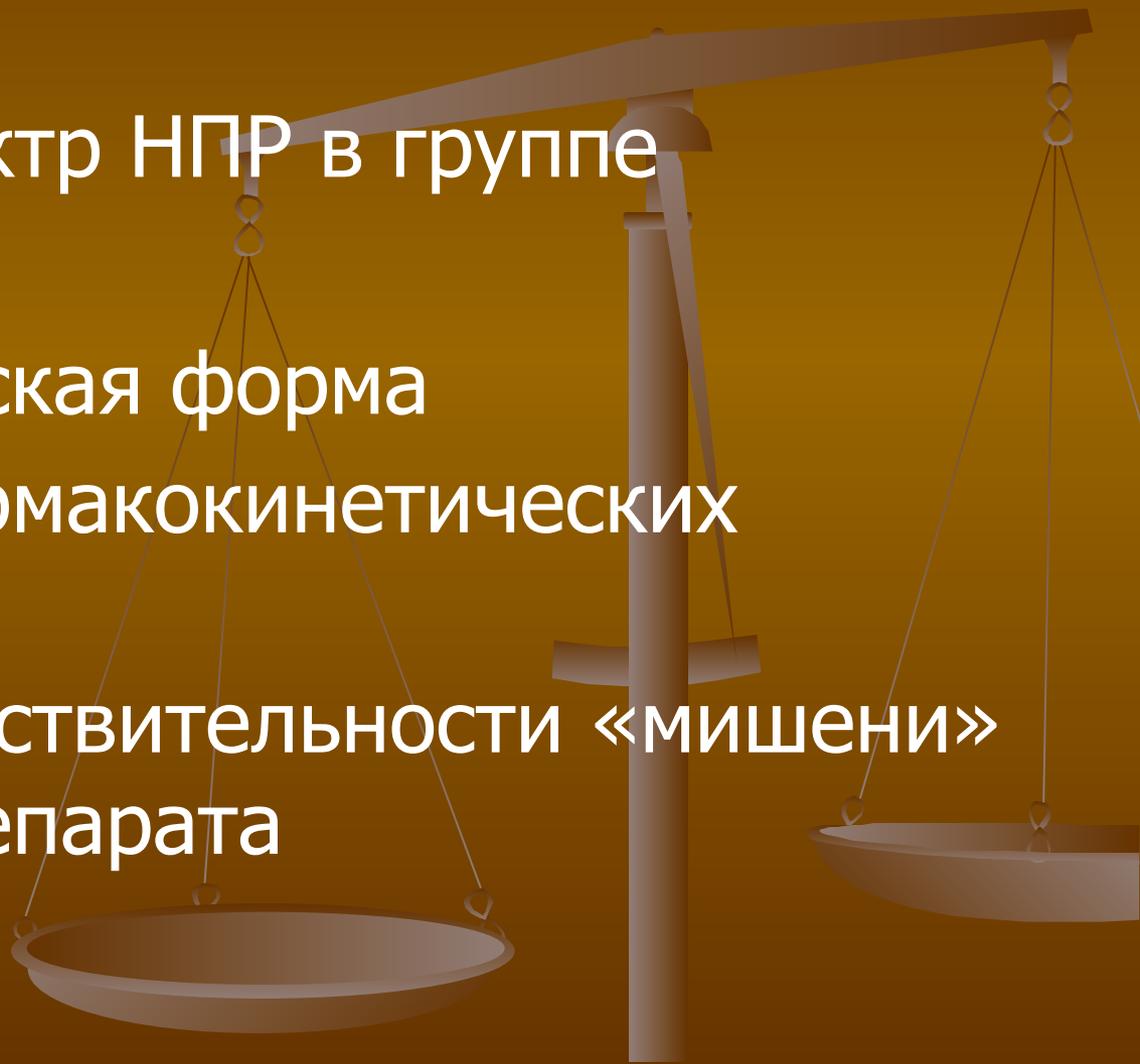
# Тип А

В основе

- Групповой спектр НПР в группе

Причины

- Фармацевтическая форма
- Изменение фармакокинетических параметров
- Ухудшение чувствительности «мишени» к действию препарата



# Фармацевтические причины развития реакций типа А

Обусловленное свойствами лекарством

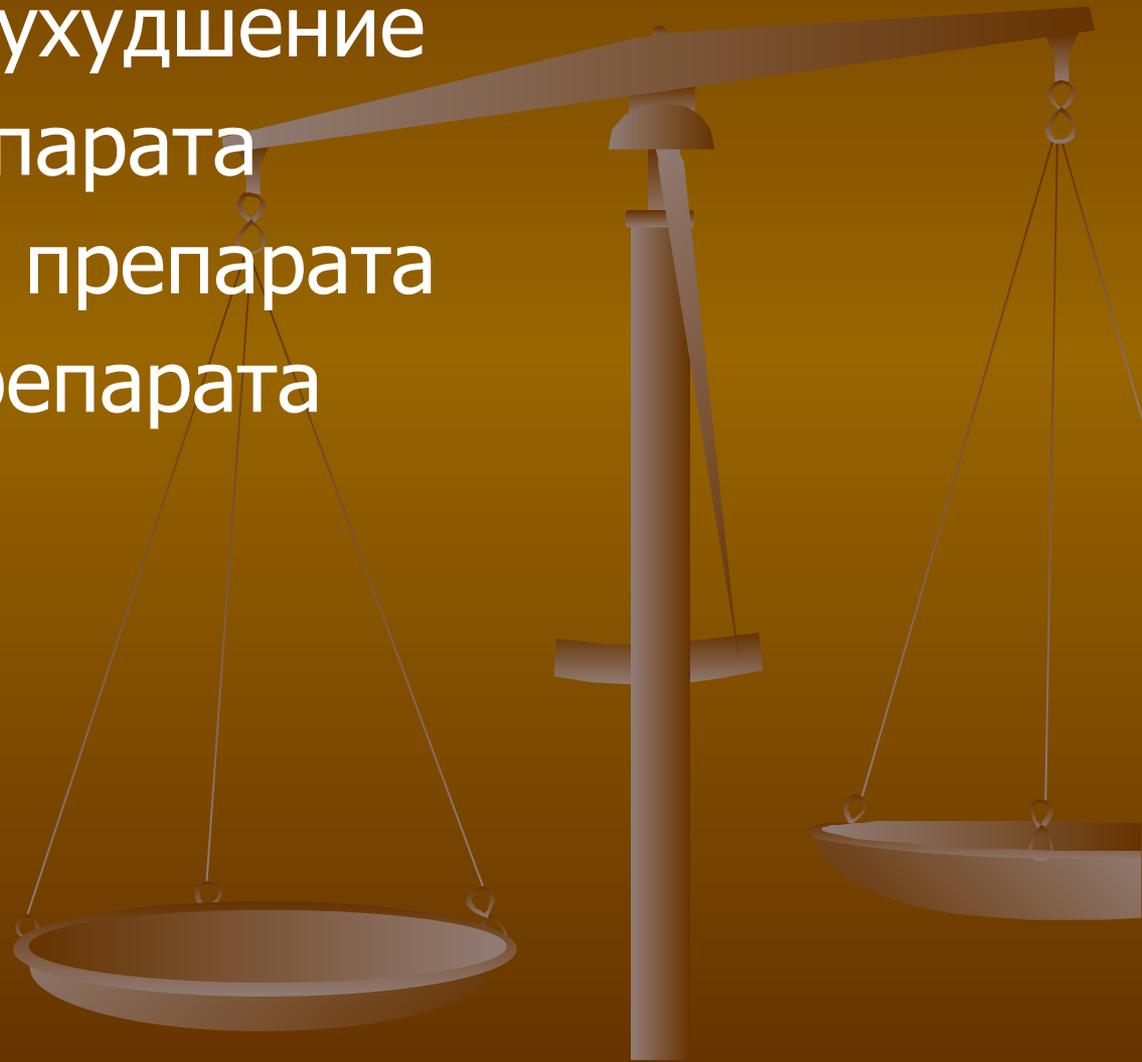
- Чрезмерное действие
- Высокая (токсическая) местная концентрация



# Фармакокинетические причины (тип А)

Количественное ухудшение

- Абсорбция препарата
- Распределение препарата
- Элиминация препарата



# Фармакокинетические причины

## Количественное ухудшение

### ■ Абсорбция препарата

Степень:

- Наличие пищи - гидрохлортиазид, нитрофурантоиды
- Лекарственные взаимодействия ослабляют эффекты
- Снижение моторики ЖКТ – дигоксин
- Состояние слизистой оболочки ЖКТ – ко-тримаксозол
- Пресистемная элиминация – морфин, циклоспорин
  - индивидуальные различия
  - заболевания печени
  - угнетение

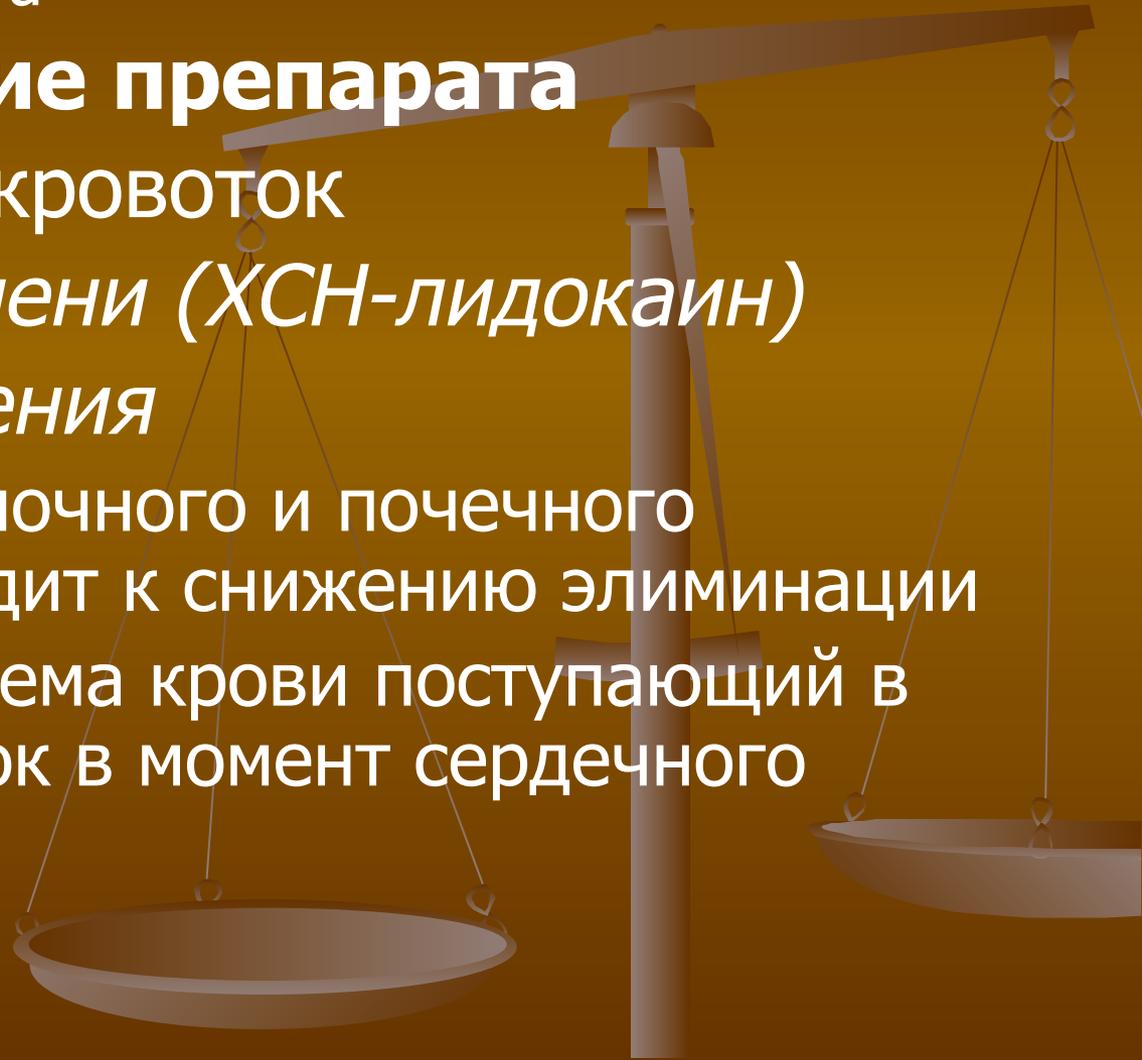
Частота:

- Пероральное назначение ЛС
- Недостаточный эффект развивается наиболее часто

# Фармакокинетические причины

## Количественное ухудшение

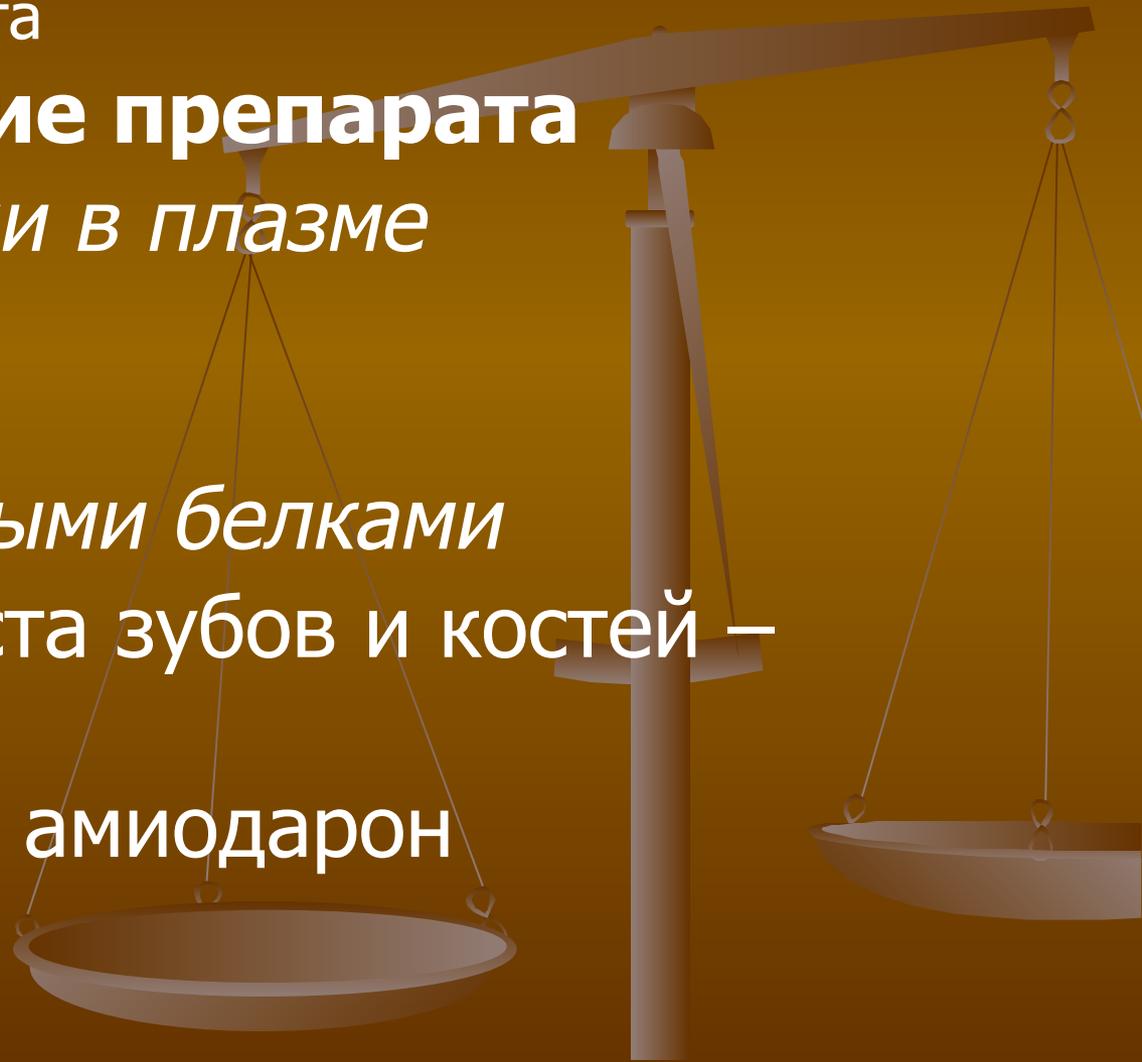
- Абсорбция препарата
- **Распределение препарата**
- Региональный кровоток
- *Кровоток в печени (ХСН-лидокаин)*
- *Эффекты старения*
  - снижение печеночного и почечного кровотока приводит к снижению элиминации
  - увеличение объема крови поступающий в мозговой кровоток в момент сердечного выброса



