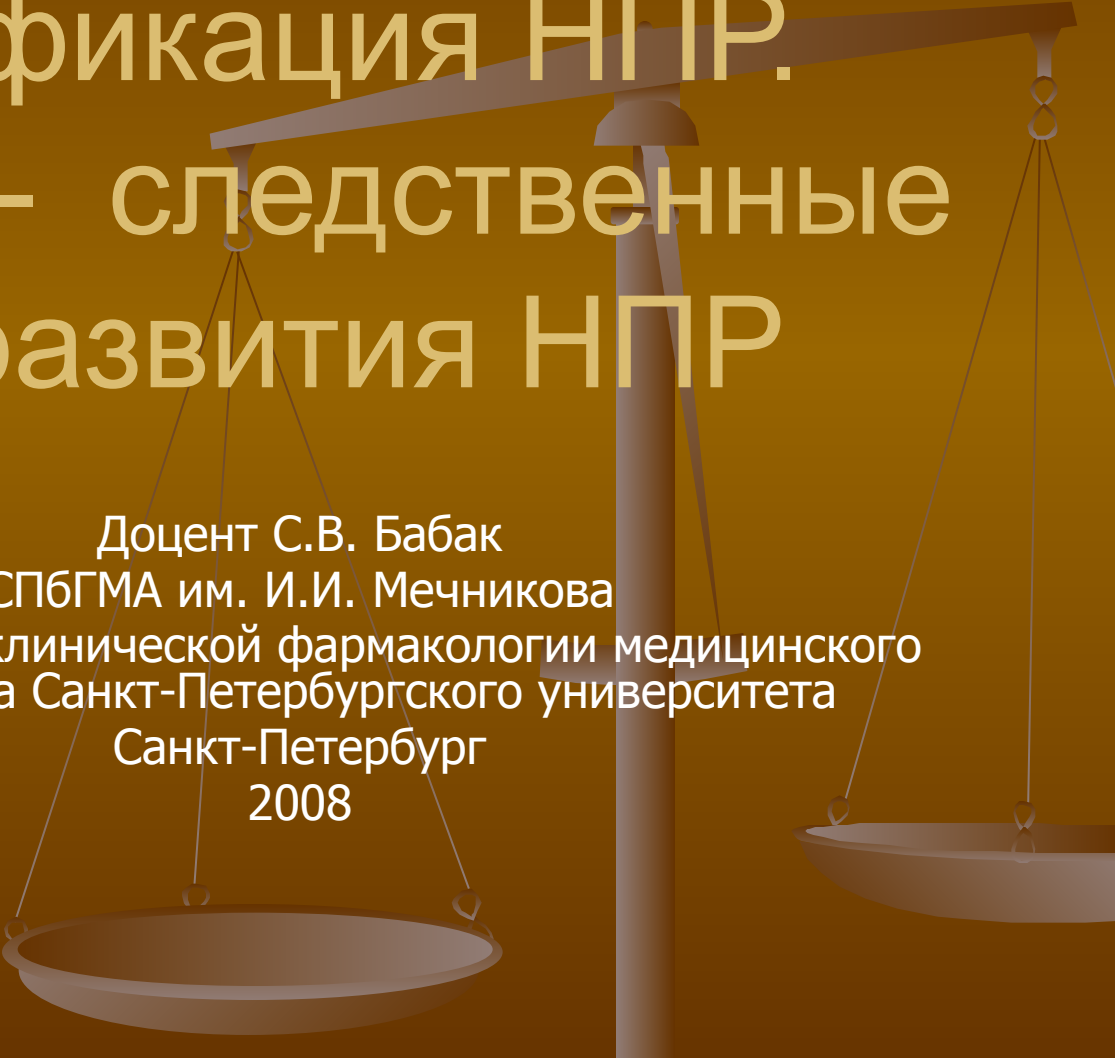
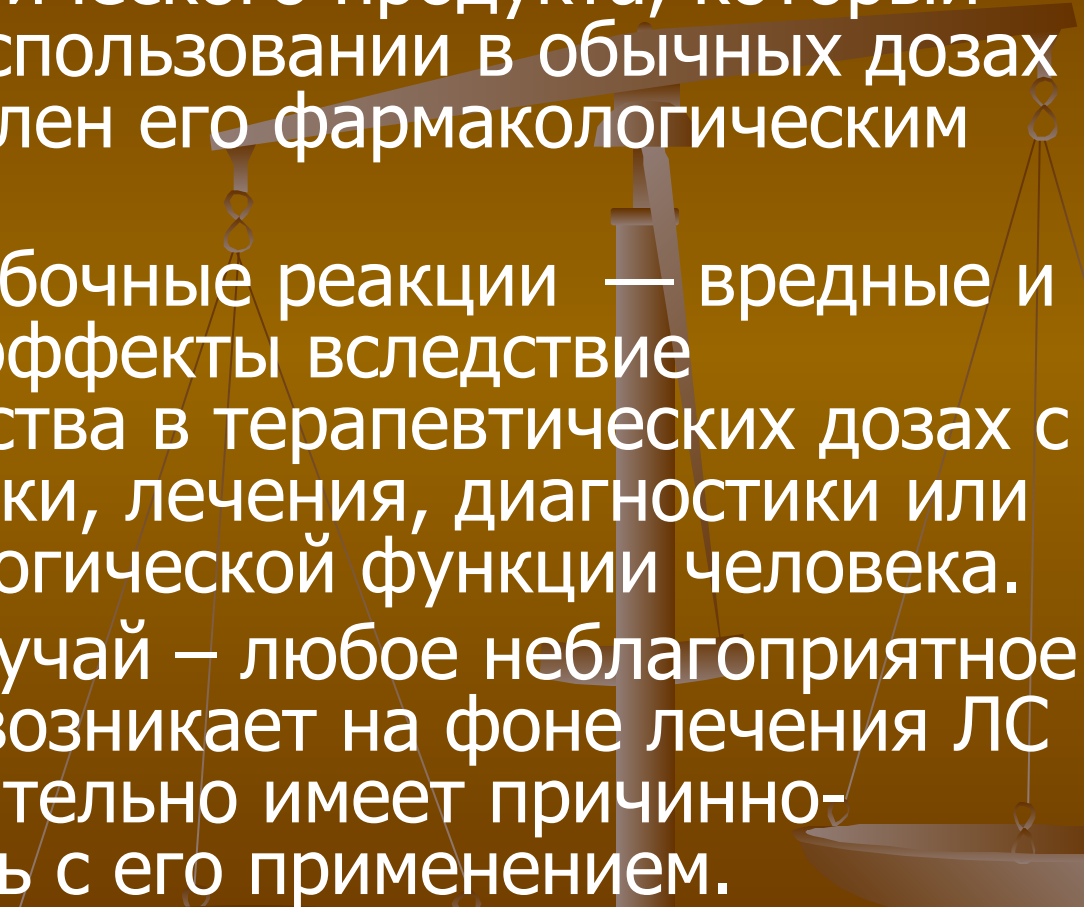


Терминология и классификация НПР. Причинно- следственные связи развития НПР



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

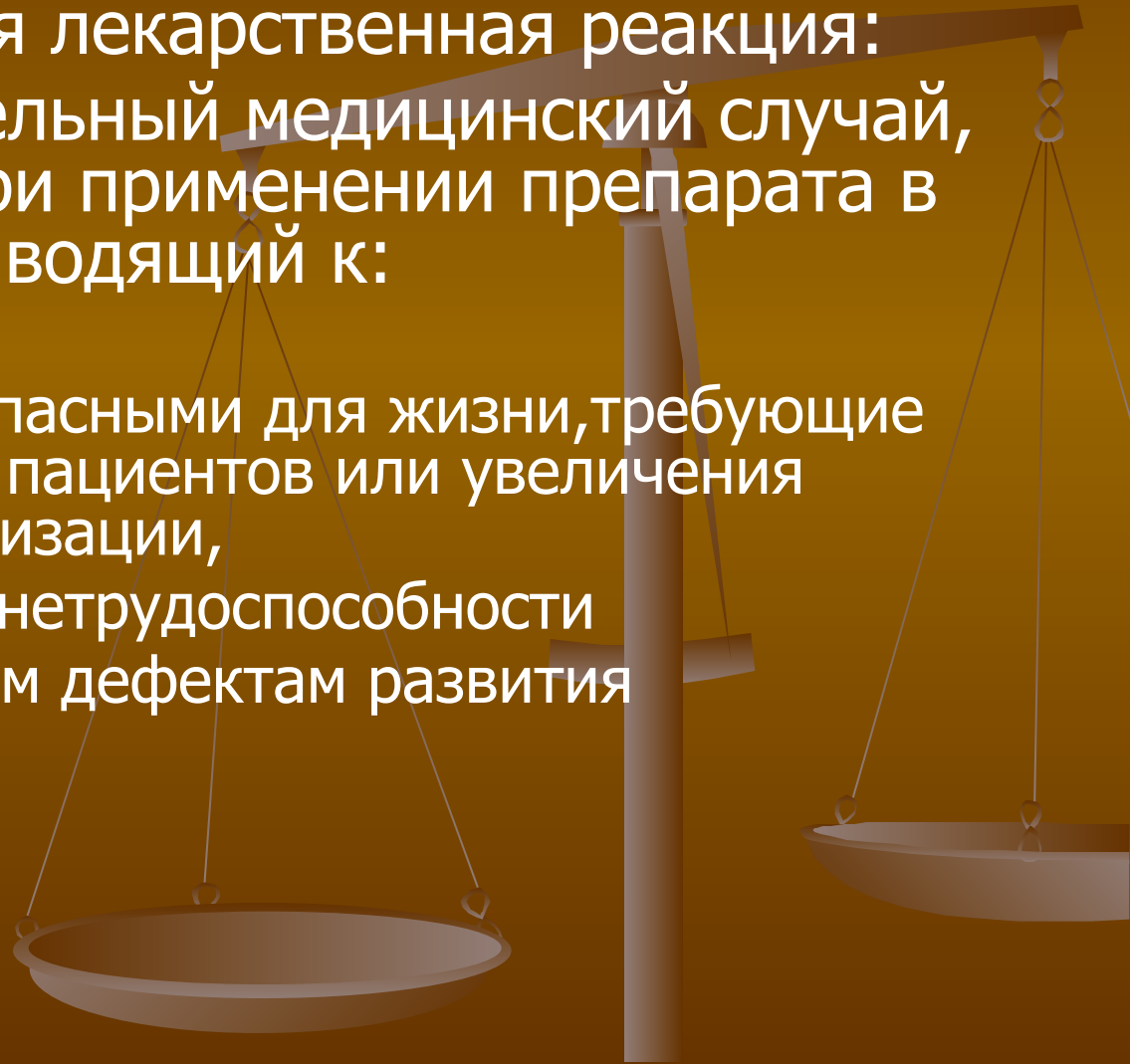
Унифицированная терминология (ВОЗ, 1996)