# Фармакокинетические причины

## Количественное ухудшение

- Абсорбция препарата
- **Распределение препарата**
- *Связь с белками в плазме*
- Гипоальбунемия
- Конкуренция
- *Связь с тканевыми белками*
- Нарушение роста зубов и костей – тетрациклины
- Пневмонииты - амиодарон



# Фармакокинетические причины

## Количественное ухудшение

- Абсорбция препарата
- Распределение препарата

## ■ Элиминация препарата

**Возможно, наиболее важная причина развития НПР типа А**



# Фармакокинетические причины

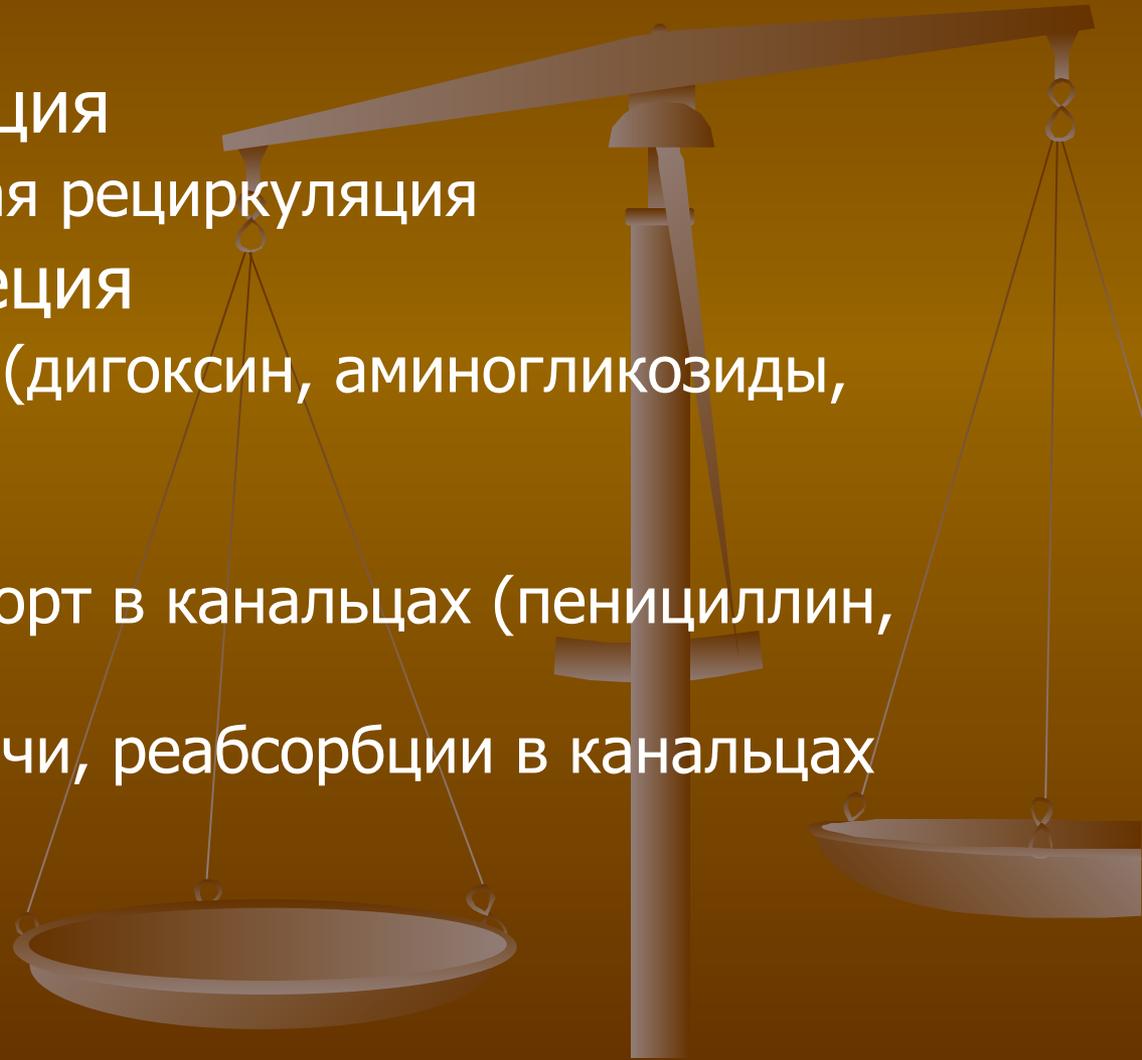
Качественное ухудшение элиминации  
лекарств

- Почечная экскреция
- Билиарная экскреция
- Метаболизм лекарств



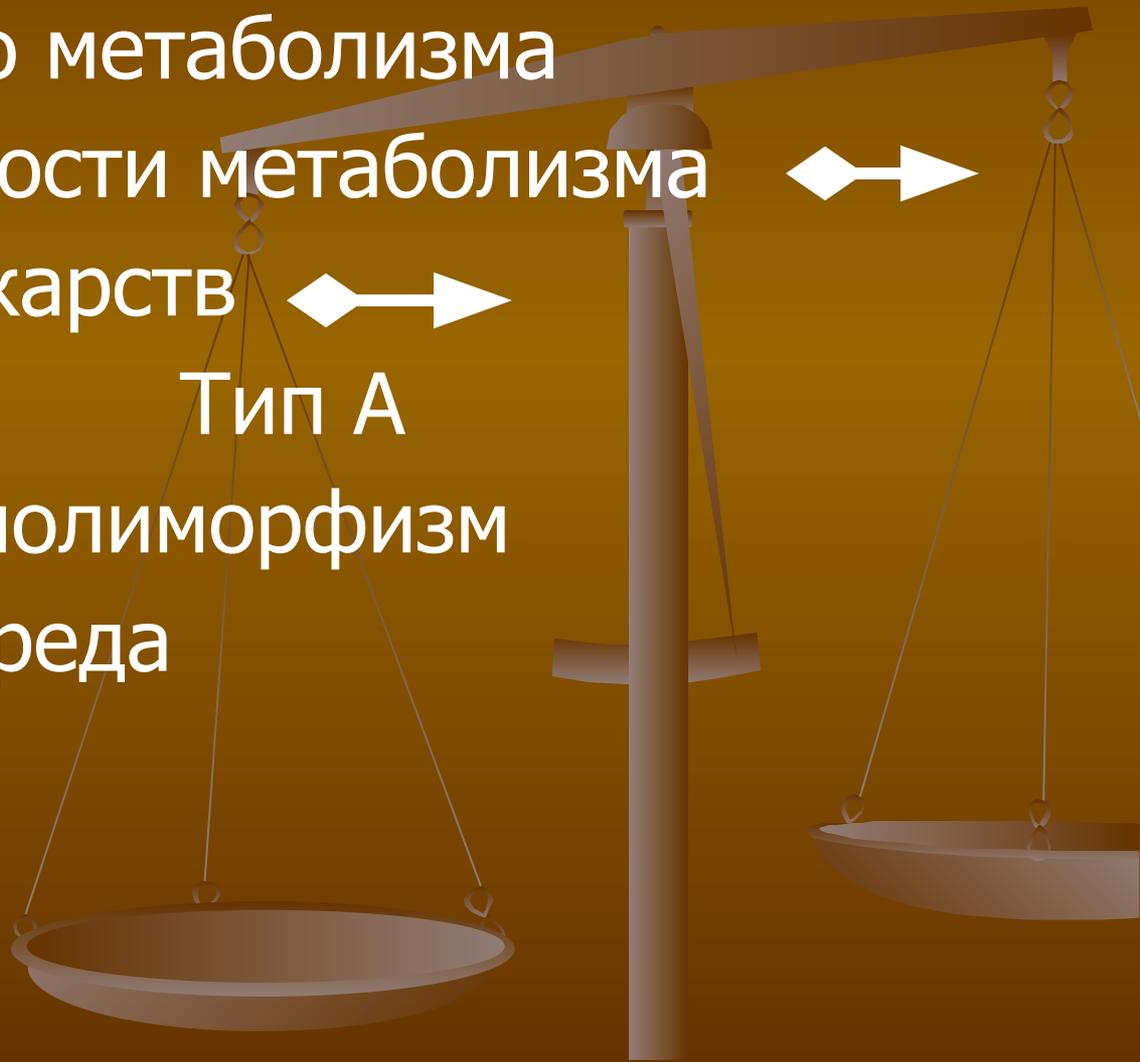
# Фармакокинетические причины

- Количественное ухудшение элиминации лекарств
- Билиарная секреция
  - Энтеропеченочная рециркуляция
- Ренальная экскреция
  - Замедление СКФ (дигоксин, аминогликозиды, ИАПФ)
  - Возраст
  - Активный транспорт в канальцах (пенициллин, фуросемид)
  - Изменение pH мочи, реабсорбции в канальцах (диета)



# Фармакокинетические причины

- Количественное изменение лекарственного метаболизма
- Снижение скорости метаболизма  
Кумуляция лекарств
- Генетический полиморфизм
- Окружающая среда

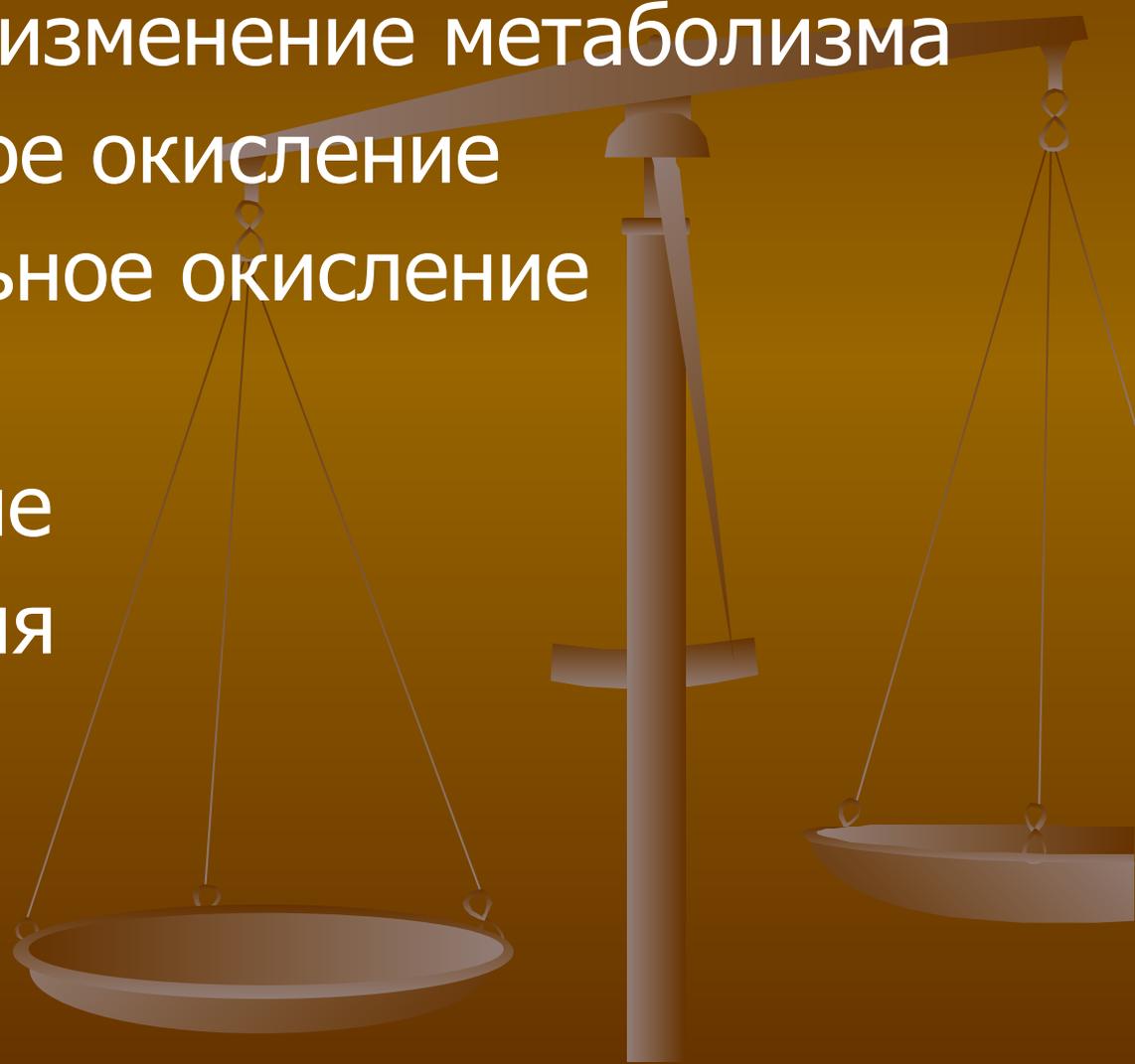


Тип А

# Фармакокинетические причины

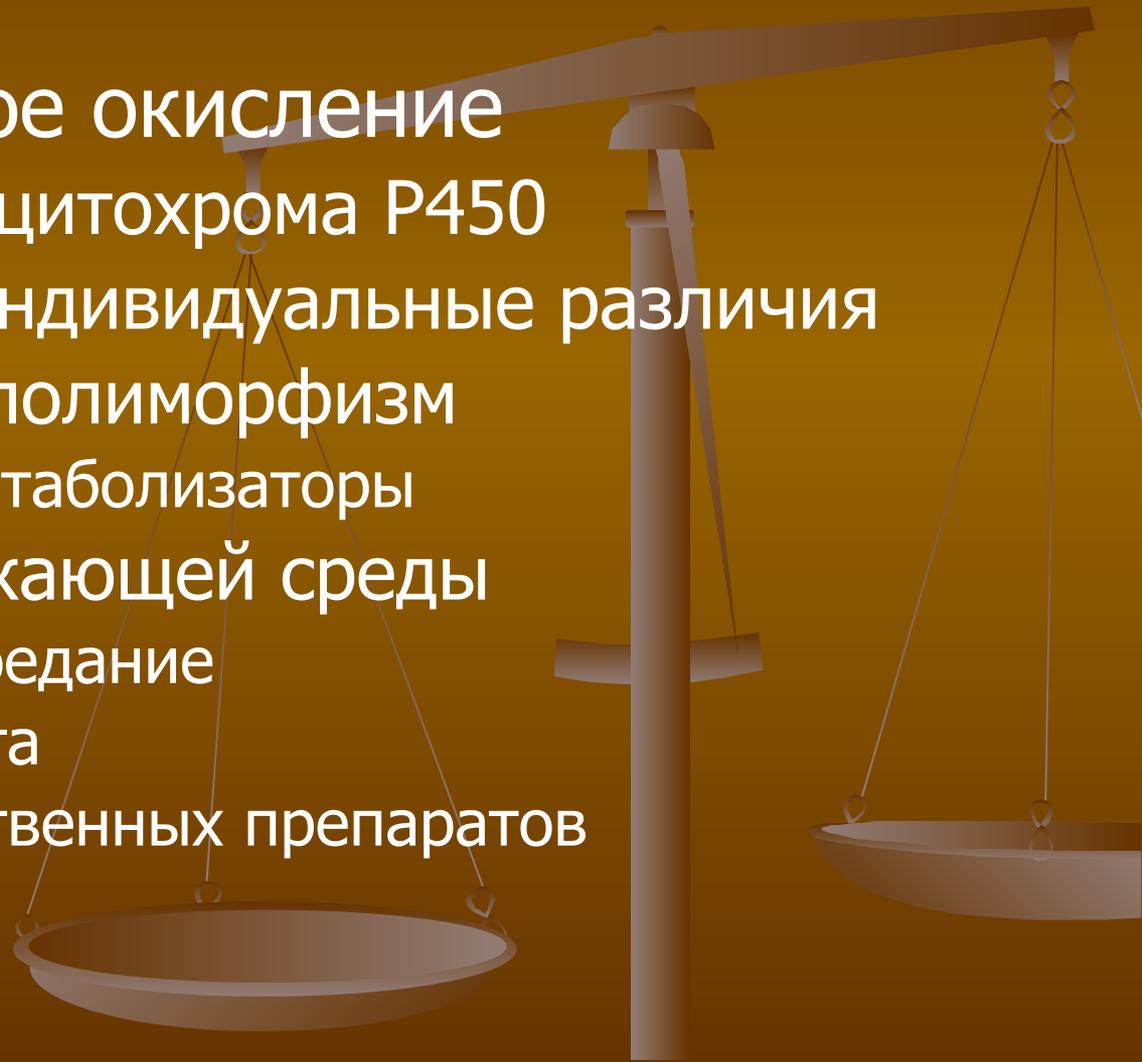
## Количественное изменение метаболизма

- Микросомальное окисление
- Митохондриальное окисление
- Гидролиз
- Ацетилирование
- Глюкуронизация



# Фармакокинетические причины

- Количественное изменение метаболизма:
- Микросомальное окисление
  - Подсемейство цитохрома P450
  - Выраженные индивидуальные различия
  - Генетический полиморфизм
    - Медленные метаболизаторы
  - Факторы окружающей среды
    - Белковое недоедание
    - Сок грейпфрута
    - Прием лекарственных препаратов



# Фармакокинетические причины

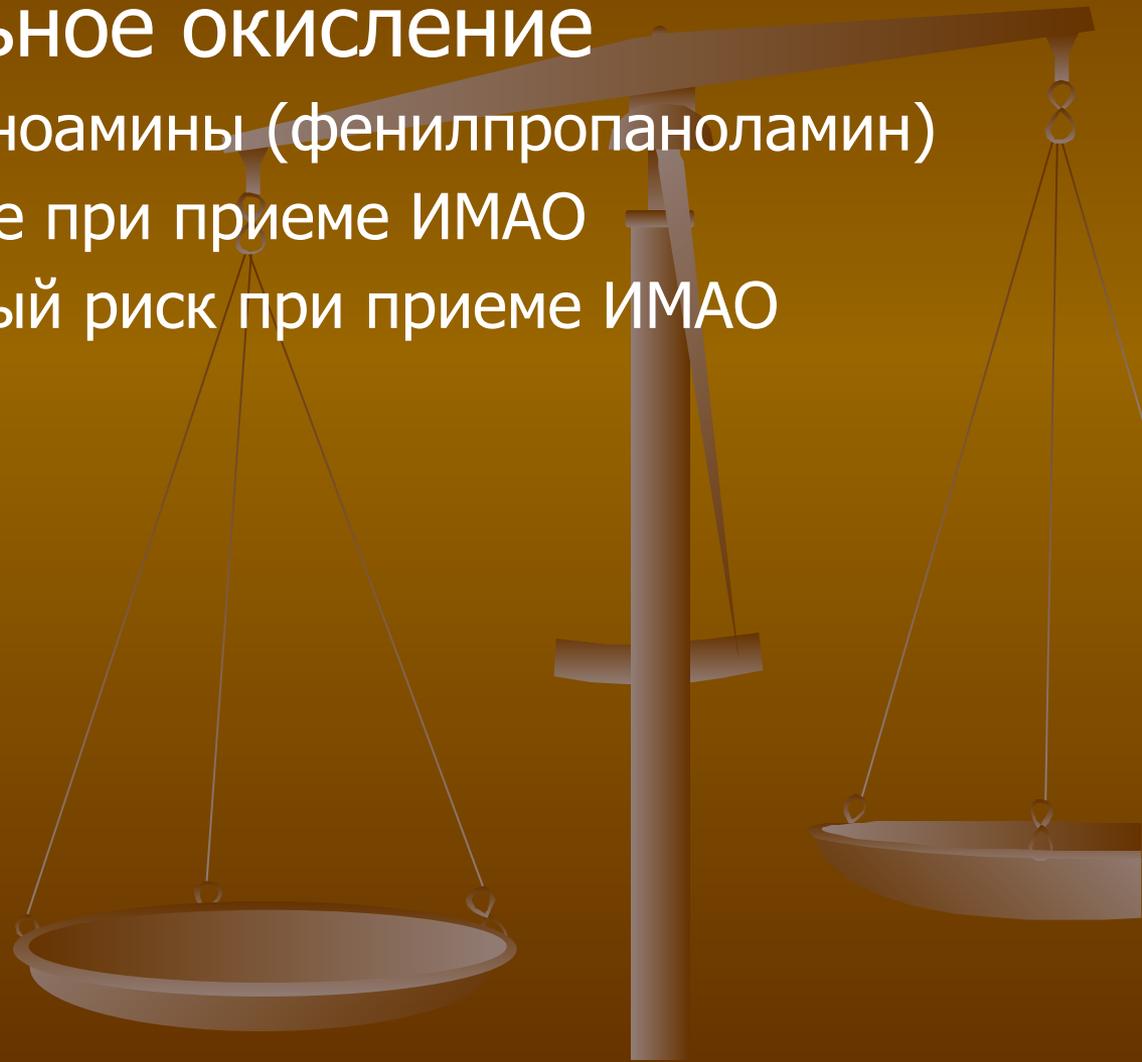
Количественное изменение метаболизма

- Микросомальное окисление
- **Митохондриальное окисление**
- Гидролиз
- Ацетилирование
- Глюкуронизация



# Фармакокинетические причины

- Митохондриальное окисление
  - Различные моноамины (фенилпропаноламин)
  - Ингибирование при приеме ИМАО
  - Незначительный риск при приеме ИМАО (моклобемид)



# Фармакокинетические причины

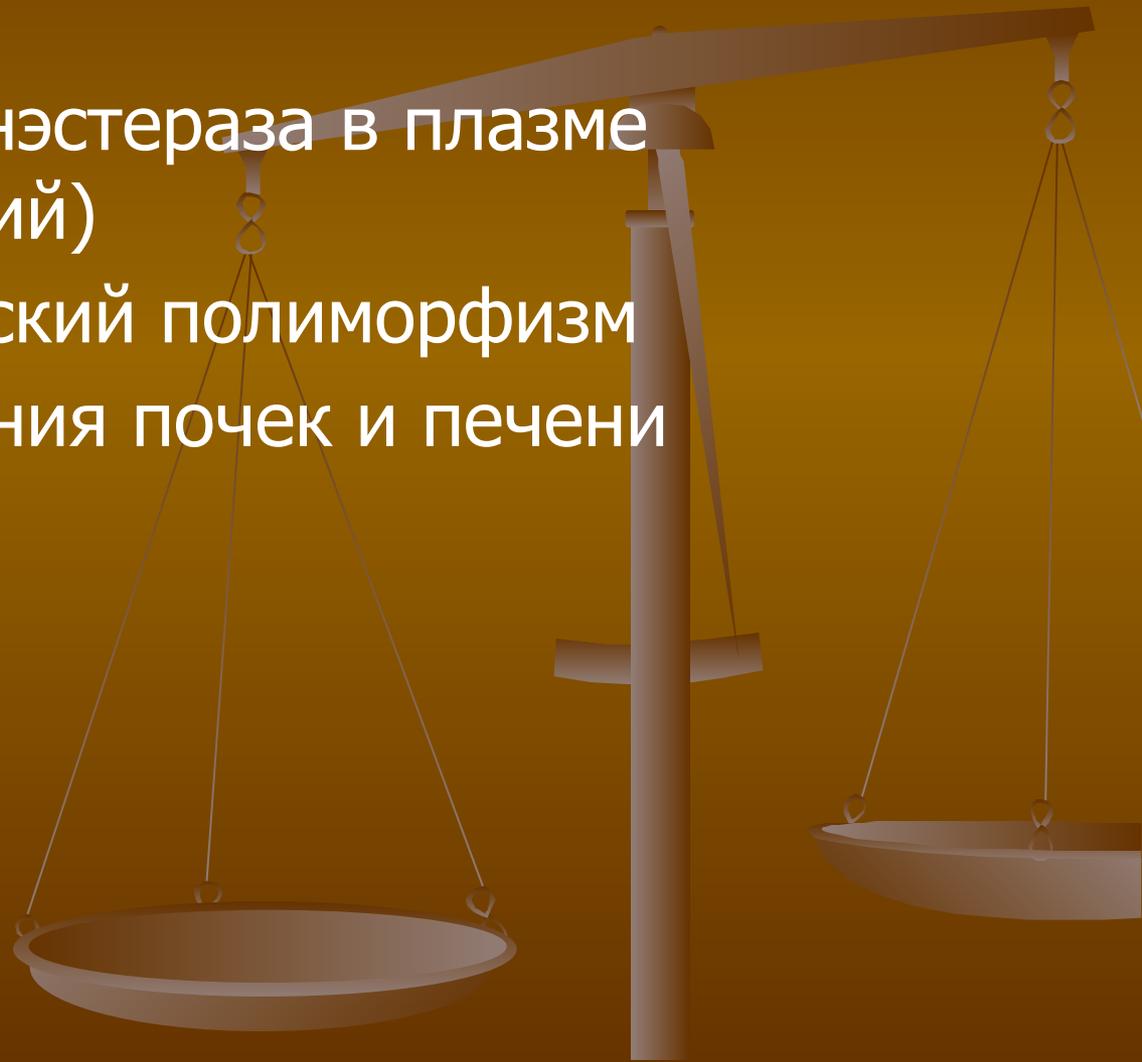
## Количественное изменение метаболизма

- Микросомальное окисление
- Митохондриальное окисление
- **Гидролиз**
- Ацетилирование
- Глюкуронизация



# Фармакокинетические причины

- Гидролиз
  - Псевдохолинэстераза в плазме (суксаметоний)
    - Генетический полиморфизм
    - Заболевания почек и печени



# Фармакокинетические причины

## Количественное изменение метаболизма

- Микросомальное окисление
- Митохондриальное окисление
- Гидролиз
- **Ацетилирование**
- **Глюкуронизация**



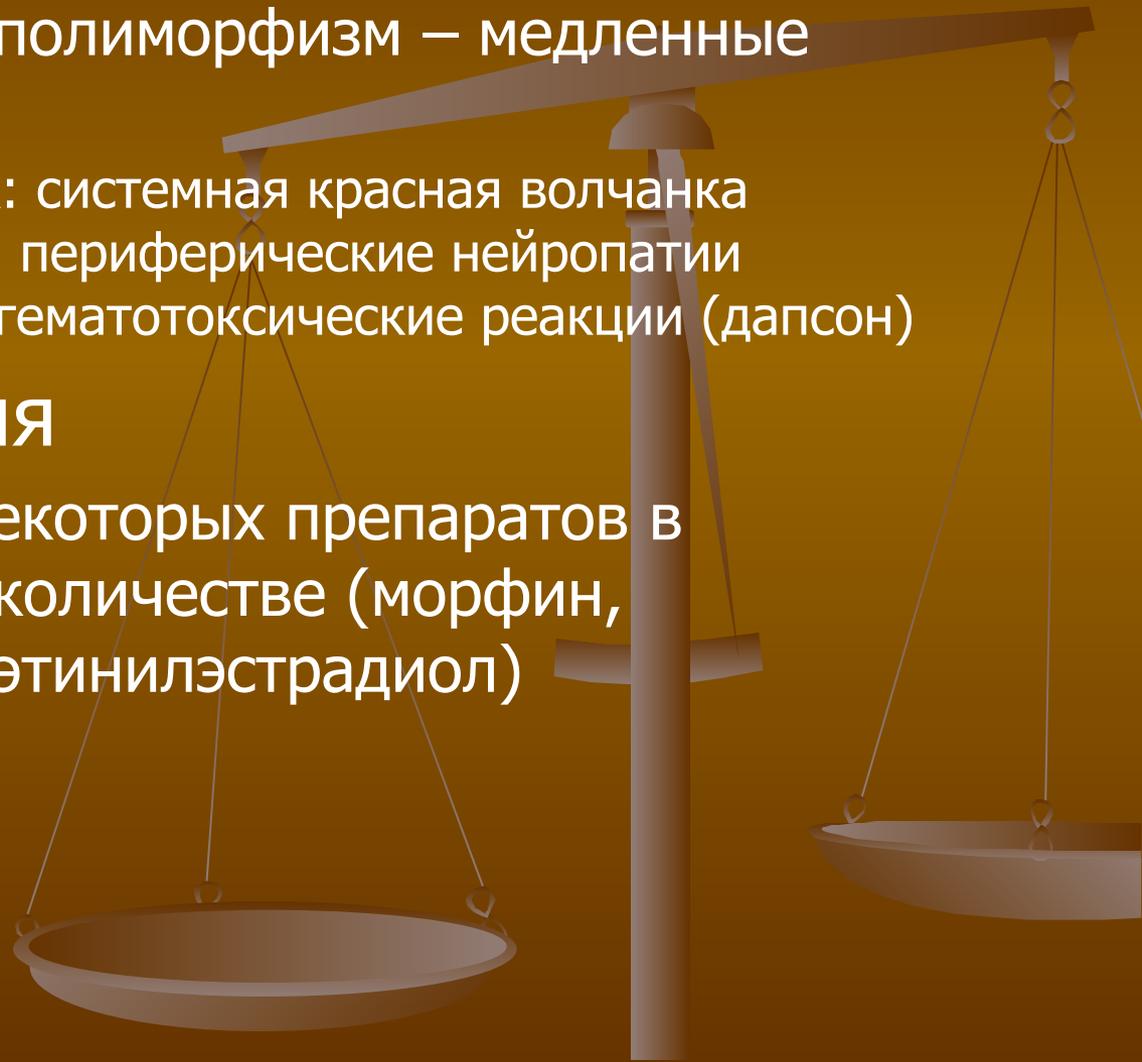
# Фармакокинетические причины

## ■ Ацетилирование

- Генетический полиморфизм – медленные ацетиляторы
  - Высокий риск: системная красная волчанка (гидралазин), периферические нейропатии (изониазид), гематотоксические реакции (дапсон)