- 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

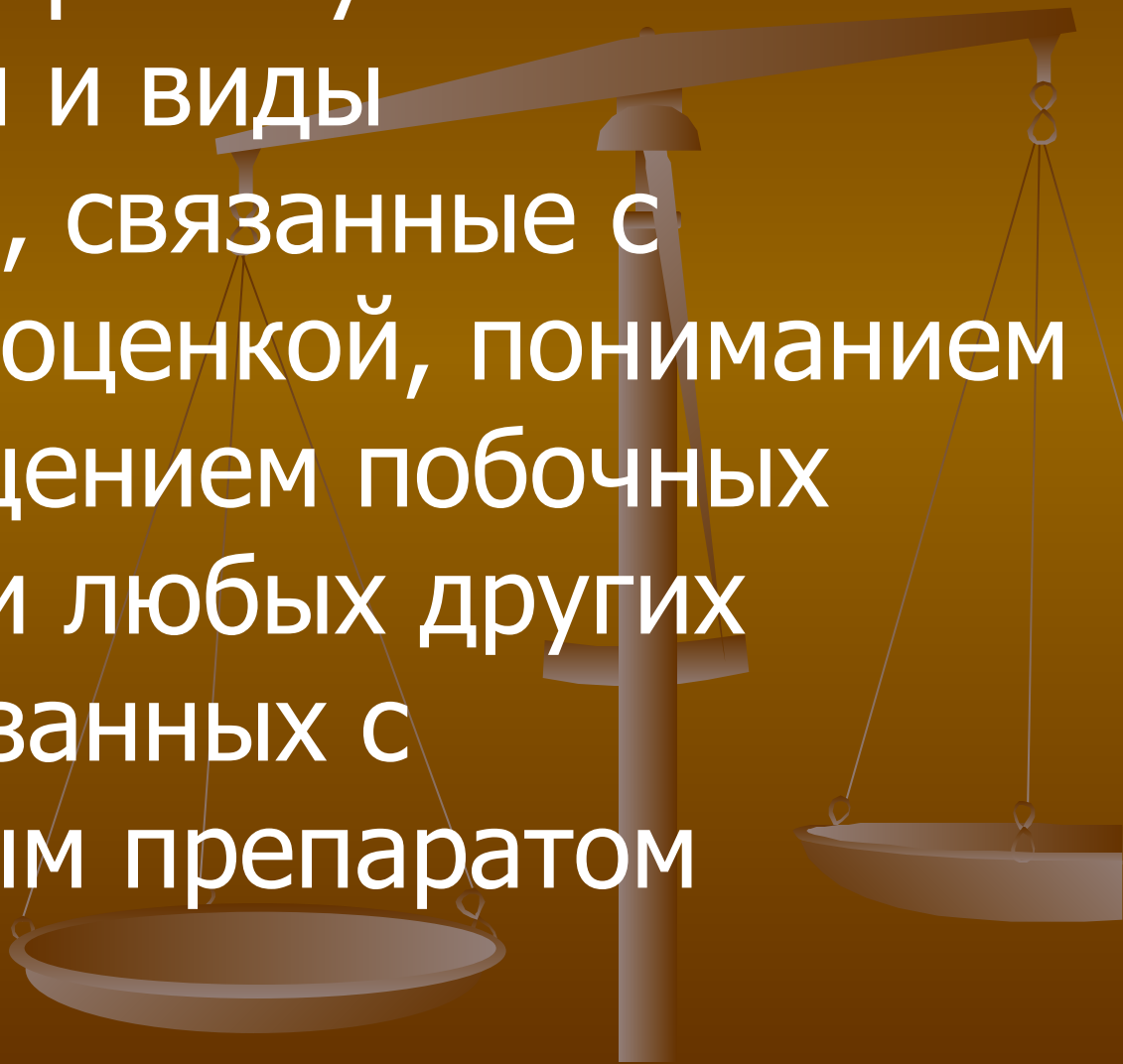
Серьезный нежелательный случай или неблагоприятная лекарственная реакция:

- 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



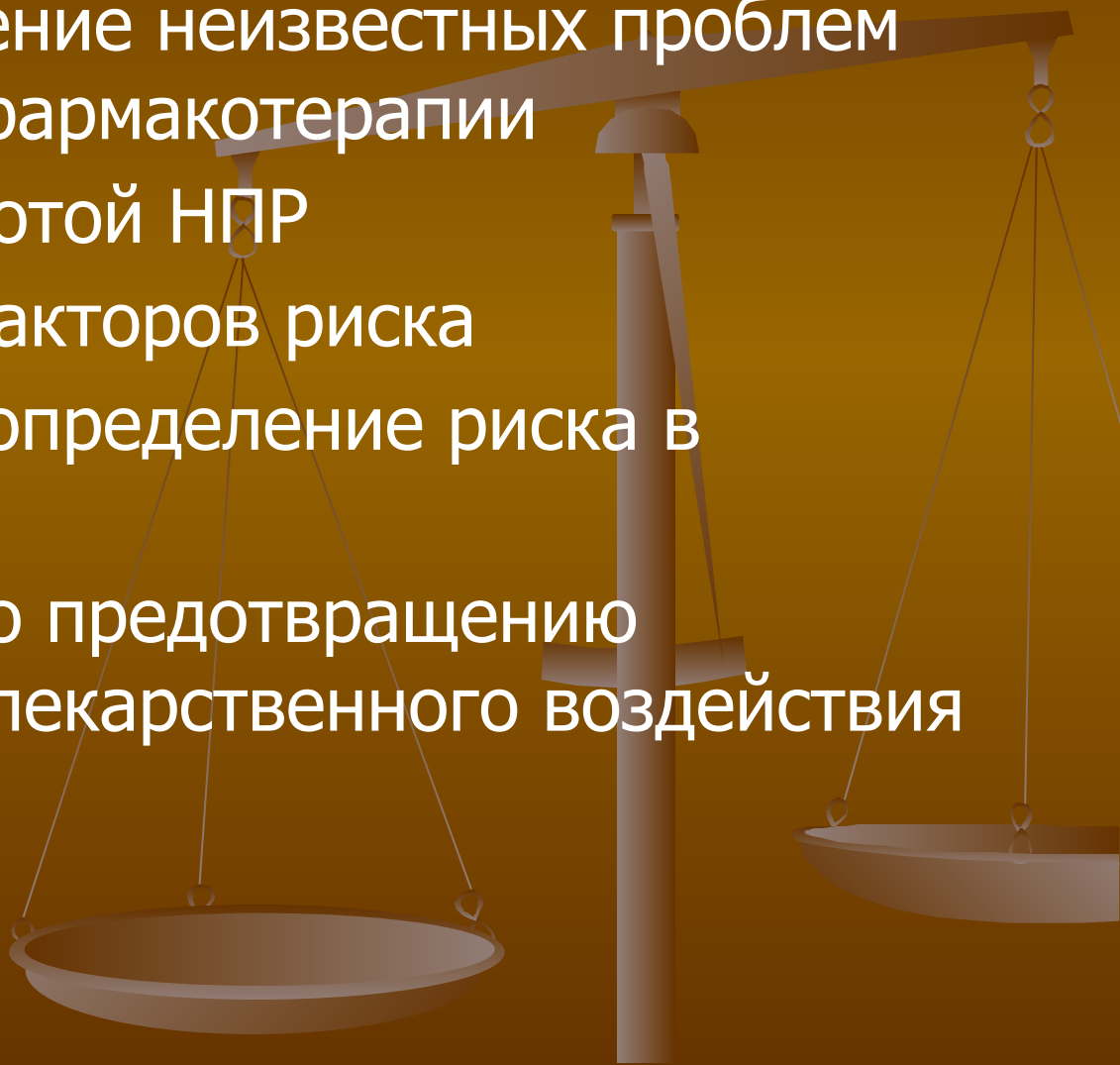
Унифицированная терминология

- 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)

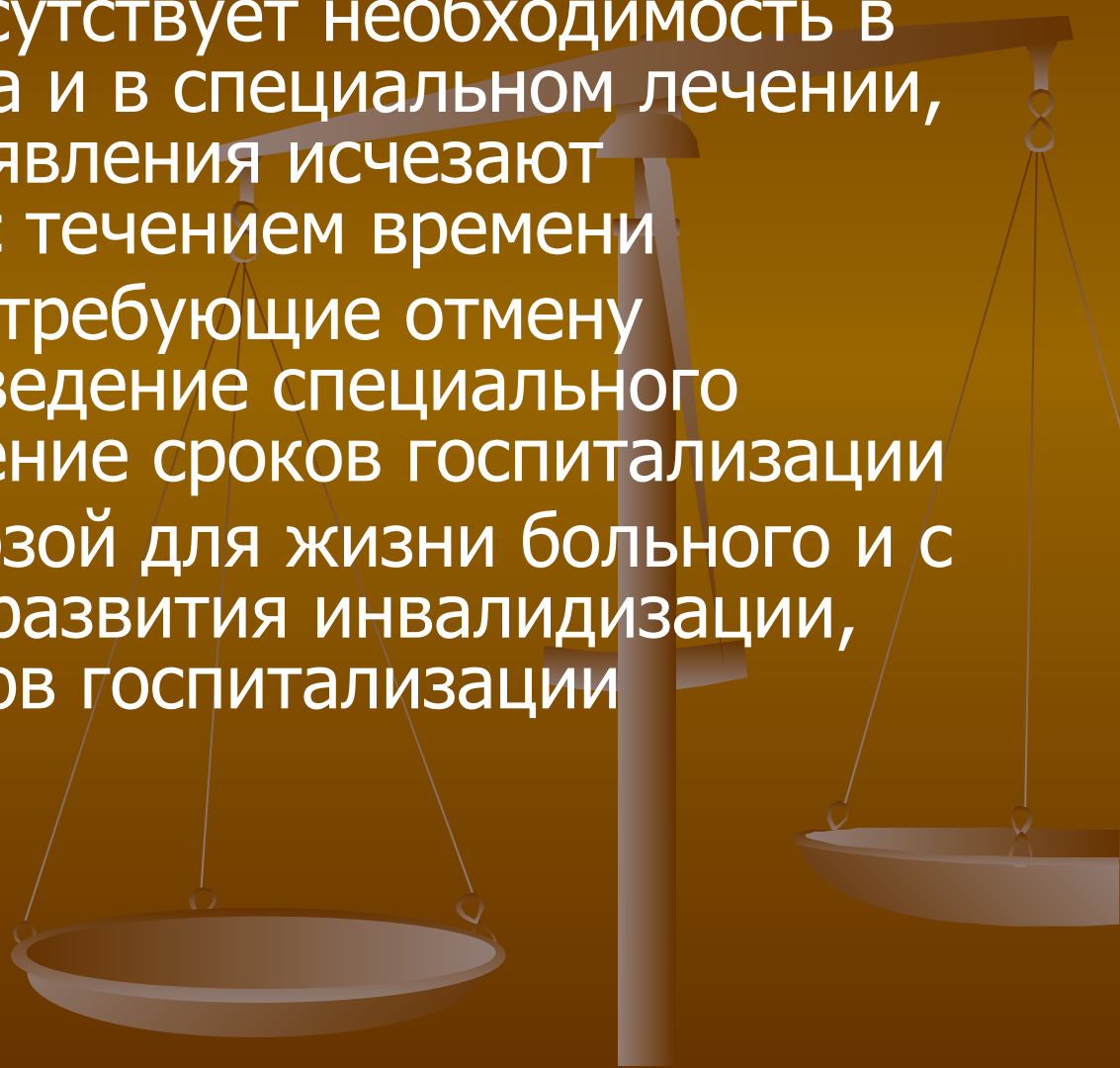
- *Передозировка*
- *Побочный эффект препарата*
- *Лекарственной взаимодействием*

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

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

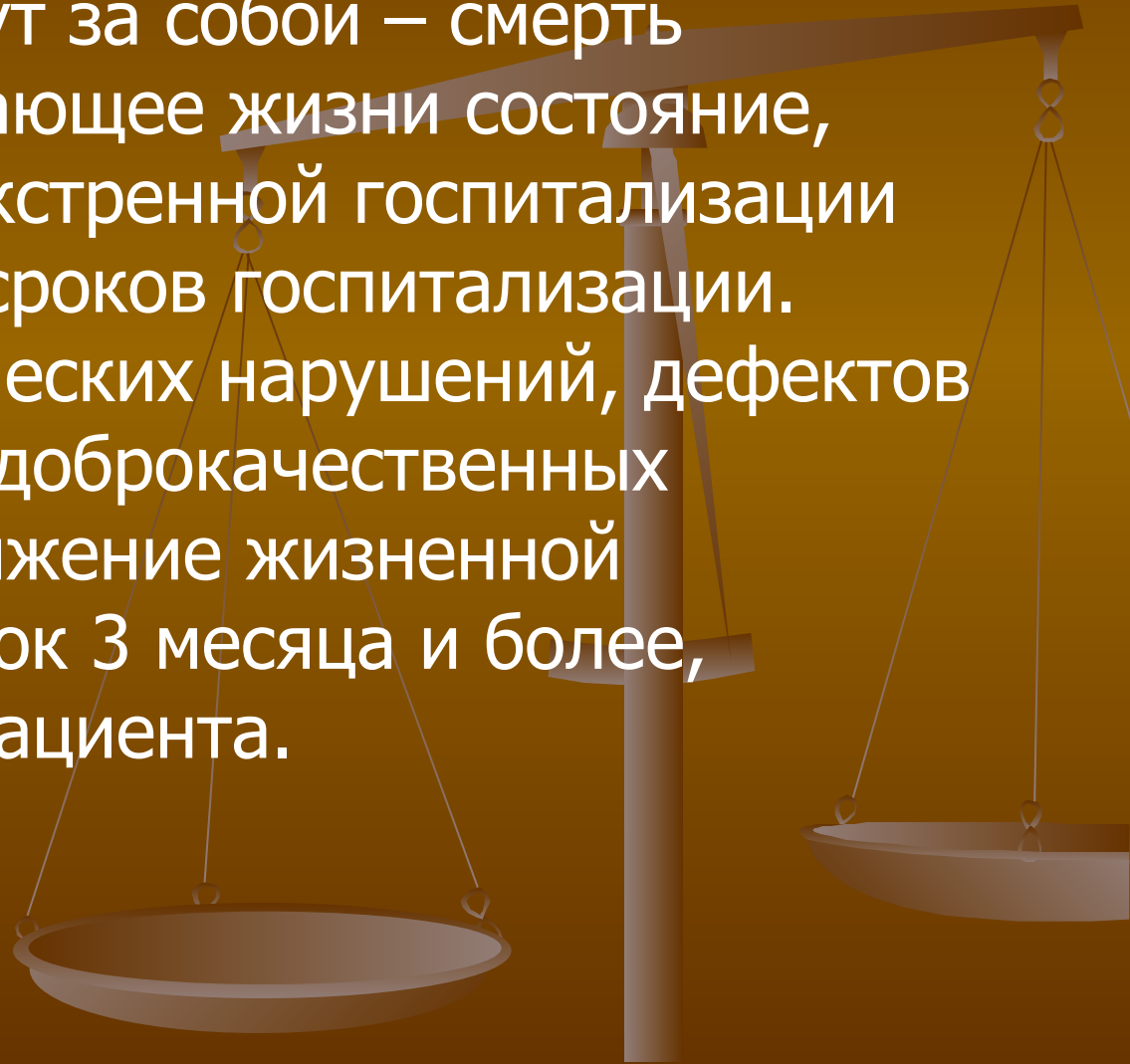
Классификация по тяжести клинического течения