## ■ Глюкуронизация

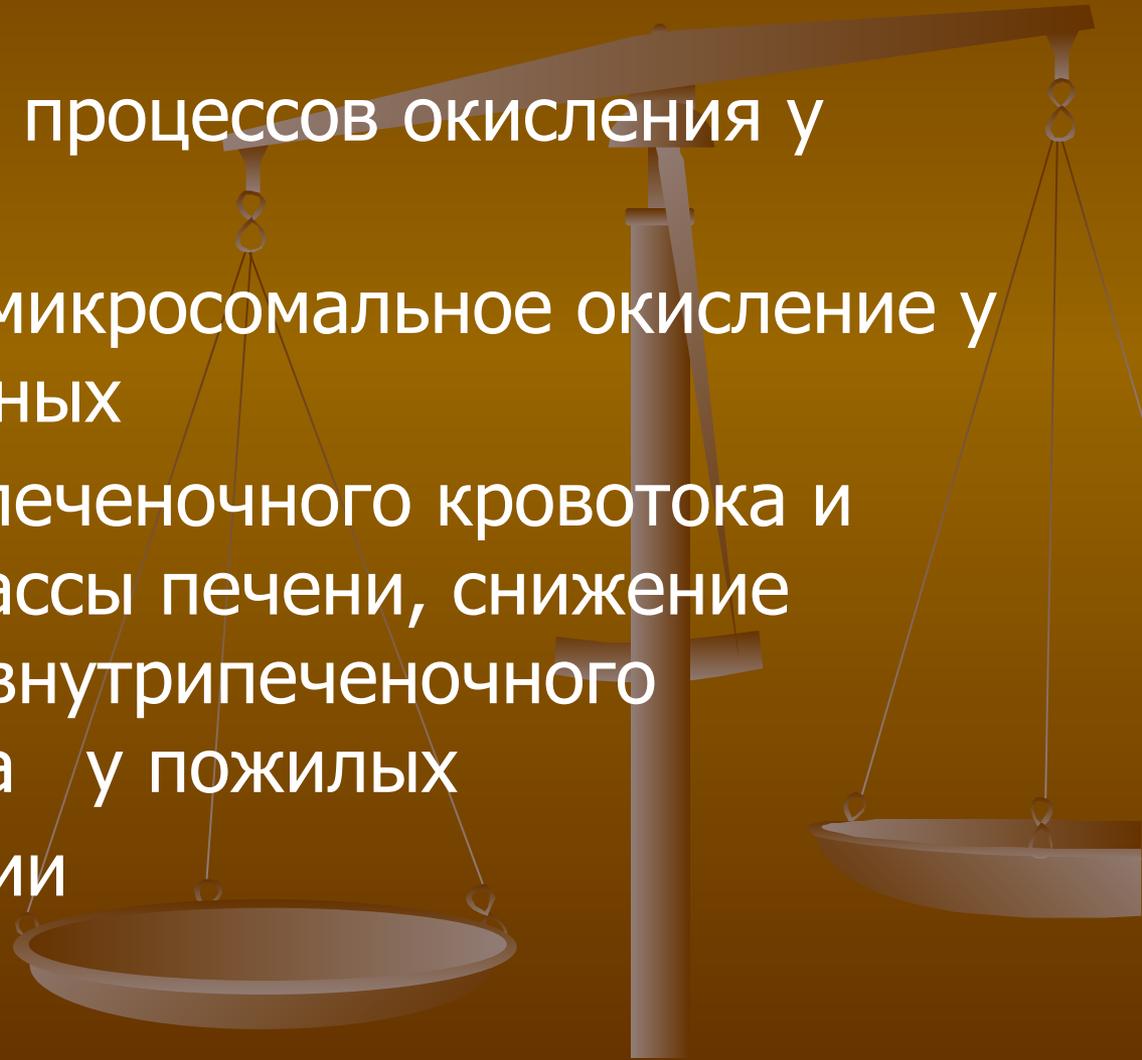
- Элиминация некоторых препаратов в минимальном количестве (морфин, парацетамол, этинилэстрадиол)



# Фармакокинетические причины

## Количественное изменение метаболизма

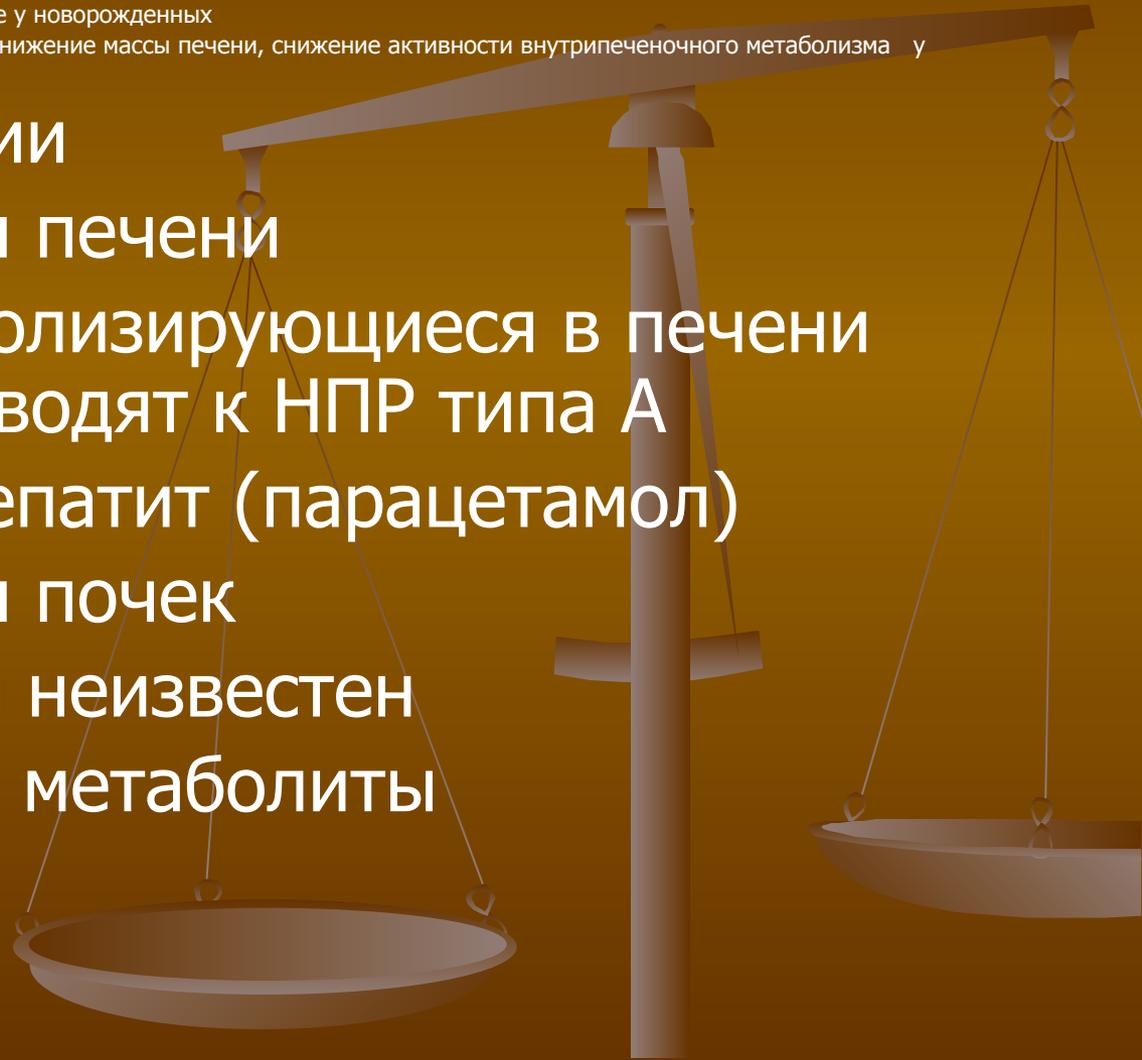
- Возраст и пол
  - Возрастание процессов окисления у беременных
  - Сниженное микросомальное окисление у новорожденных
  - Ухудшение печеночного кровотока и снижение массы печени, снижение активности внутрипеченочного метаболизма у пожилых
- Влияние патологии



# Фармакокинетические причины

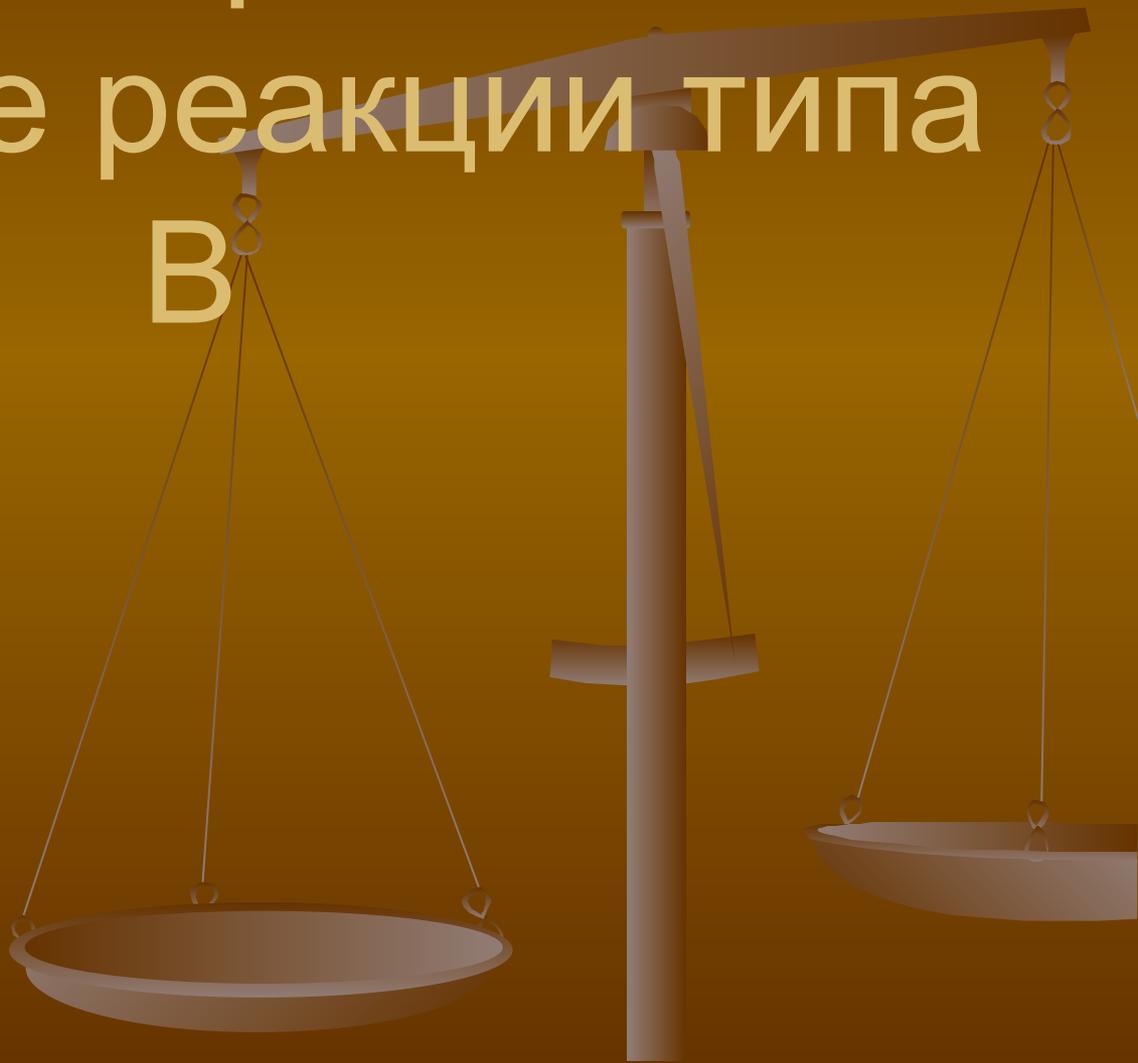
## Количественное изменение метаболизма

- Возраст и пол
  - Возрастаение процессов окисления у беременных
  - Сниженное микросомальное окисление у новорожденных
  - Ухудшение печеночного кровотока и снижение массы печени, снижение активности внутрипеченочного метаболизма у пожилых
- Влияние патологии
  - Заболевания печени
    - ЛС метаболизирующиеся в печени чаще приводят к НПР типа А
    - Острый гепатит (парацетамол)
  - Заболевания почек
    - Механизм неизвестен
  - Токсические метаболиты