- 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

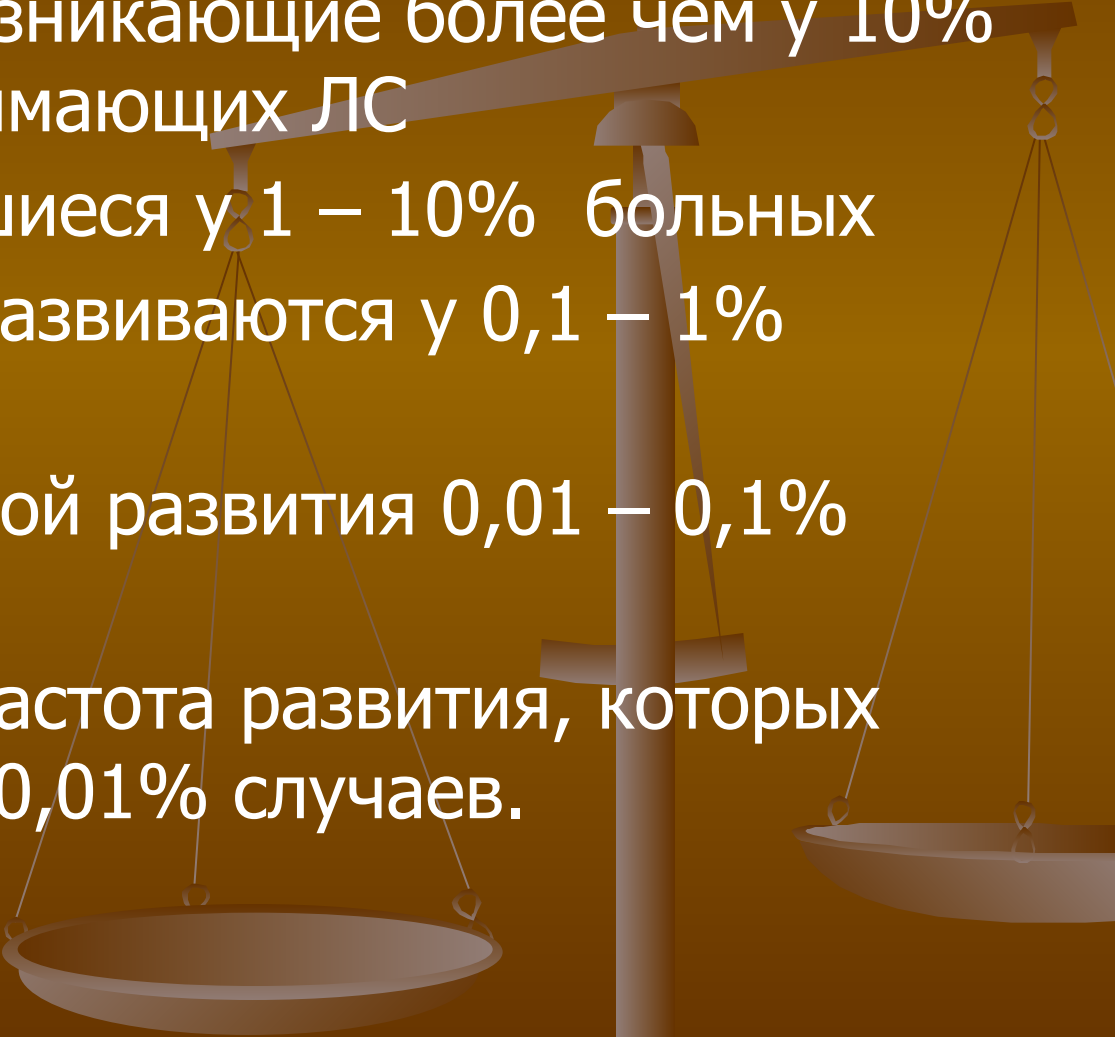


По клиническим исходам принято делить НПР

- 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.
- 

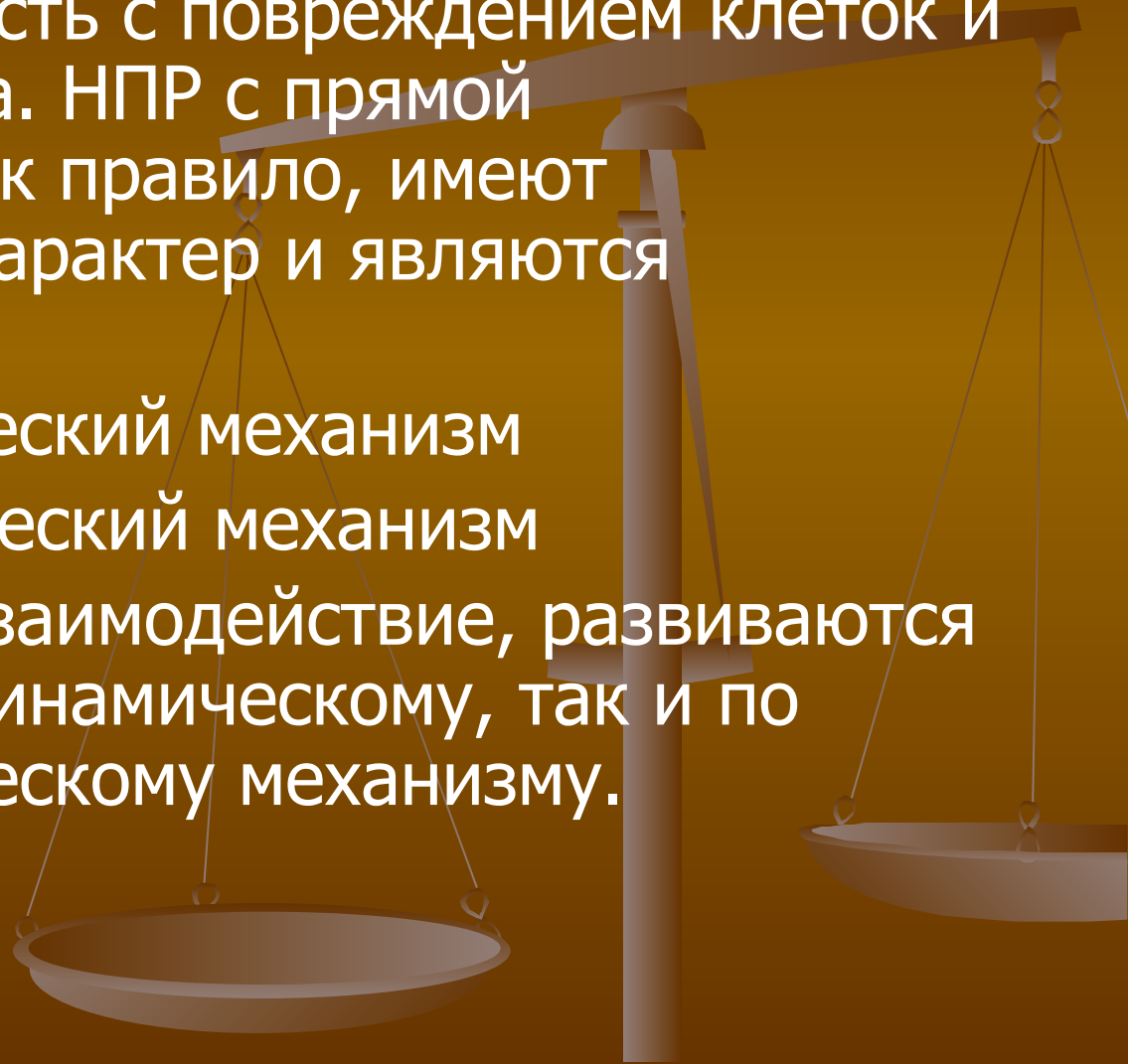
Степень достоверности

- Достоверная
- Вероятная
- Возможная
- Сомнительная



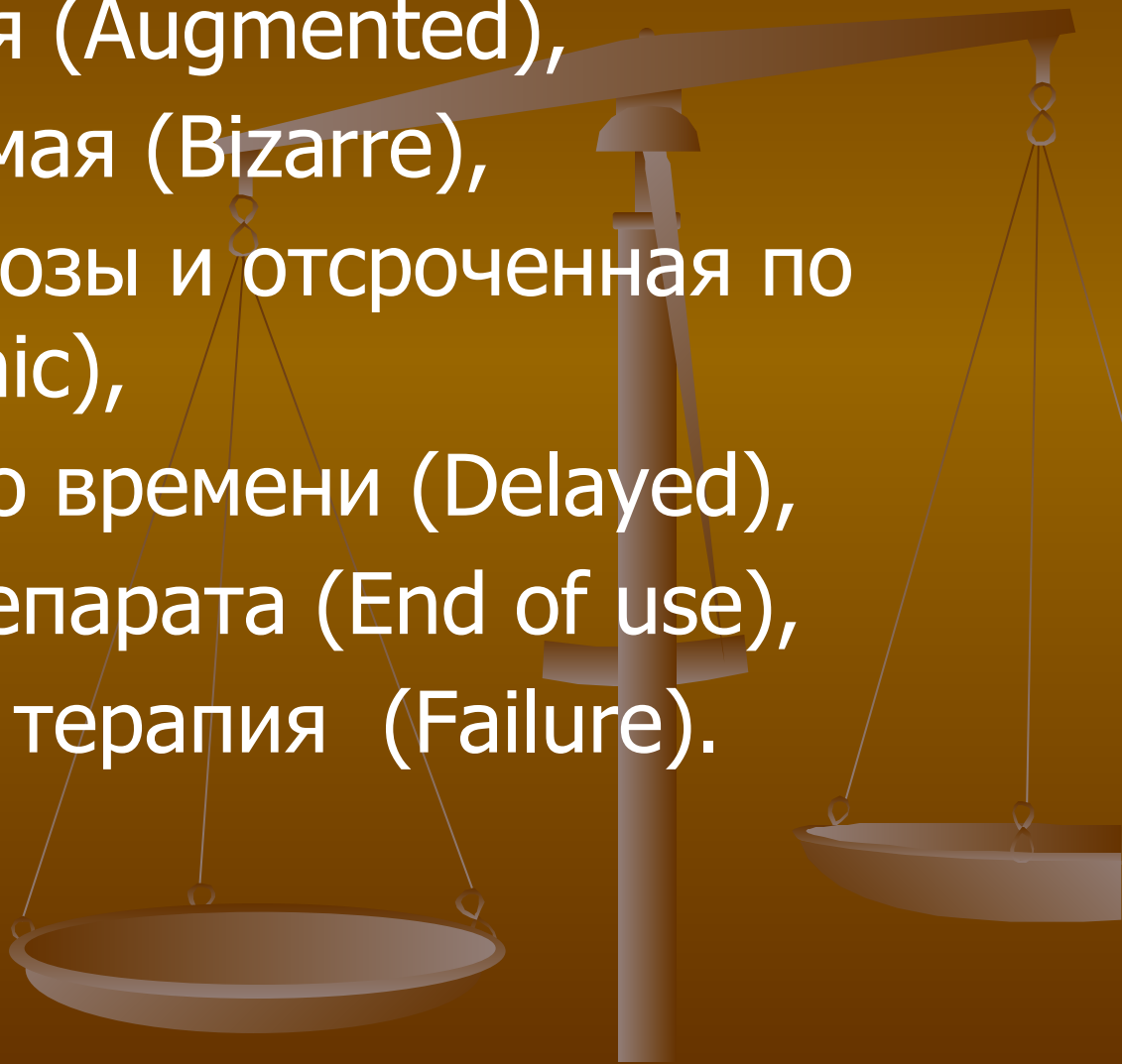
Механизмы развития НПР

- 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

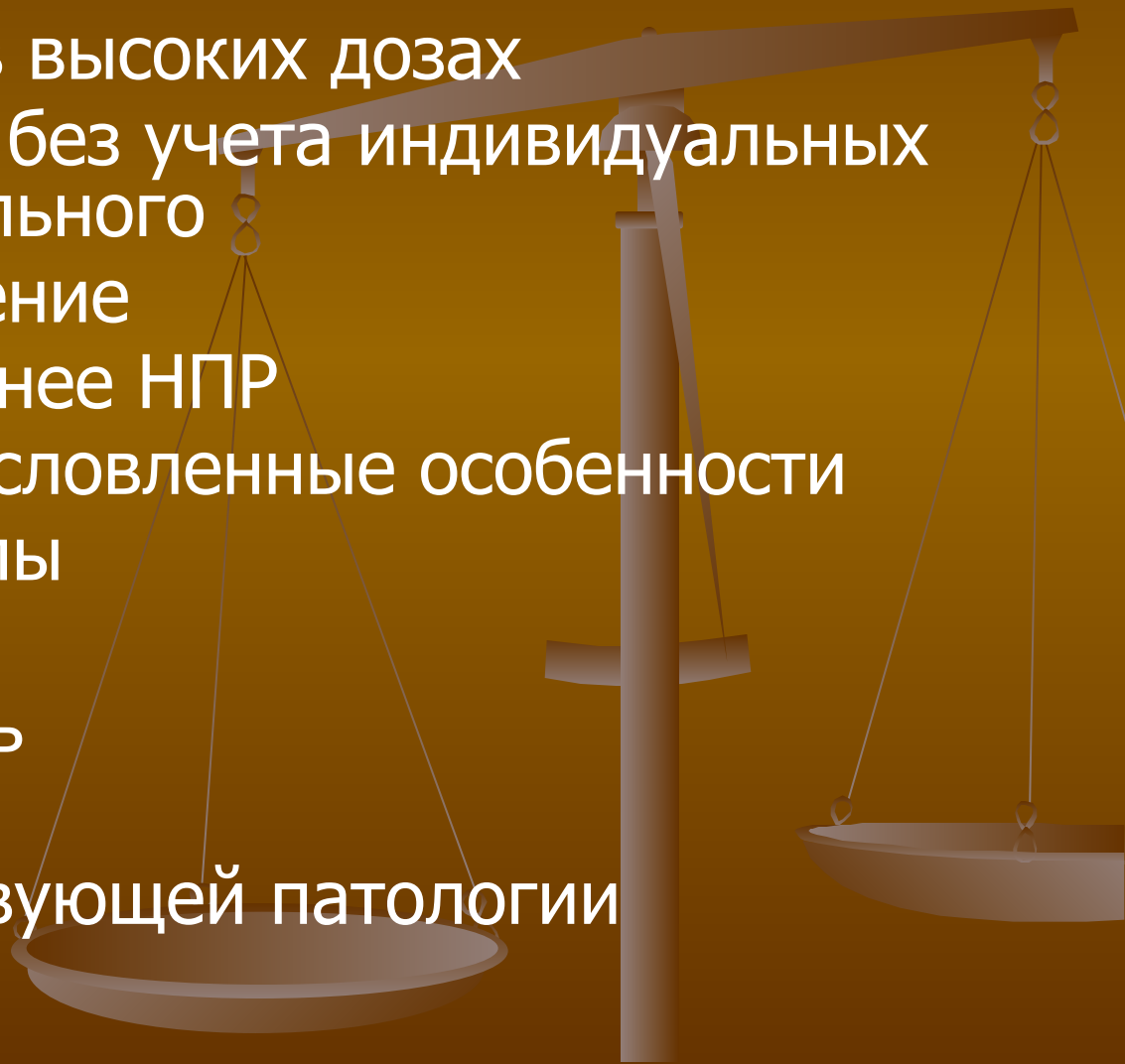
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

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

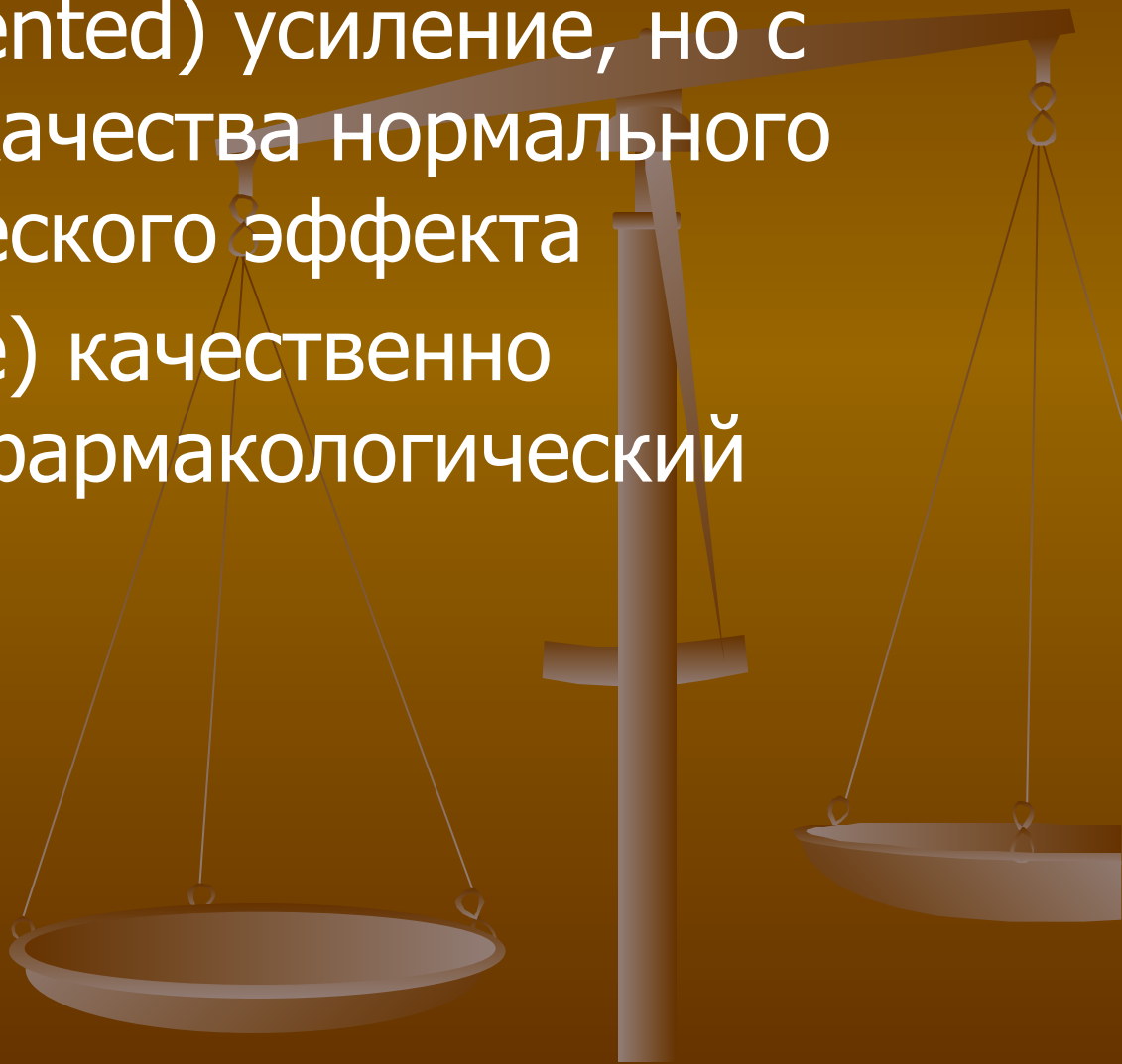


Дозозависимые НПР (тип А)



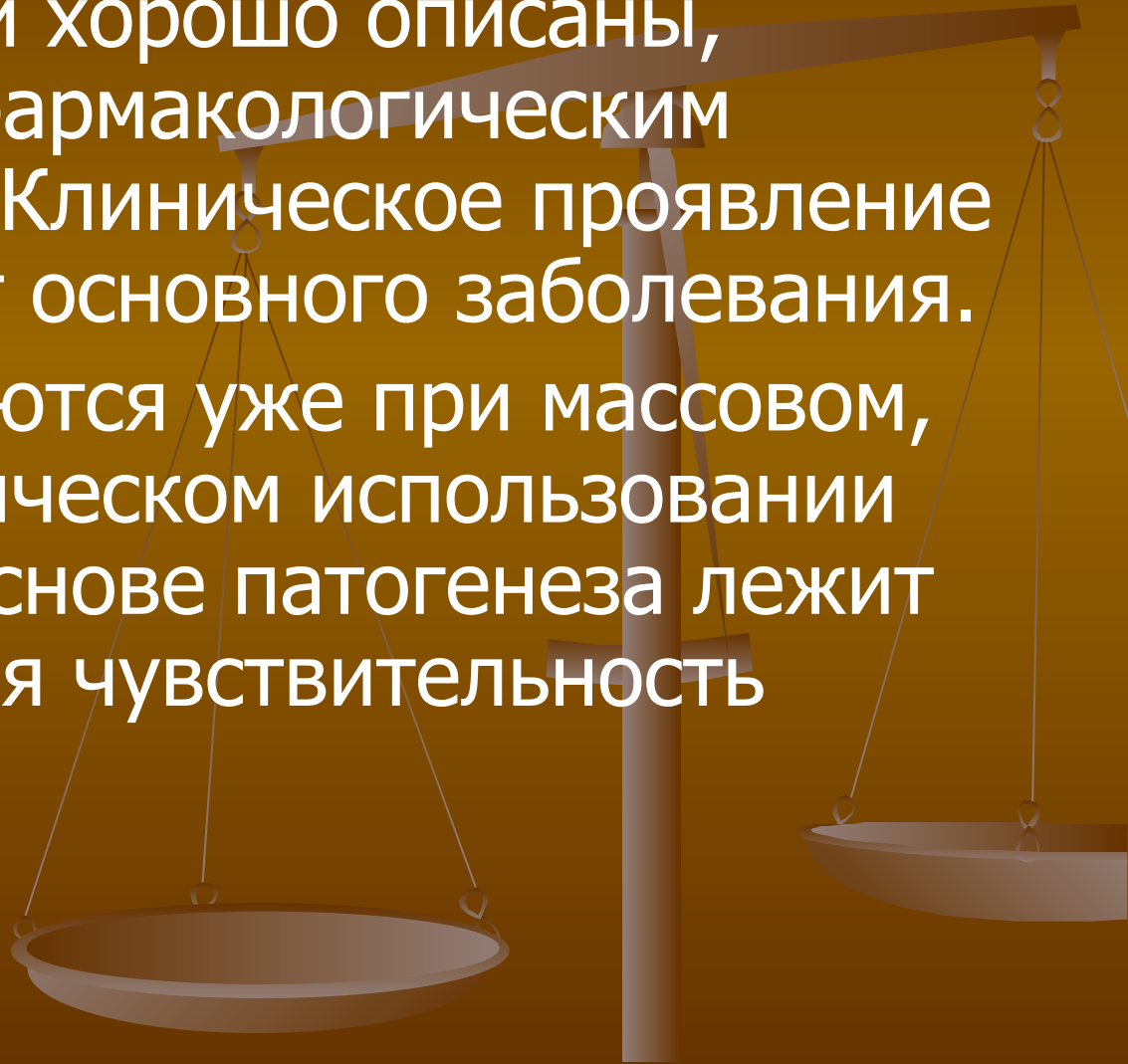
Механизмы развития неблагоприятных побочных реакций

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



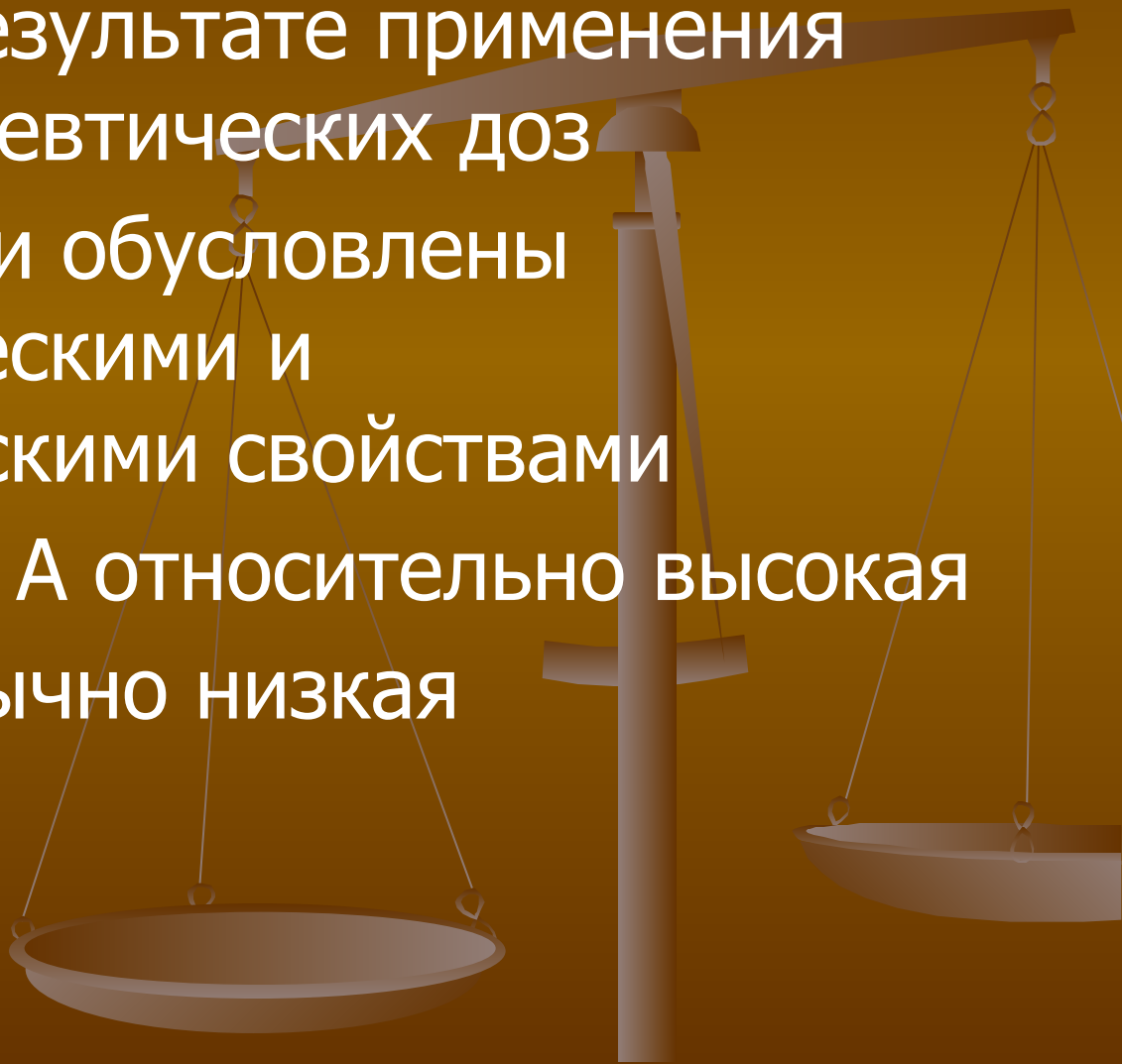
Механизмы неблагоприятных лекарственных реакций

- 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.