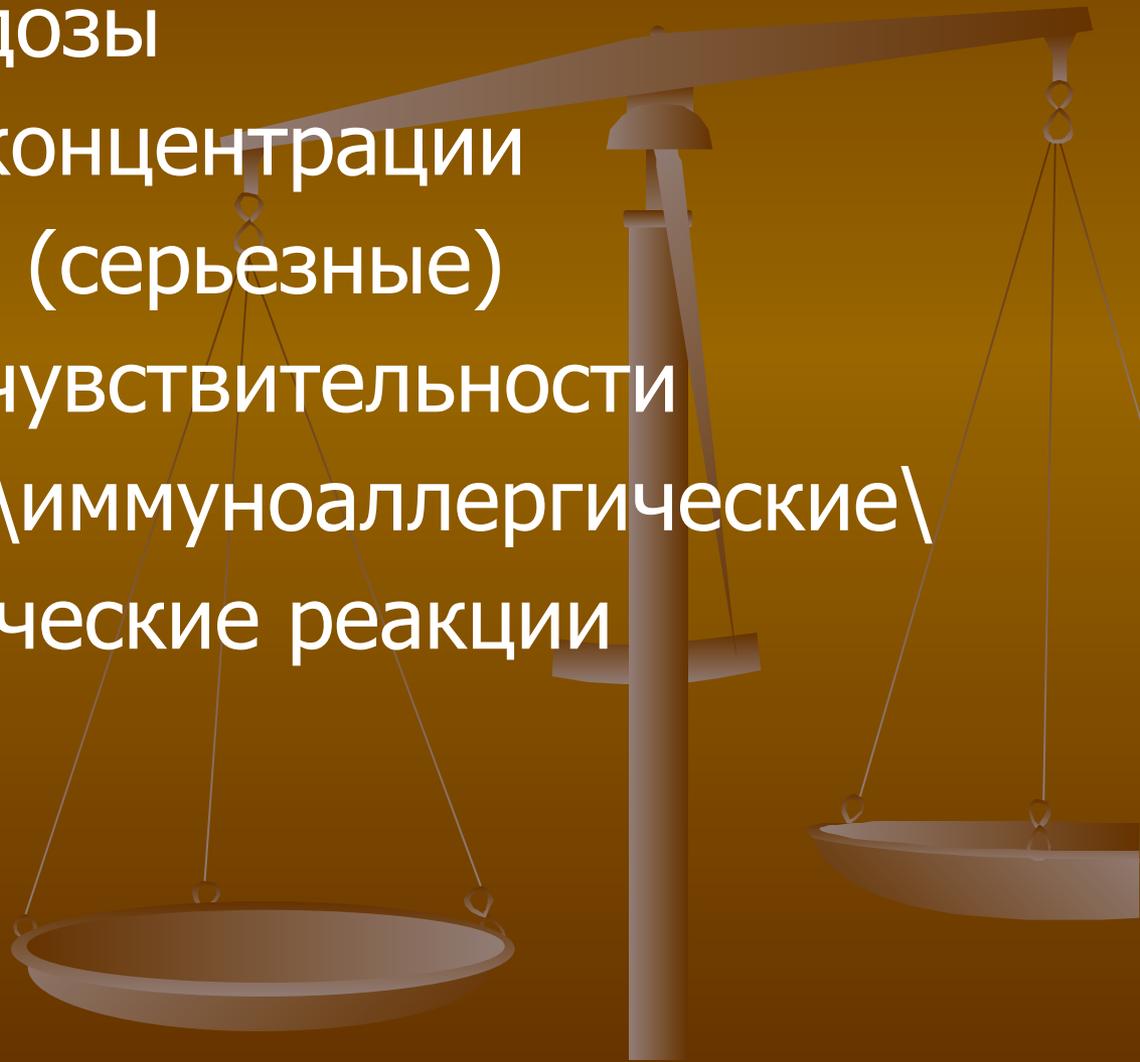
# Неблагоприятные побочные реакции типа

В

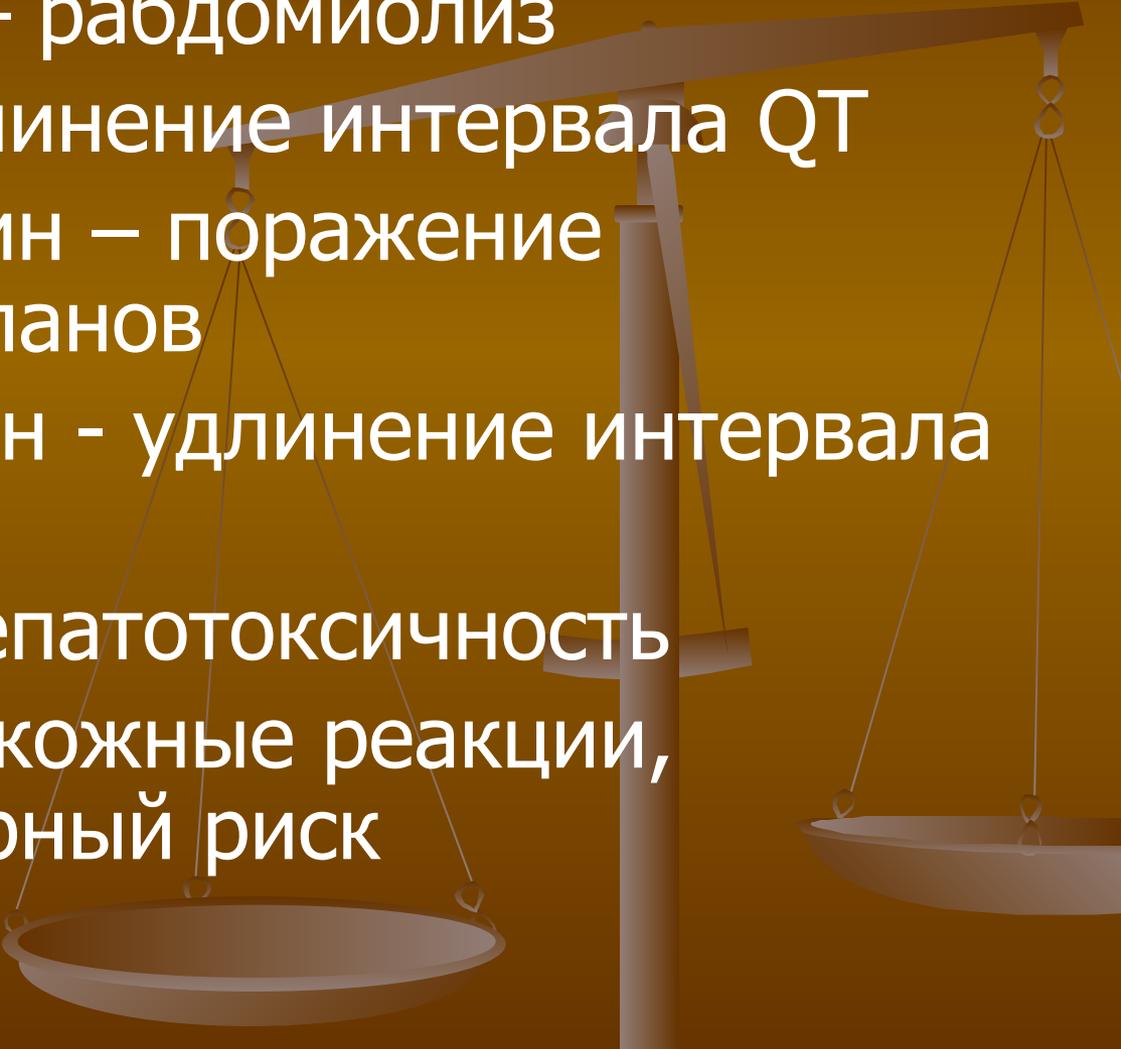


# НПР типа В

- Не зависят от дозы
- Не зависят от концентрации
- Идиосинкразия (серьезные)
- Реакции гиперчувствительности
- Аллергические\иммуноаллергические\  
псевдоаллергические реакции



# Изъятые из клинической практики препараты

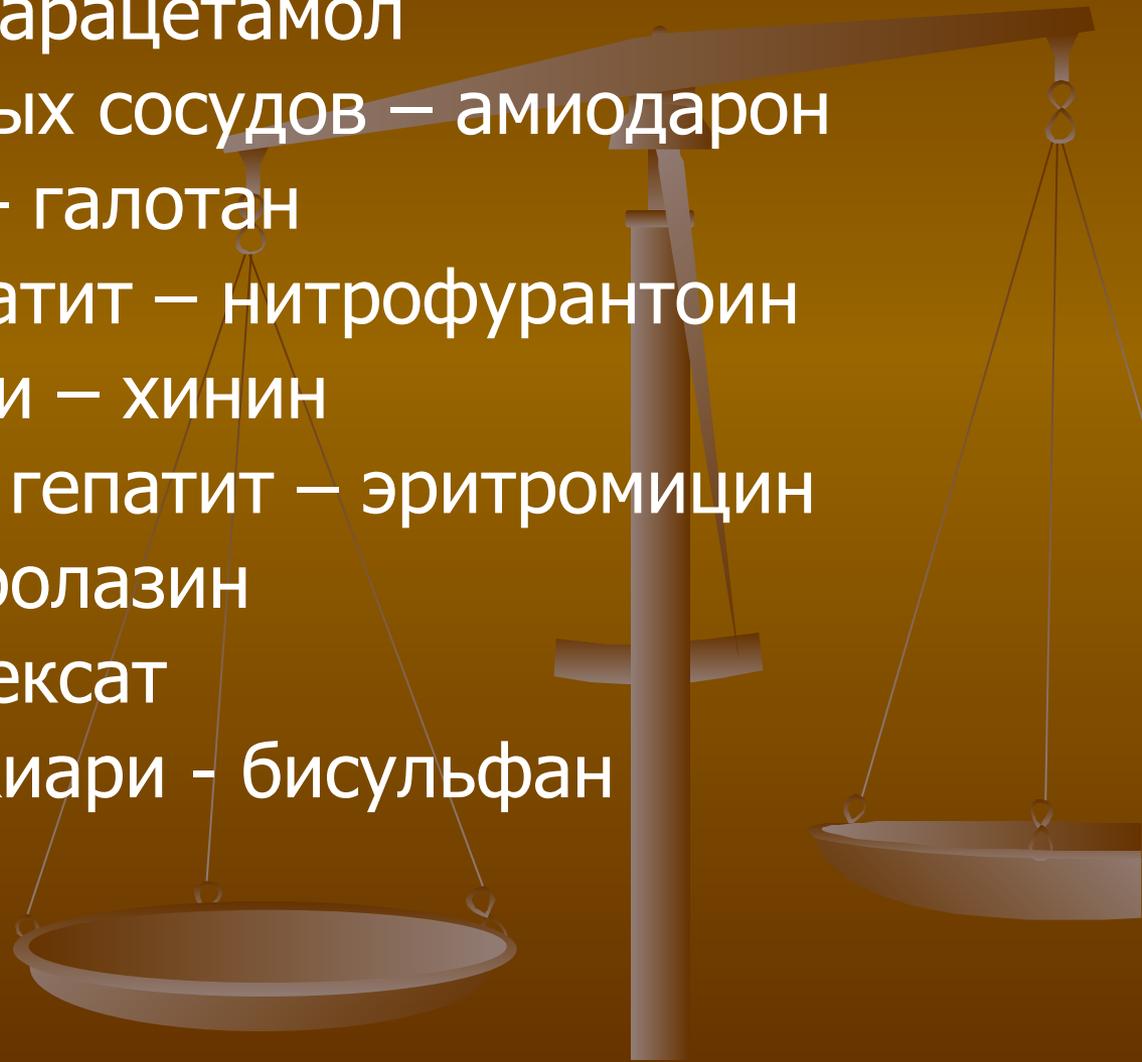
- Церивастатин – рабдомиолиз
  - Цизаприд – удлинение интервала QT
  - Дексенфлурамин – поражение сердечных клапанов
  - Грепафлоксацин - удлинение интервала QT
  - Нефазодон – гепатотоксичность
  - Валдекоксиб – кожные реакции, кардиоваскулярный риск
- 