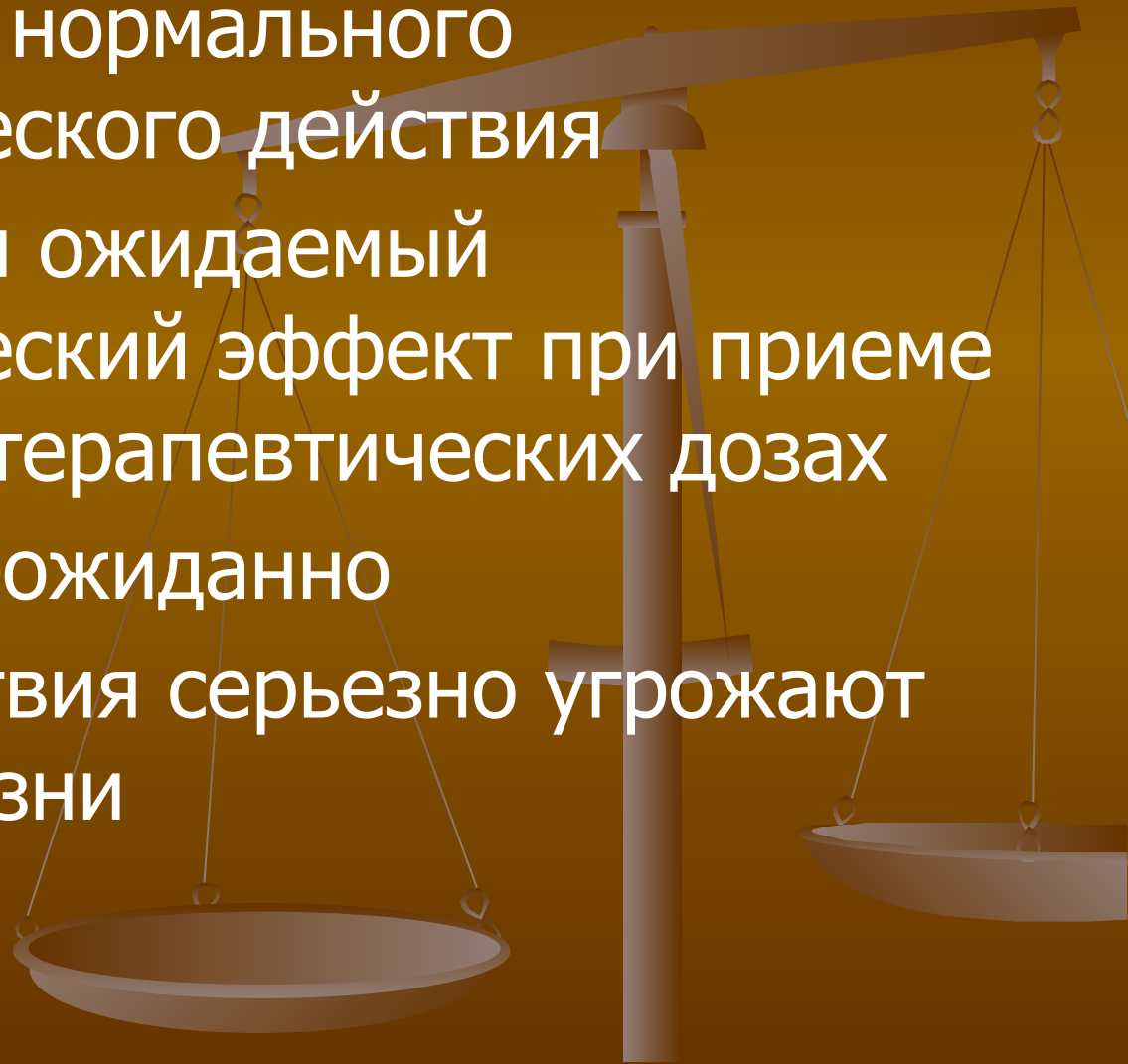
Реакции типа А

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

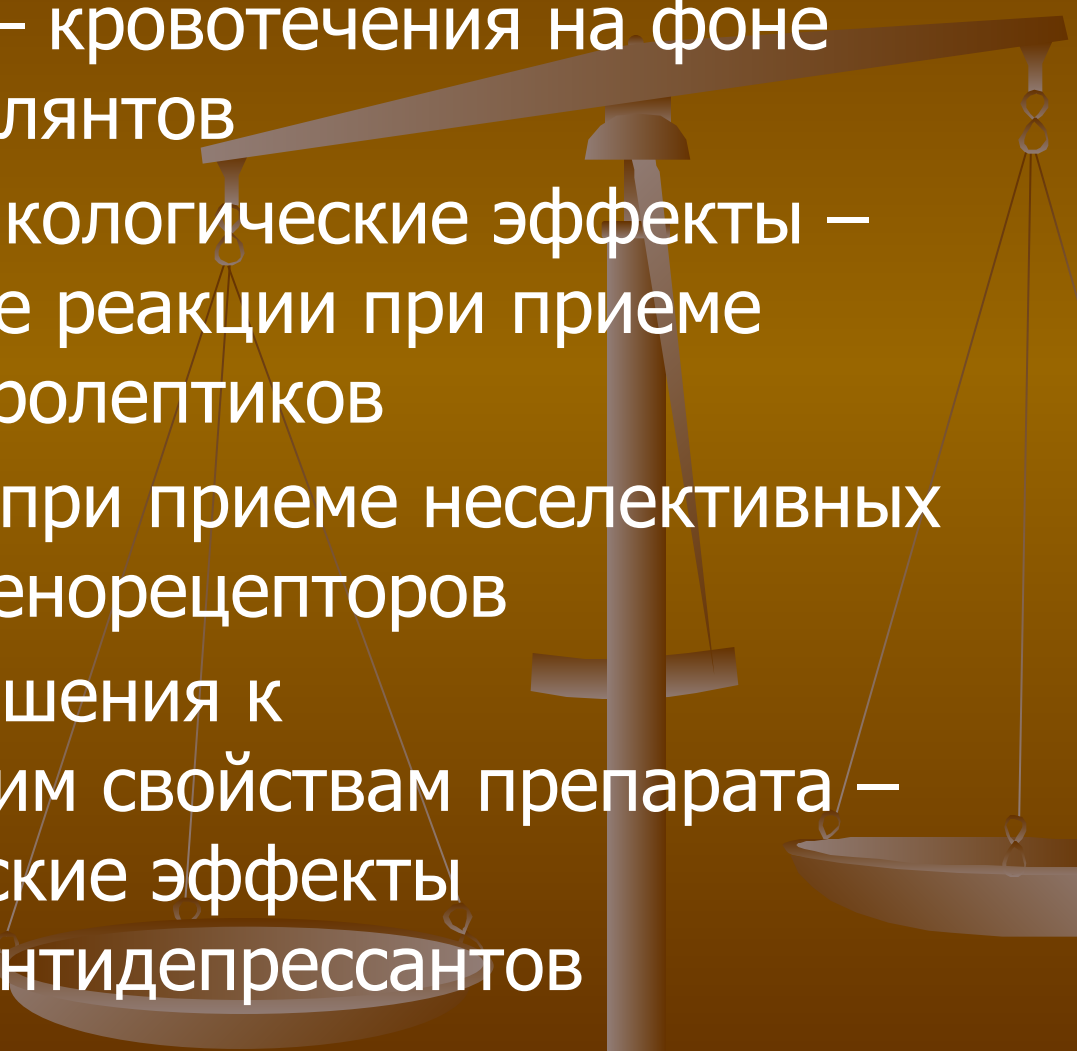


Тип В

- 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
- 

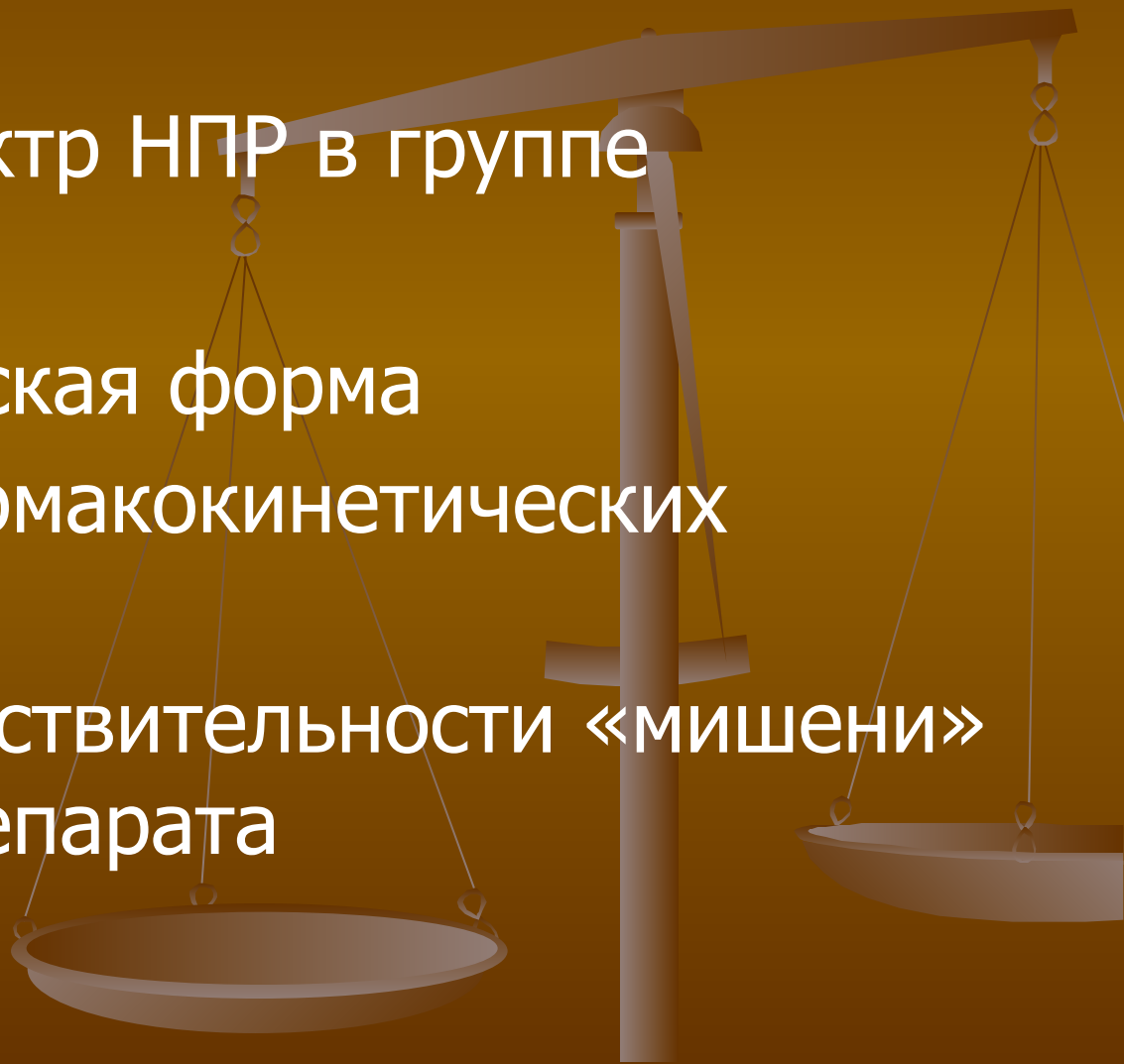
Тип А

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

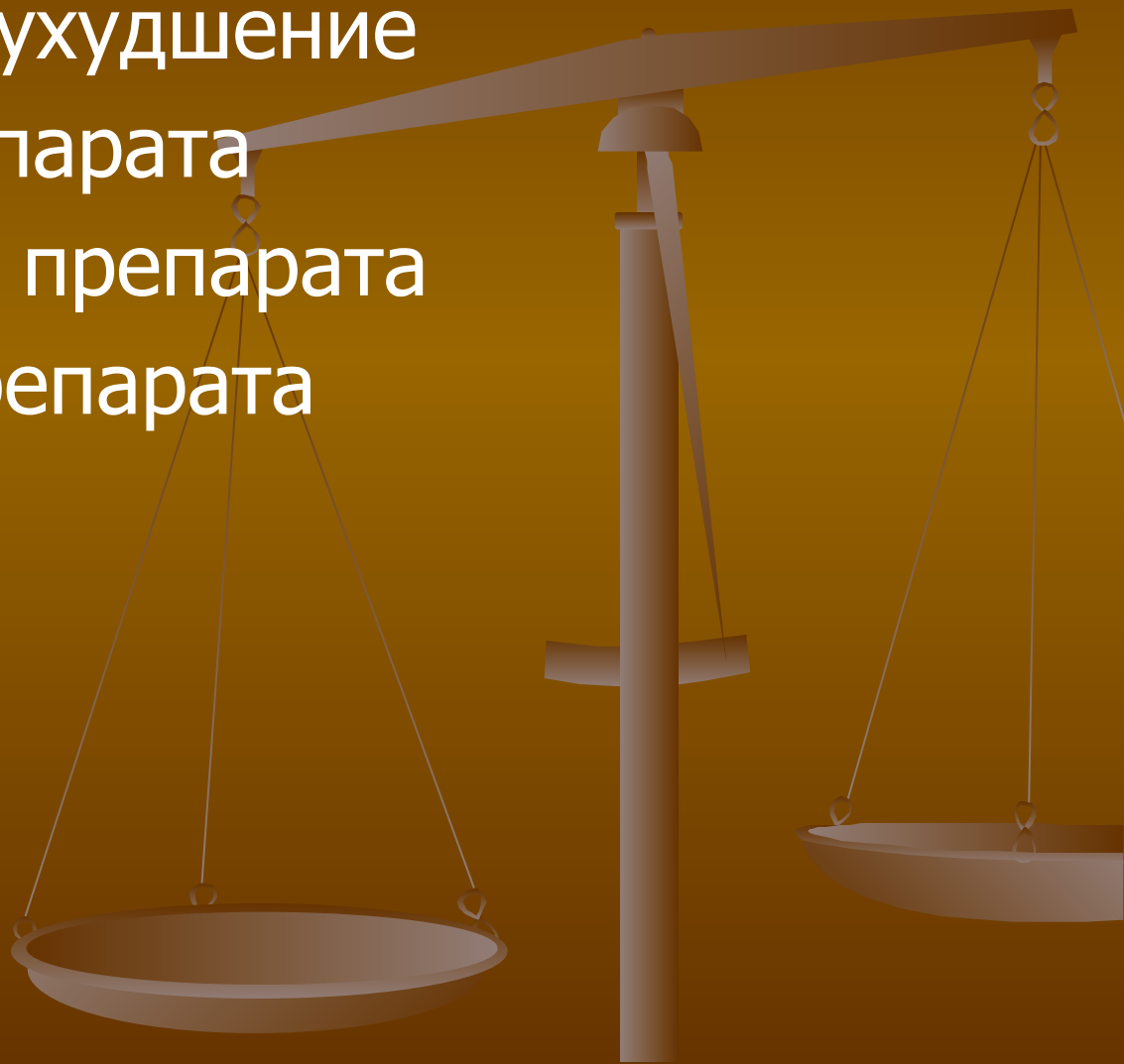
- Чрезмерное действие
- Высокая (токсическая) местная концентрация



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

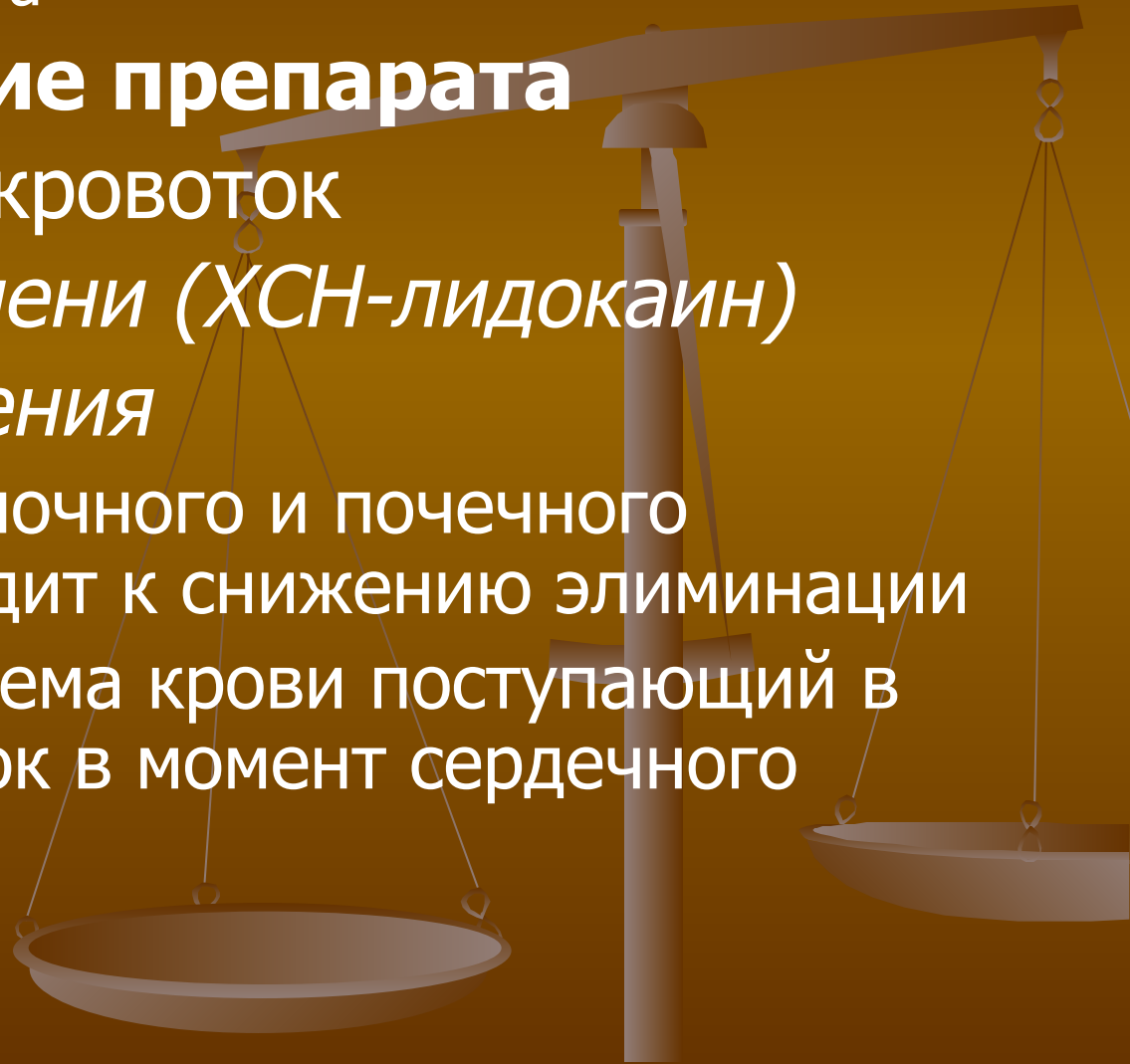
Частота:

- Пероральное назначение ЛС
- Недостаточный эффект развивается наиболее часто

Фармакокинетические причины

Количественное ухудшение

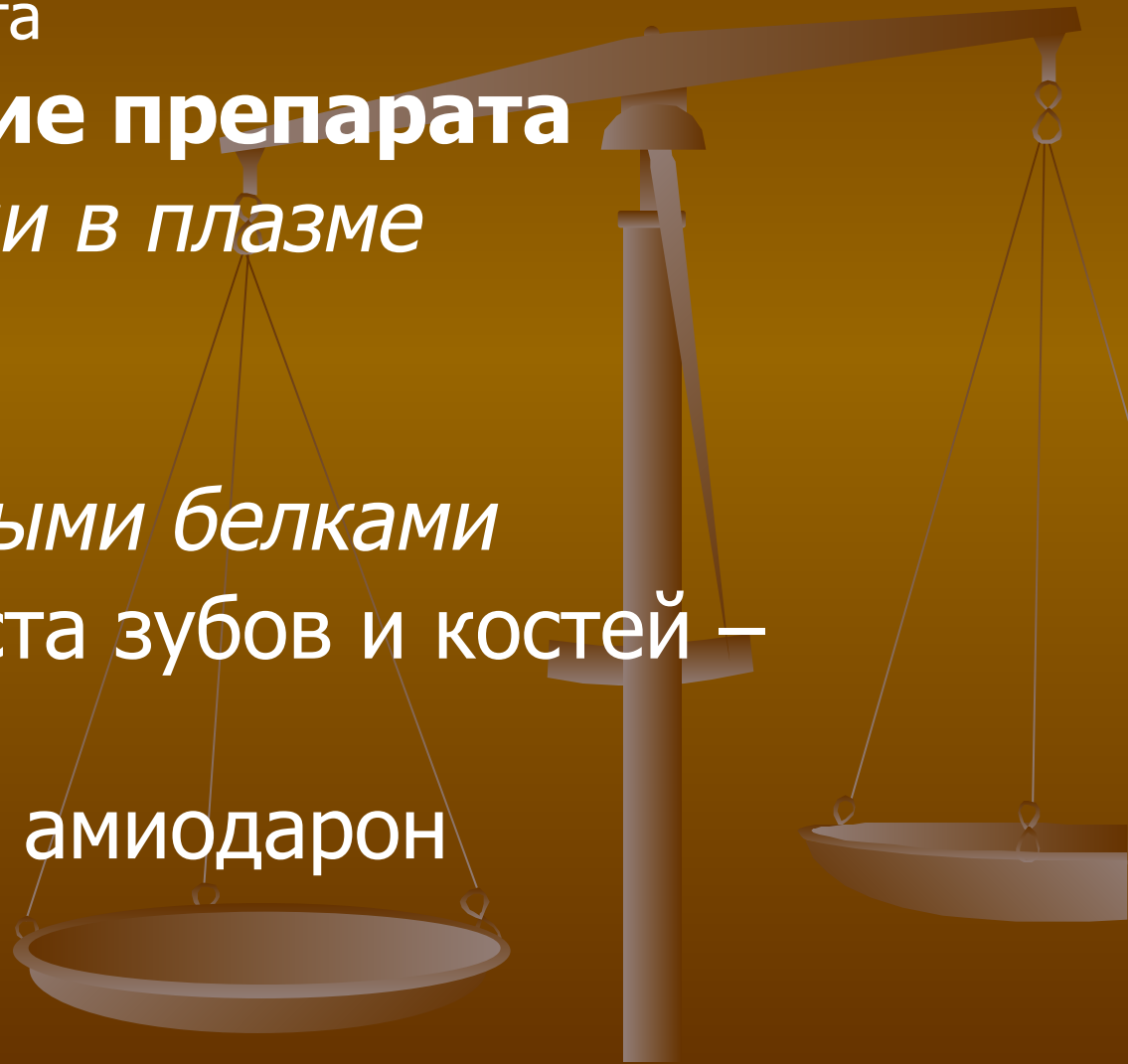
- Абсорбция препарата
- **Распределение препарата**
- Региональный кровоток
- *Кровоток в печени (ХСН-лидокаин)*
- *Эффекты старения*
 - снижение печеночного и почечного кровотока приводит к снижению элиминации
 - увеличение объема крови поступающий в мозговой кровоток в момент сердечного выброса



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

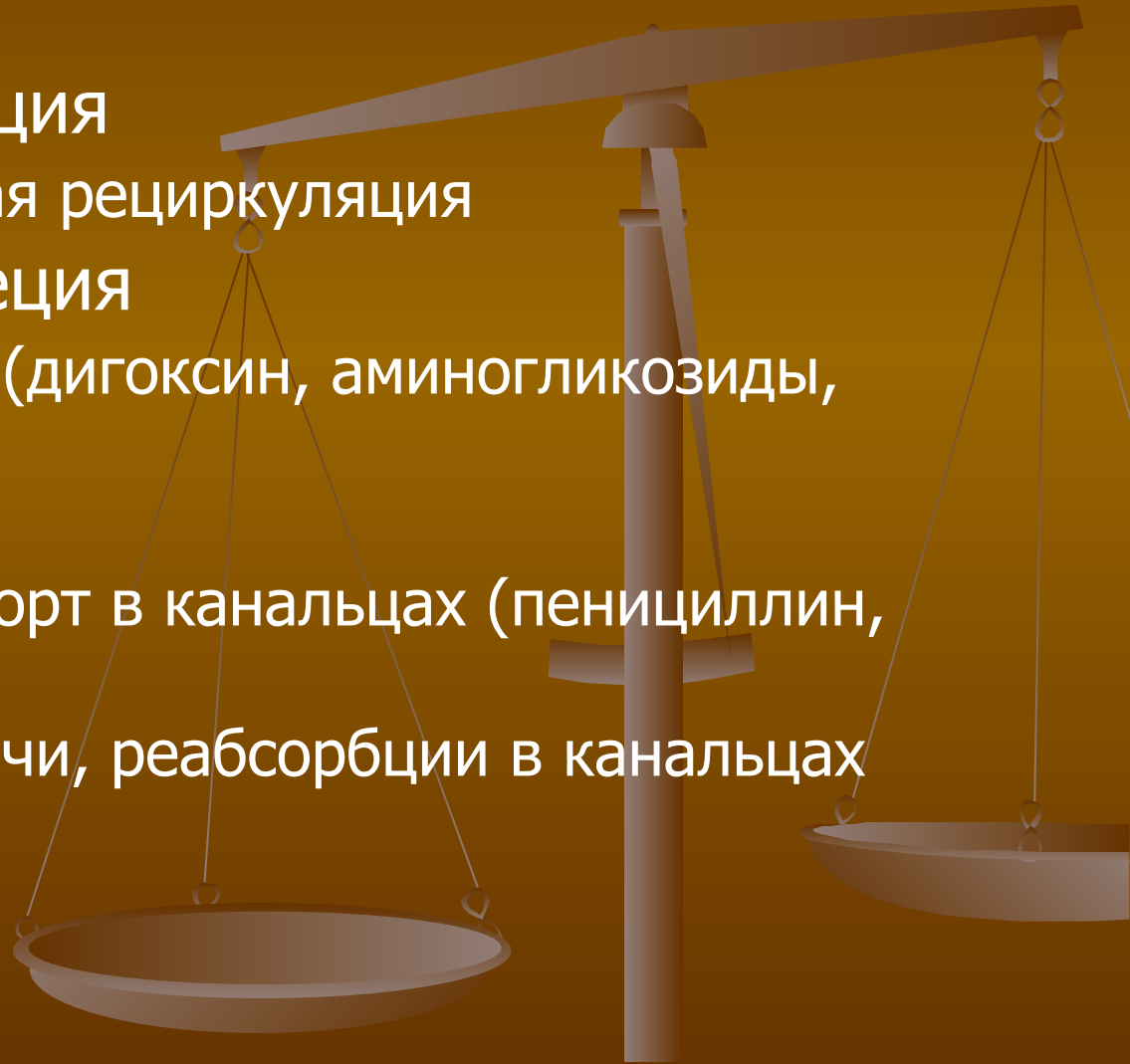
Качественное ухудшение элиминации
лекарств

- 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

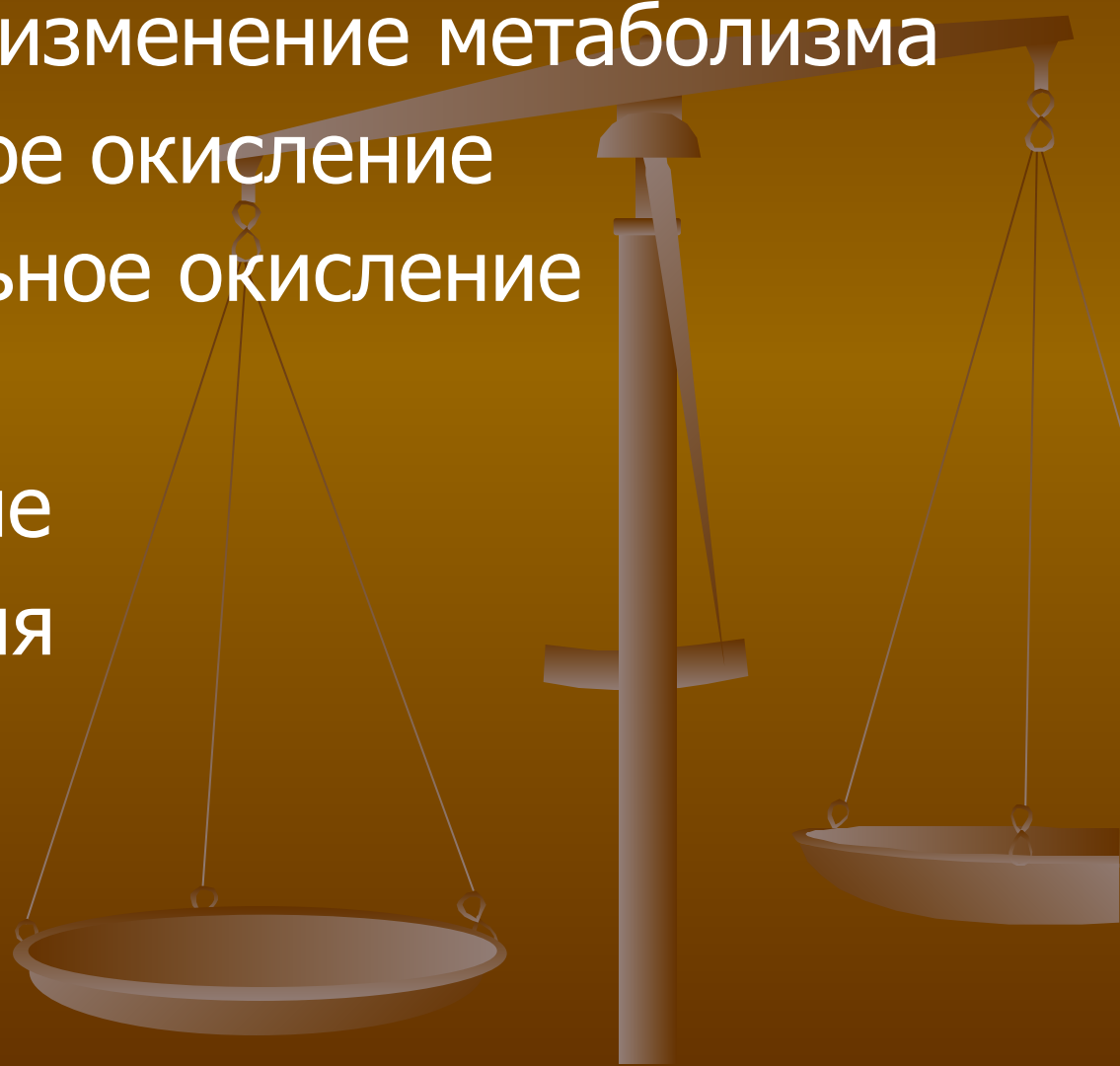
- Количественное изменение лекарственного метаболизма
- Снижение скорости метаболизма
Кумуляция лекарств
- Генетический полиморфизм
- Окружающая среда