# Разработка препаратов

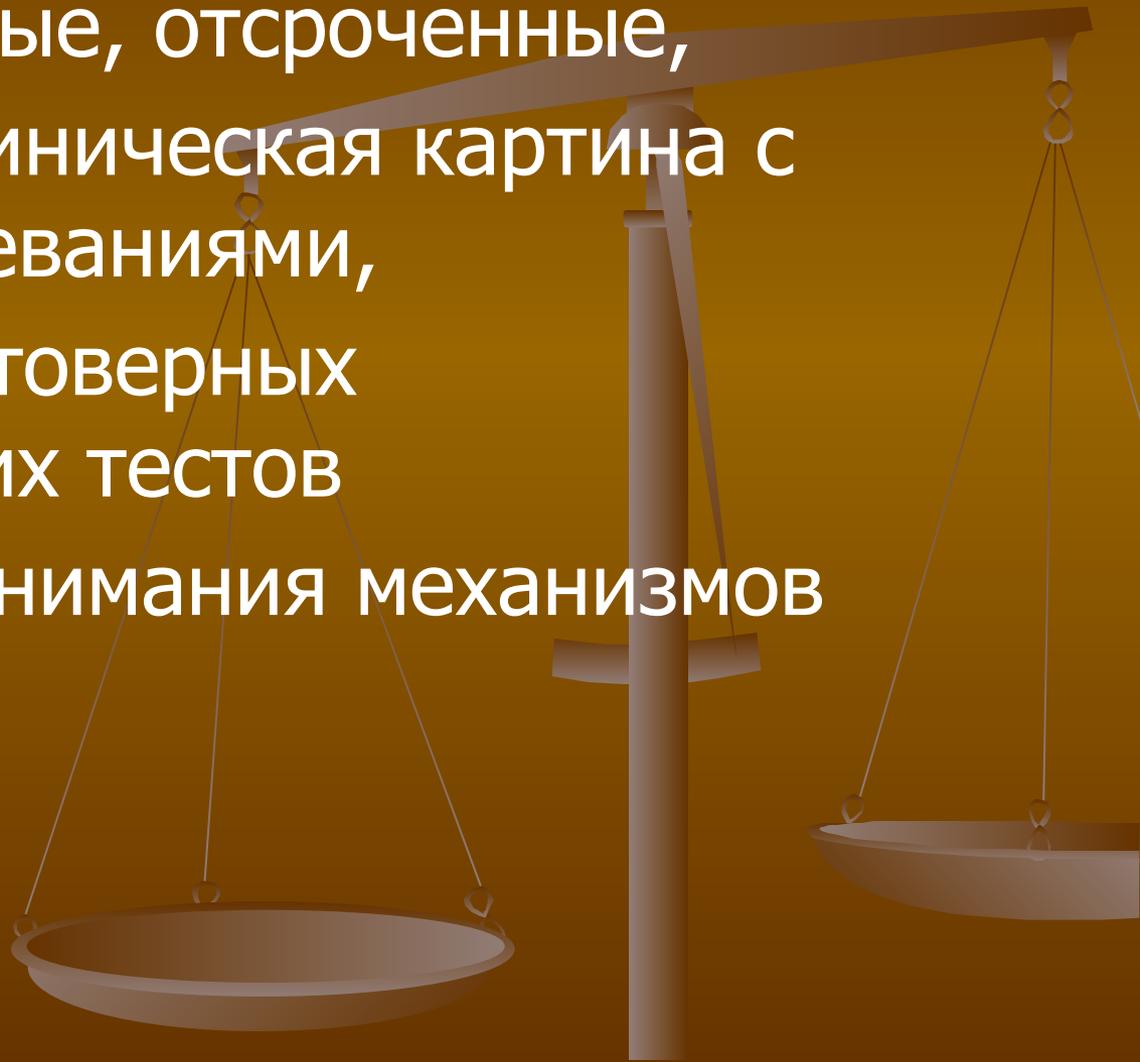


# Трудности дифференциальной диагностики НПР типа В

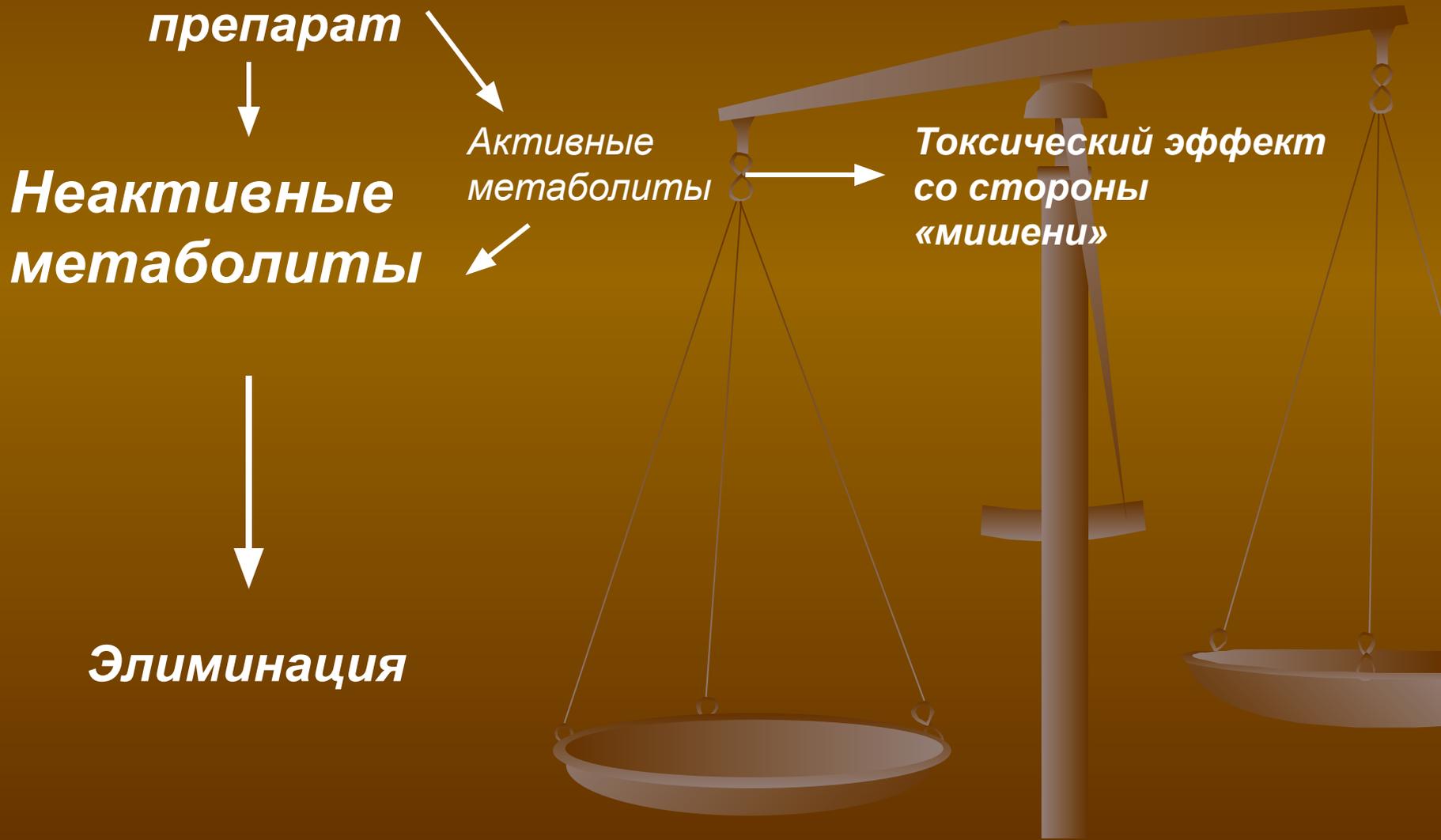
- Гепатонекроз – парацетамол
- Стеноз печеночных сосудов – амиодарон
- Острый гепатит – галотан
- Хронический гепатит – нитрофурантоин
- Гранулема печени – хинин
- Холестатический гепатит – эритромицин
- Холангиты – гидролазин
- Фиброз – метотрексат
- Синдром Бадда-Киари - бисульфан



- Непредсказуемые, отсроченные,
- идентичная клиническая картина с другими заболеваниями,
- отсутствие достоверных диагностических тестов
- Нет четкого понимания механизмов развития НПР

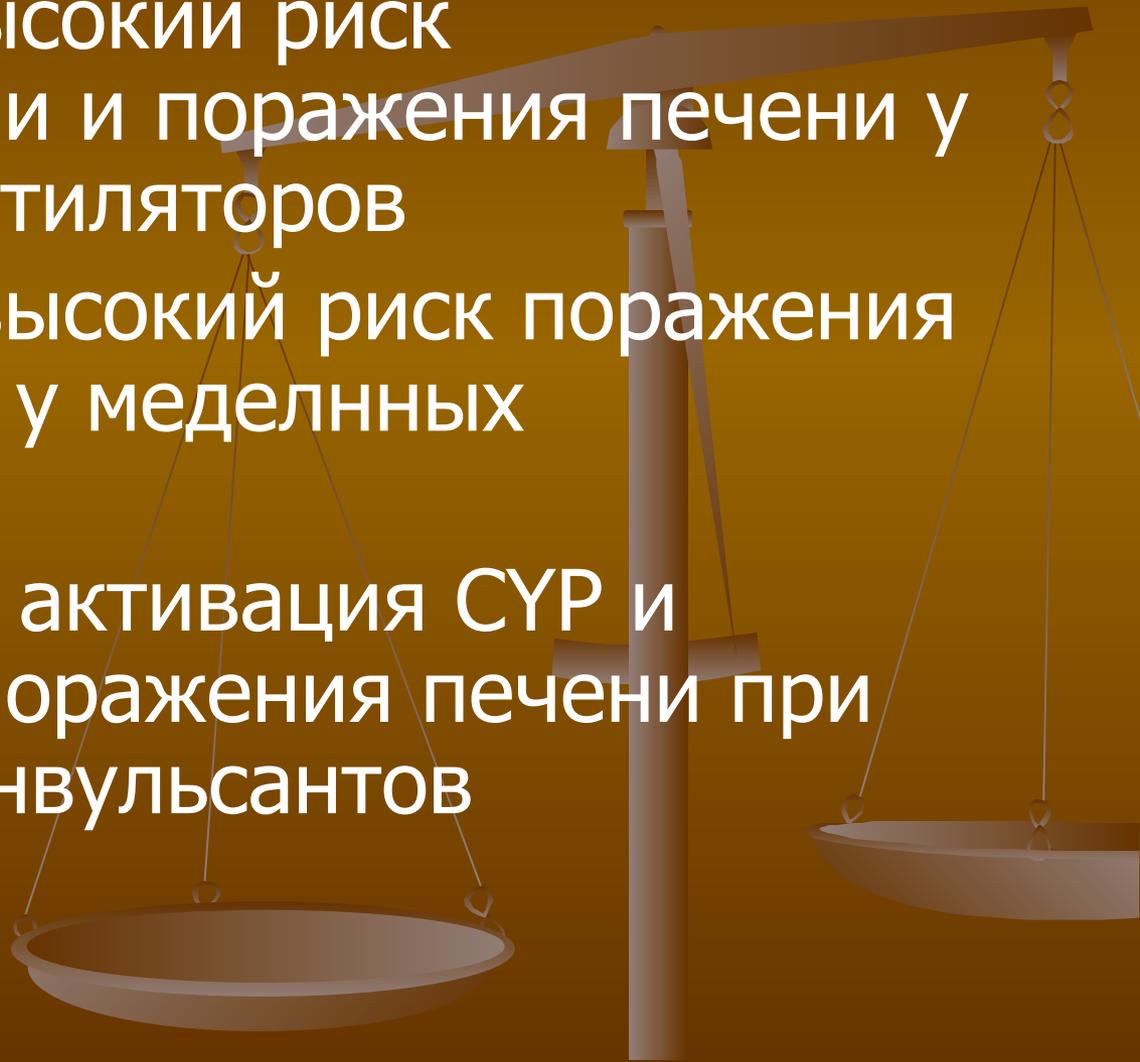


# Химическое равновесие метаболитов



# Активные метаболиты и идиосинкразии

- Изониазид – высокий риск полинейропатии и поражения печени у медленных ацетиляторов
- Азатиоприн – высокий риск поражения костного мозга у медленных метиляторов
- Парацетамол – активация СУР и высокий риск поражения печени при приеме антиконвульсантов



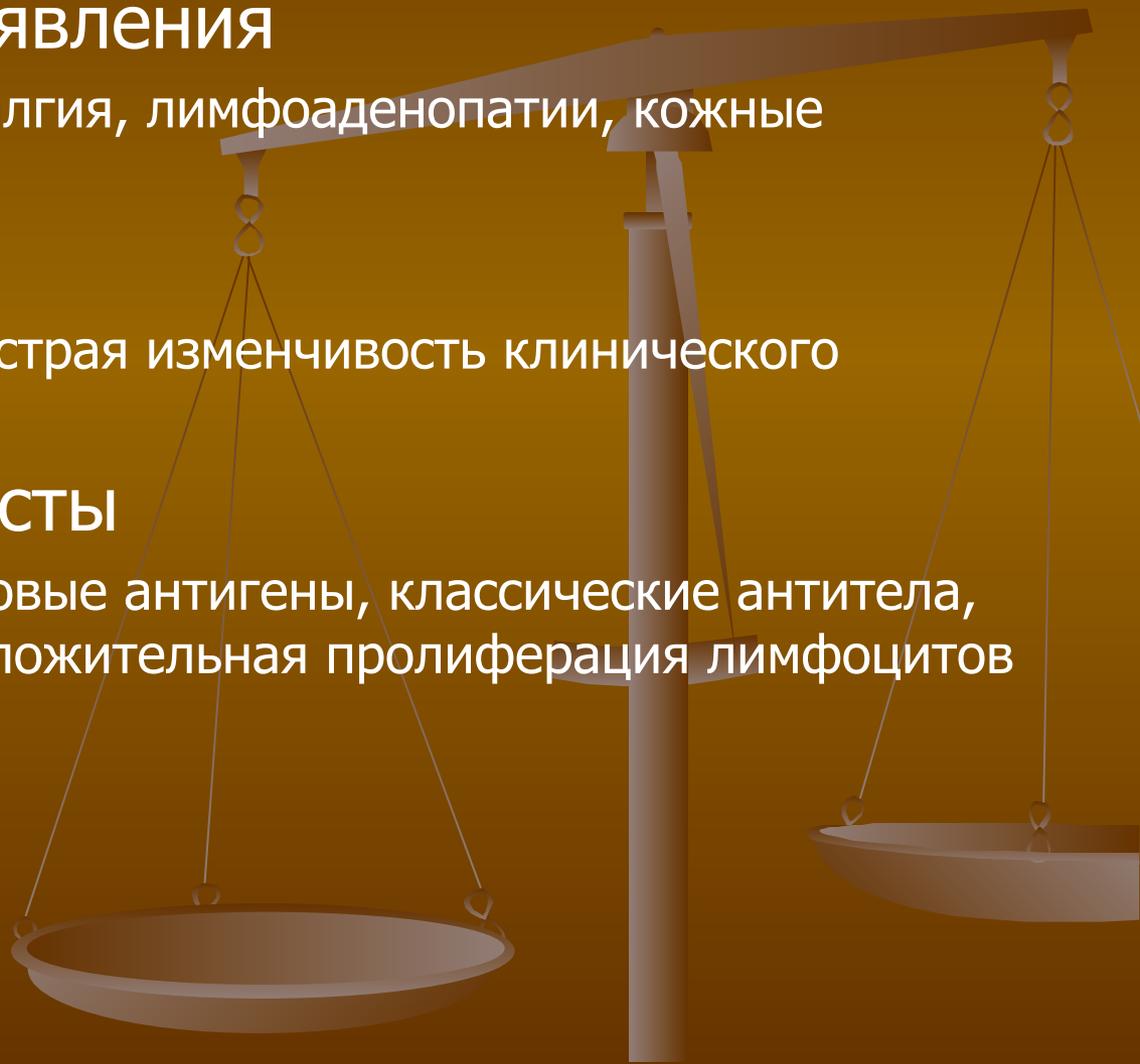
# Тип В – действительно дозозависимые?

- Идиосинкразия – обычно при использовании высоких суточных доз
- Высокая нагрузка активными метаболитами при приеме максимальных доз
- Высокий риск снижения толерантности эндогенных белковых переносчиков при увеличении удельного веса гаптен

*Utrecht 1999, Park et al., 1998*

# Доказательства иммунологического генеза реакций типа В

- Клинические проявления
  - Лихорадка, антралгия, лимфоаденопатии, кожные реакции
- Длительность
  - Отсроченные, быстрая изменчивость клинического проявления
- Лабораторные тесты
  - Антитела к ЛС, новые антигены, классические антитела, эозинофилия, положительная пролиферация лимфоцитов (*in vitro*)
- Комплекс HLA



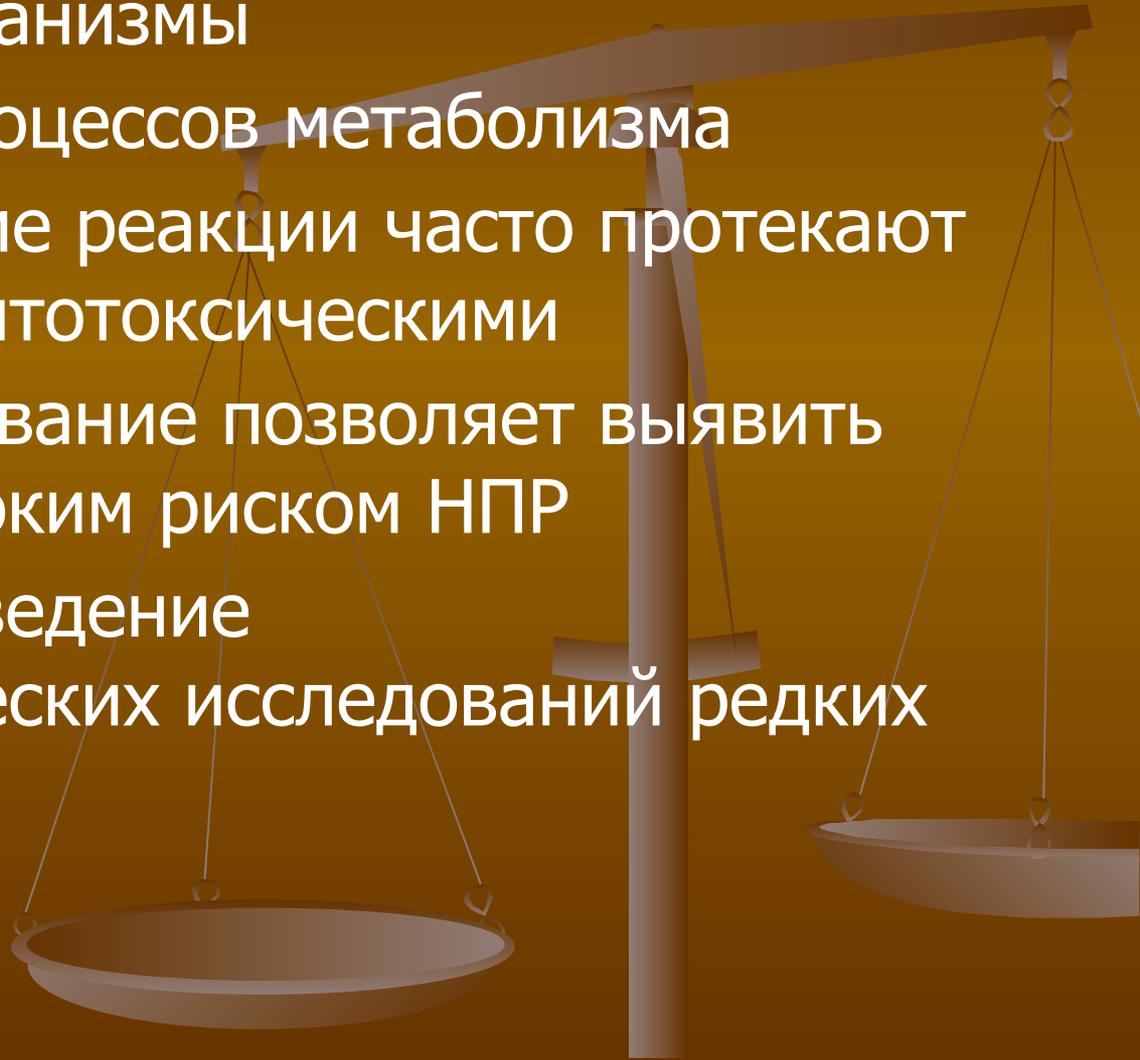
# Генетический геноз типа В

- Скучная база данных
- Мультифакторное влияние (окружающая среда)
- Идиосинкразия



# Заключение

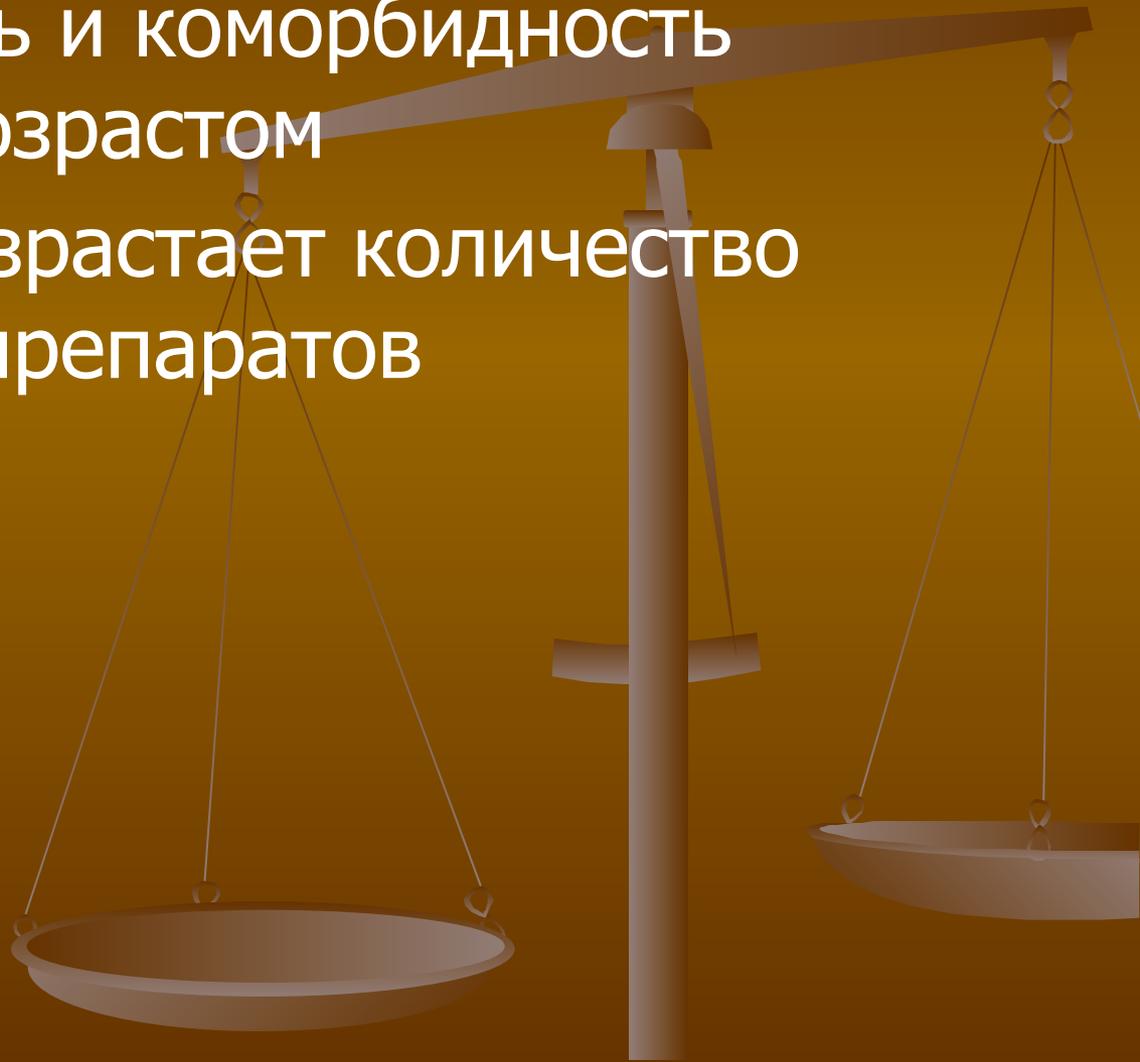
- Неизвестные механизмы
- Биоактивация процессов метаболизма
- Иммунологические реакции часто протекают параллельно с цитотоксическими
- HLA-гаплотипирование позволяет выявить пациентов с высоким риском НПР
- Необходимо проведение фармакогенетических исследований редких НПР



Патофизиологические  
аспекты развития  
неблагоприятных  
побочных реакций у лиц  
пожилого и старческого  
возраста

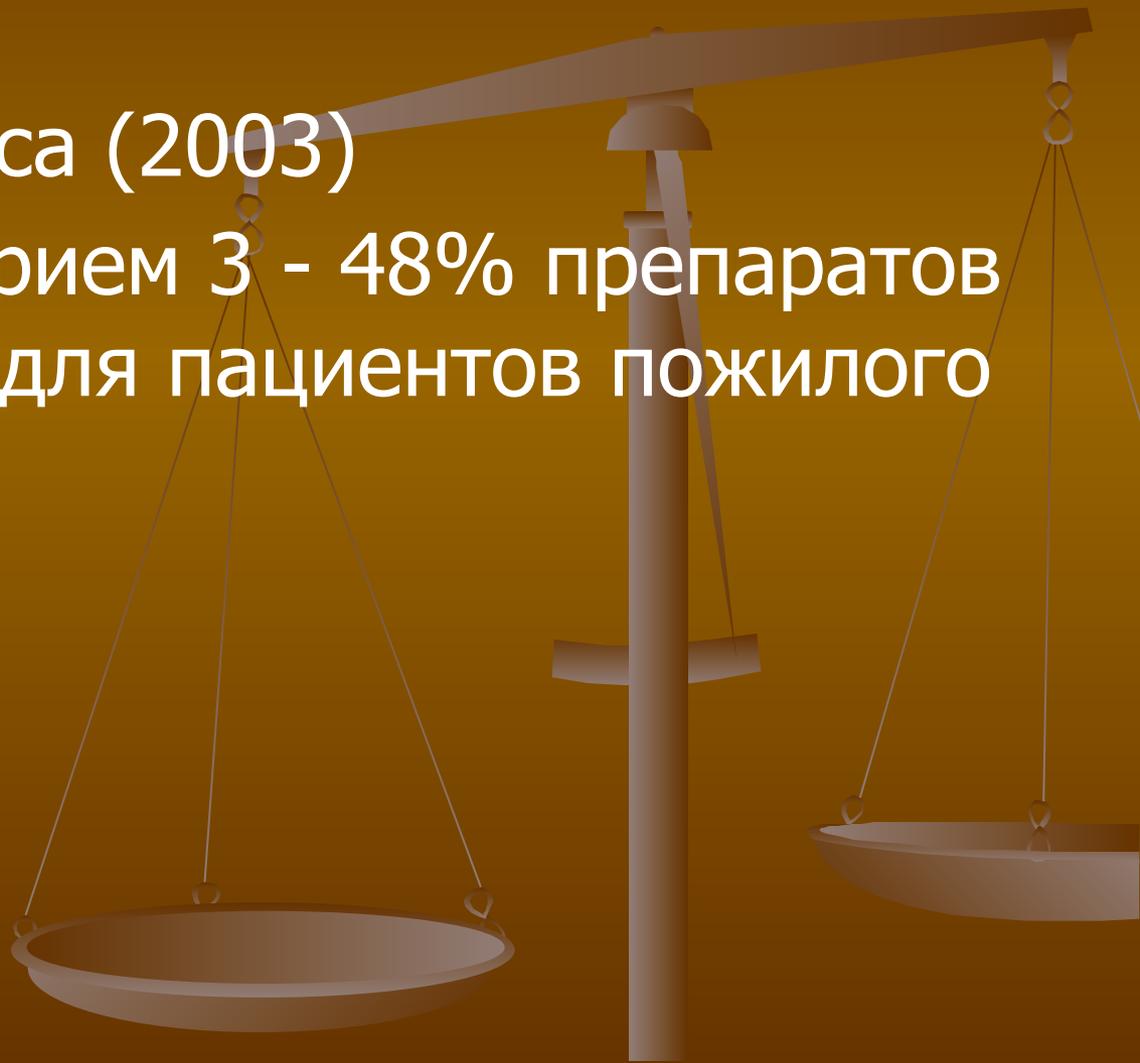


- Заболеваемость и коморбидность  
возрастает с возрастом
- с возрастом возрастает количество  
принимаемых препаратов



# Неподходящая пожилому возрасту лекарственная терапия

- Критерии Биирса (2003)
- Преобладает прием 3 - 48% препаратов неподходящих для пациентов пожилого возраста



# Факторы риска нежелательных лекарственных реакций

- Изменения фармакокинетики препарата
- изменение фармакодинамики препарата



# фармакокинетика

- Биодоступность
- Распределение в органах и тканях
- Концентрация препарата в плазме



# фармакокинетика

## Биодоступность

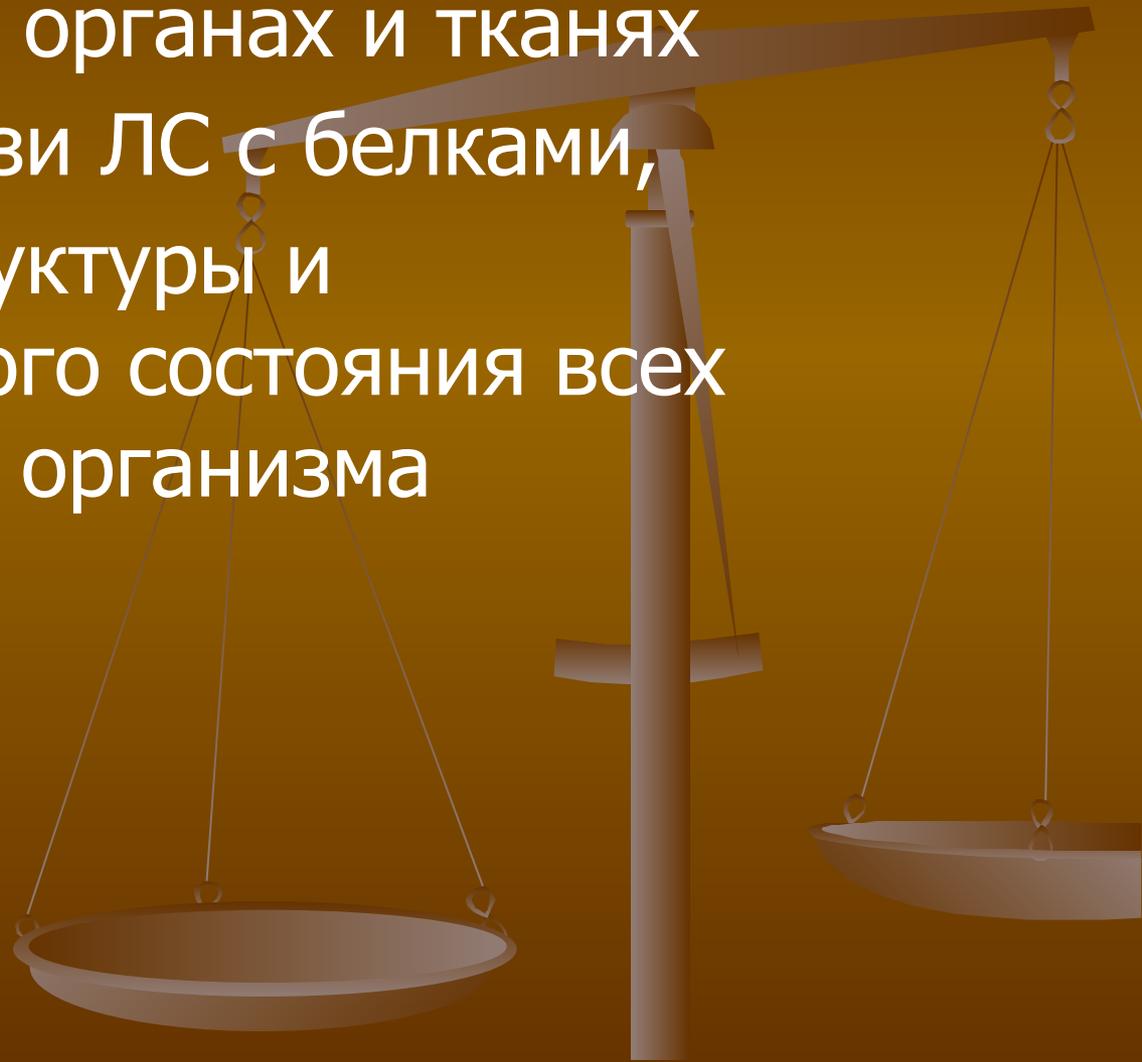
- обычно простая диффузия,
- снижение интенсивности механизмов переноса ЛС,
- снижение скорости метаболизма при первичном прохождении ЛС



# Фармакокинетика

Распределение в органах и тканях

- Изменение связи ЛС с белками,
- Изменение структуры и функционального состояния всех важных систем организма



# Распределение ЛС в органах и тканях

Снижение объема распределения гидрофильных препаратов



↑ Концентрация в плазме



Препараты с узким терапевтическим действием



# Распределение ЛС в органах и тканях

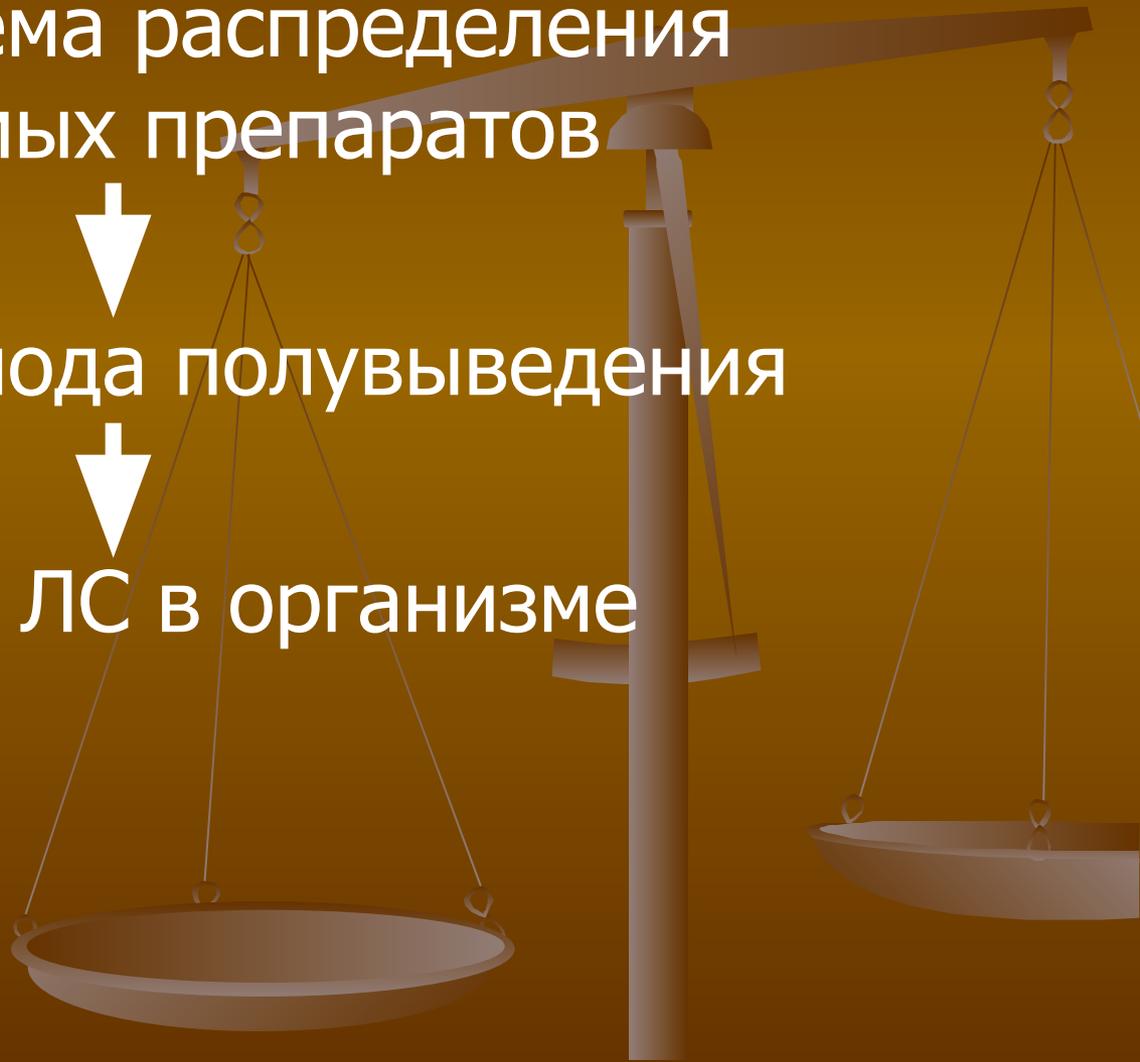
Увеличение объема распределения жирорастворимых препаратов



Увеличение периода полувыведения

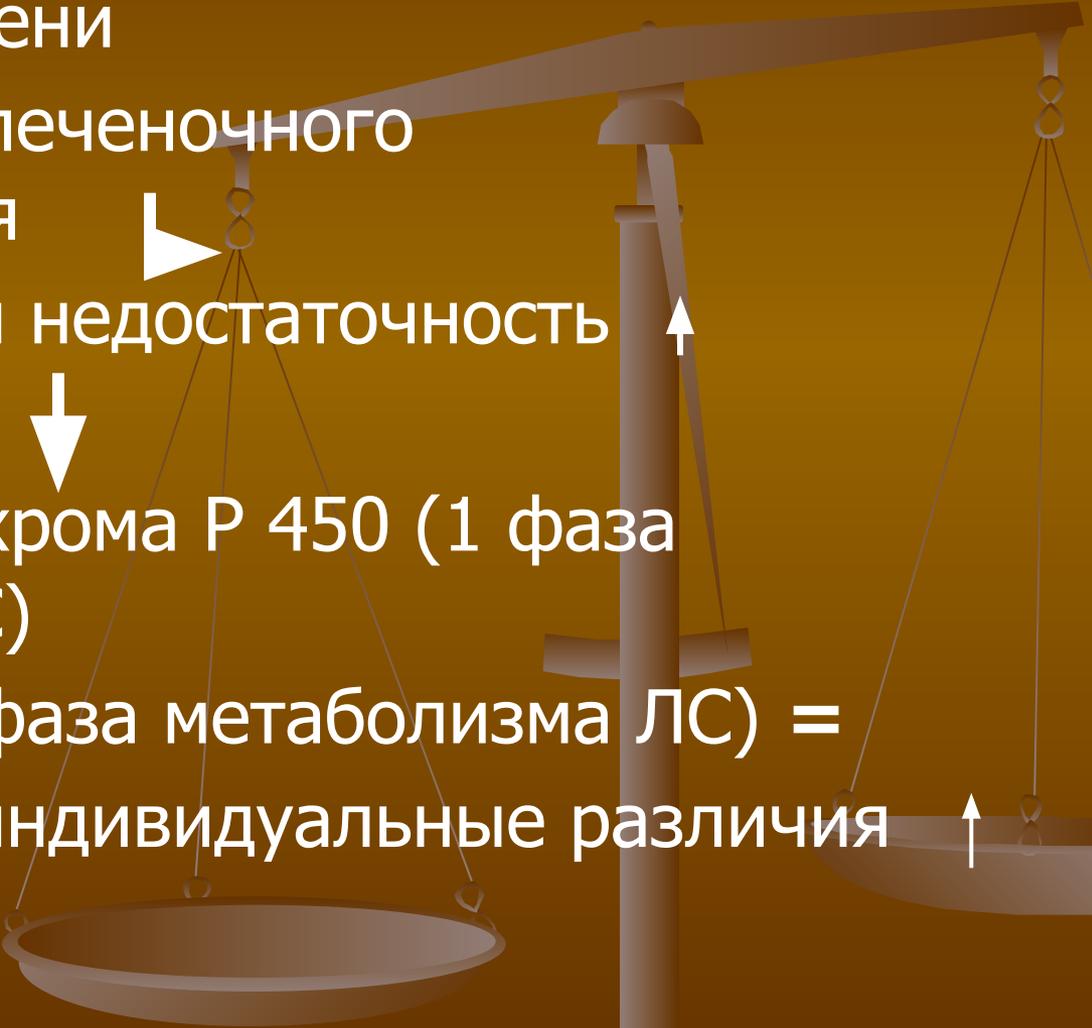


Риск накопления ЛС в организме



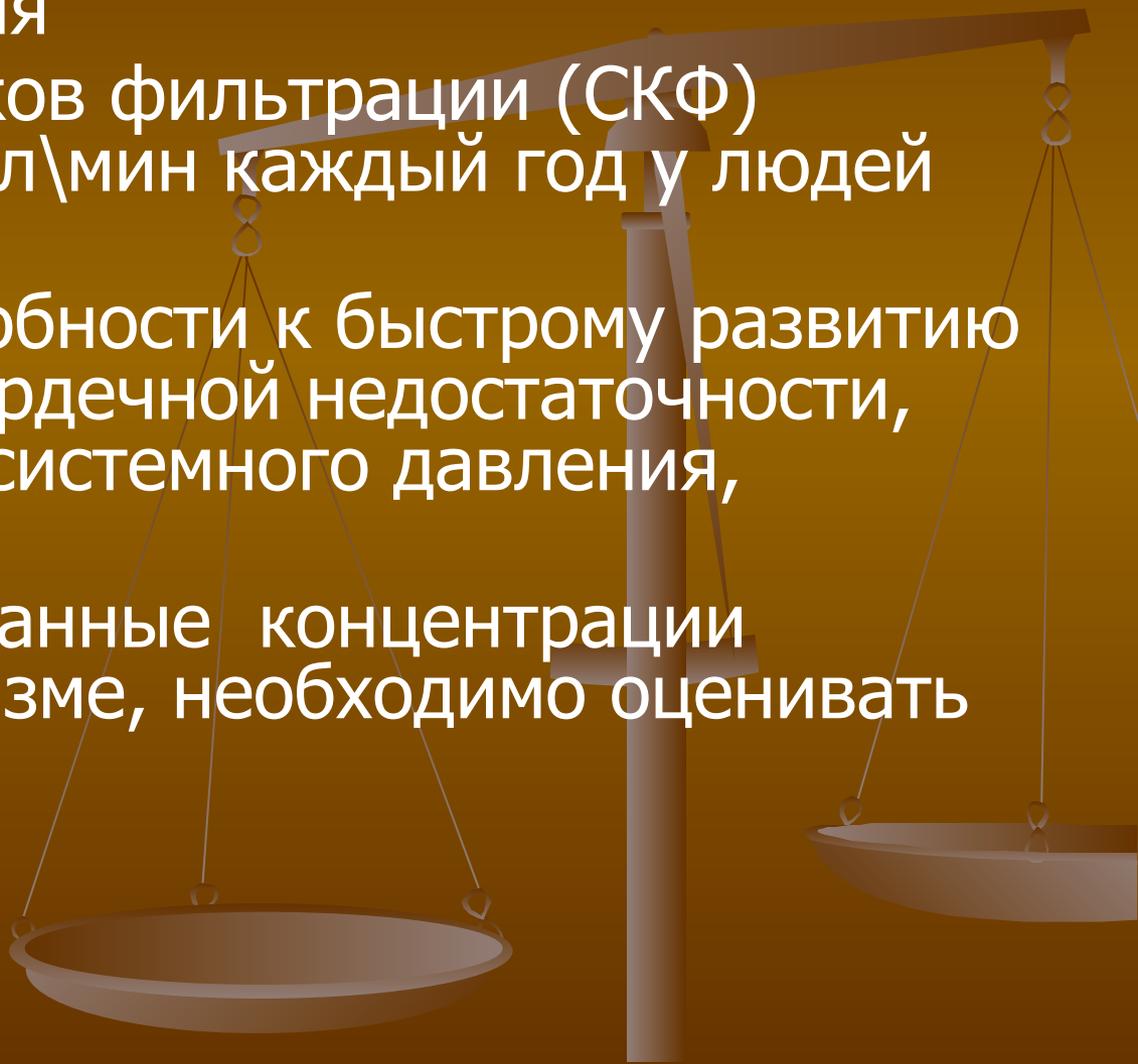
# Выведение препарата

## Метаболизм в печени

- Интенсивность печеночного кровотока
    - сердечная недостаточность
  - Ферменты цитохрома Р 450 (1 фаза метаболизма ЛС)
  - Конъюгация (2 фаза метаболизма ЛС) =
  - Существенные индивидуальные различия
- 

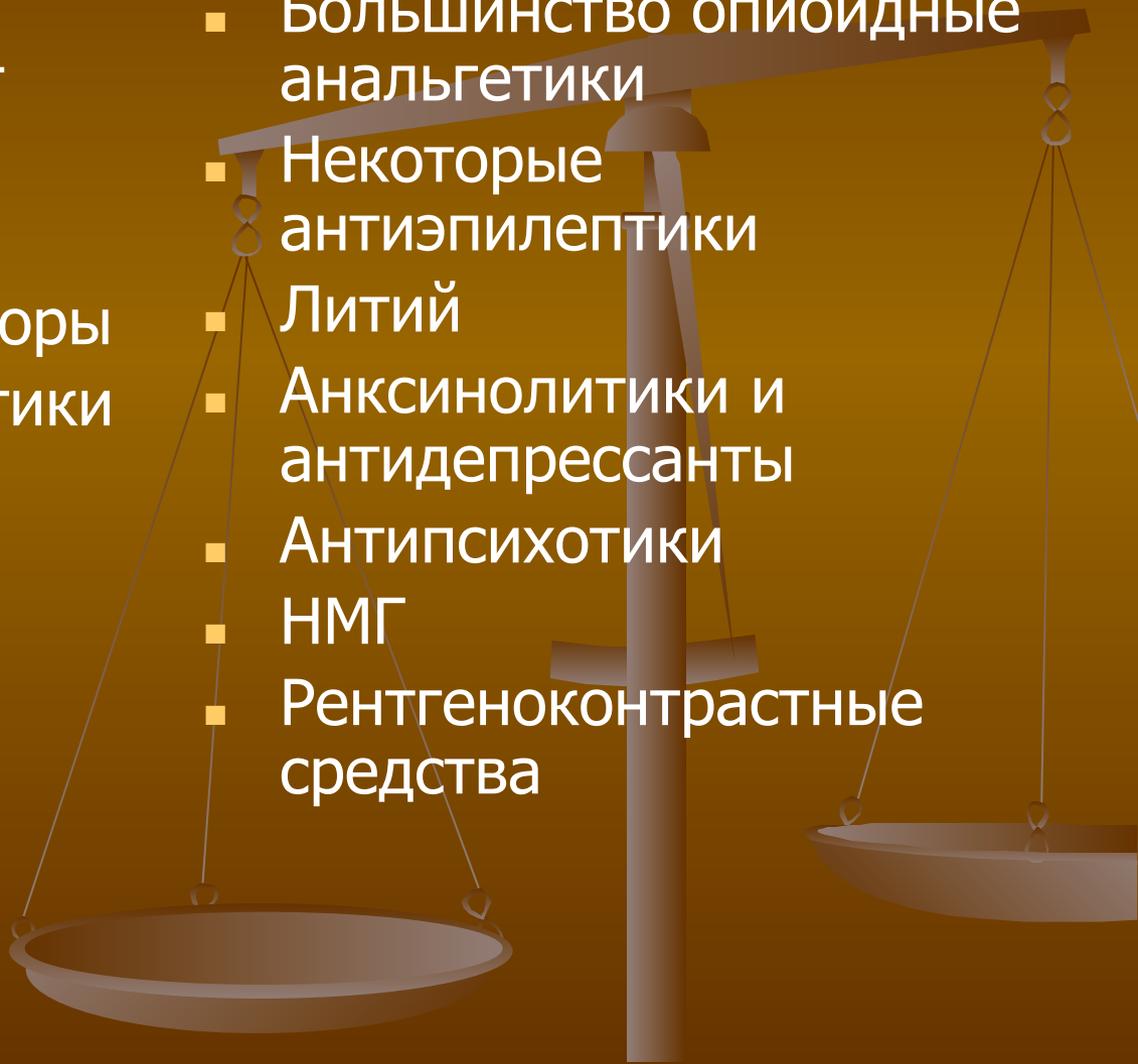
# Выведение препарата

- Почечная функция
- Скорость клубочков фильтрации (СКФ) снижается на 1 мл\мин каждый год у людей старше 40 лет
- Повышение способности к быстрому развитию дегидратации, сердечной недостаточности, низкому уровню системного давления, инфекциям
- Недостоверные данные концентрации креатинина в плазме, необходимо оценивать СКФ



# Регулирование дозирования ЛС в зависимости от функционального состояния почек (примеры)

- Дигоксин
- ИАПФ\блокаторы АТ
- Калий-сберегающие диуретики
- Некоторые  $\beta$ -блокаторы
- Некоторые антибиотики
- НПВС
- $H_2$ -гистаминовые блокаторы
- Пероральные сахароснижающие
- Большинство опиоидные анальгетики
- Некоторые антиэпилептики
- Литий
- Анксиолитики и антидепрессанты
- Антипсихотики
- НМГ
- Рентгеноконтрастные средства



# Важные изменения фармакодинамики

- Регуляция артериального давления
- Изменения функционального состояния ЦНС
- Изменения функционального состояния ЖКТ



A bronze statue of a bearded man, likely a scientist or astronomer, is shown looking through a telescope. The statue is mounted on a dark stone pedestal. The background consists of lush green trees and foliage, suggesting a park or garden setting. The text "спасибо за внимание" is overlaid in a stylized, golden-yellow font with a drop shadow effect.

спасибо за внимание