Фармакокинетические причины

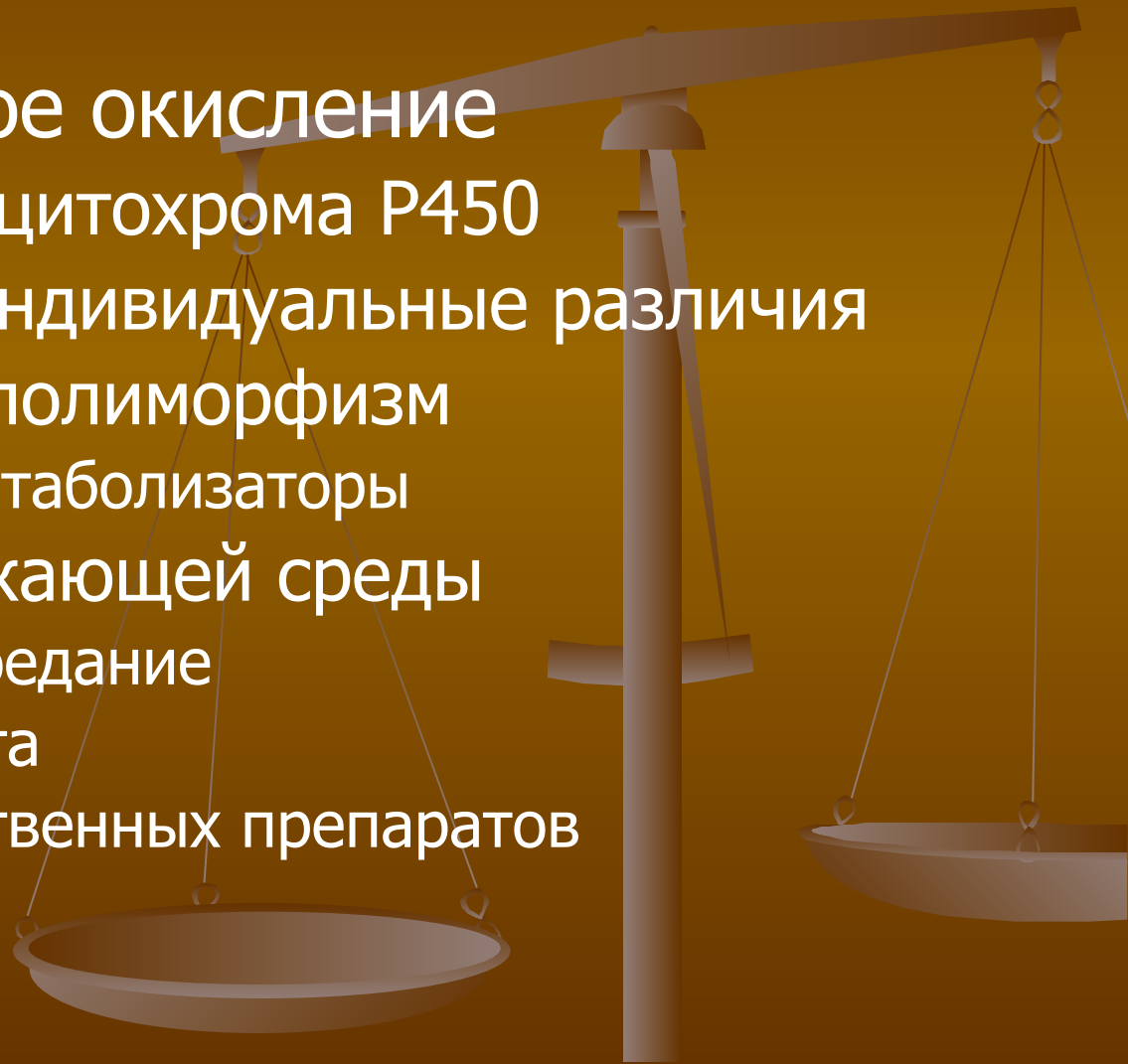
Количественное изменение метаболизма

- 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

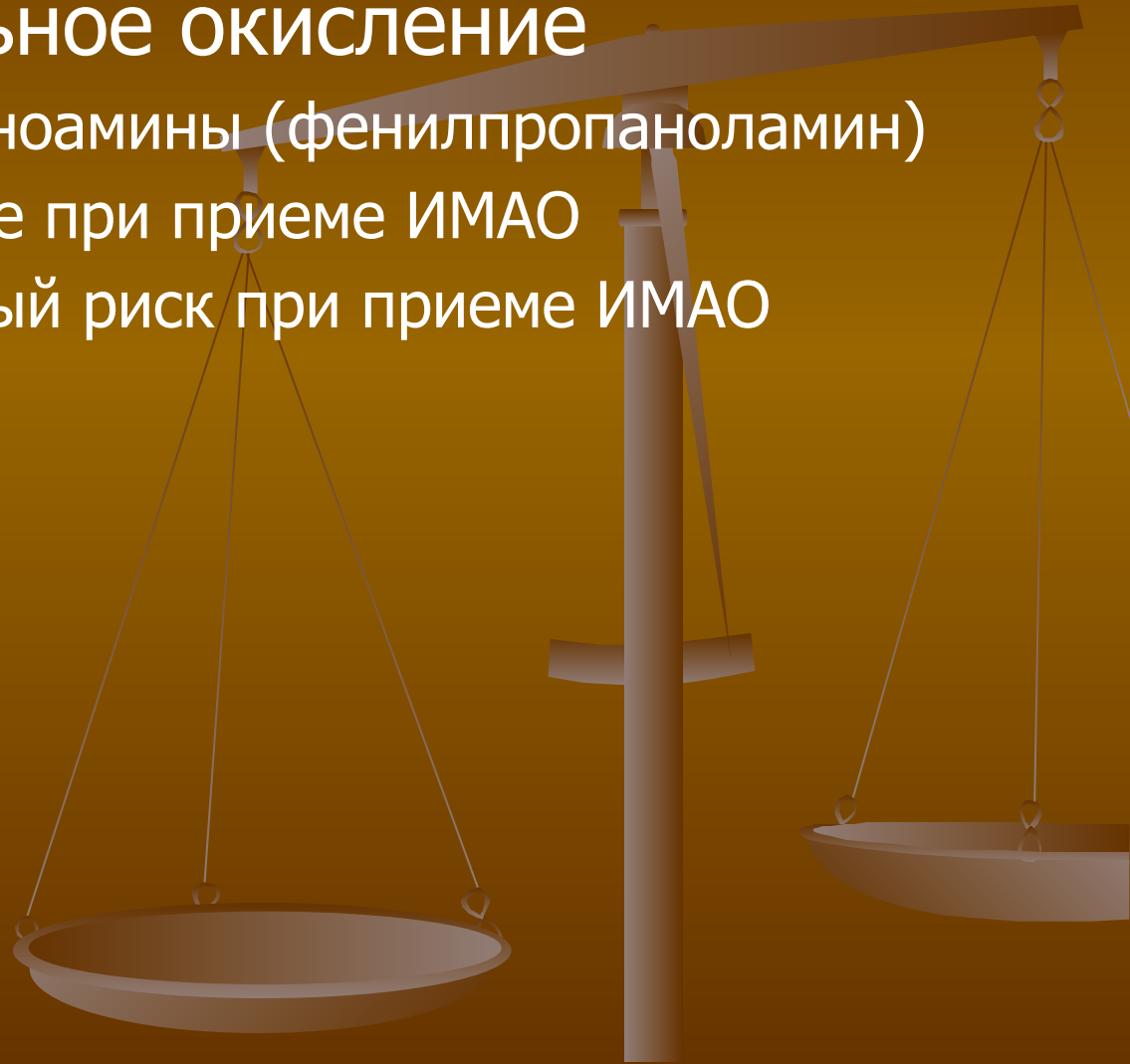
- Микросомальное окисление
- **Митохондриальное окисление**
- Гидролиз
- Ацетилирование
- Глюкуронизация



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**



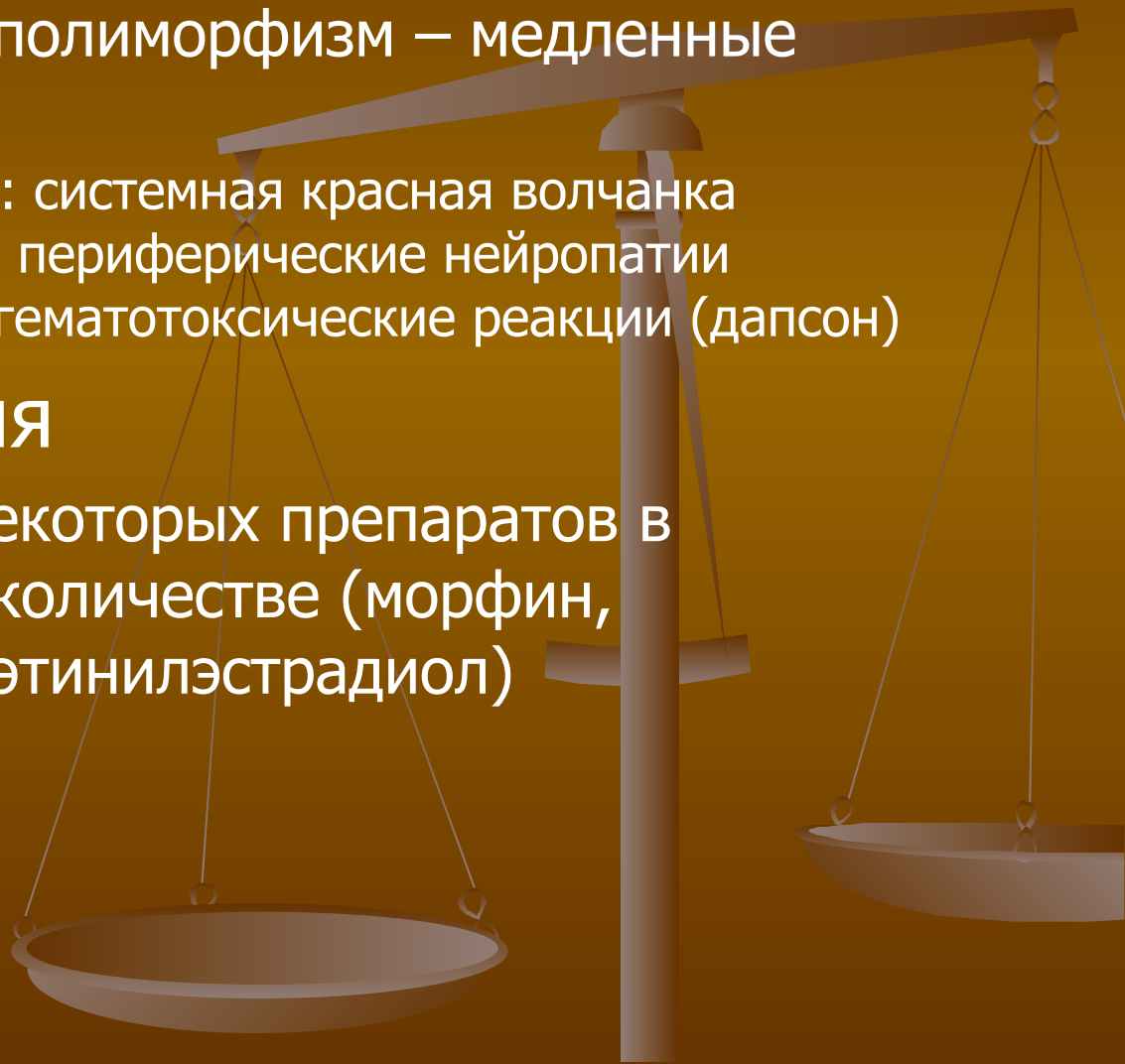
Фармакокинетические причины

■ Ацетилирование

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

■ Глюкуронизация

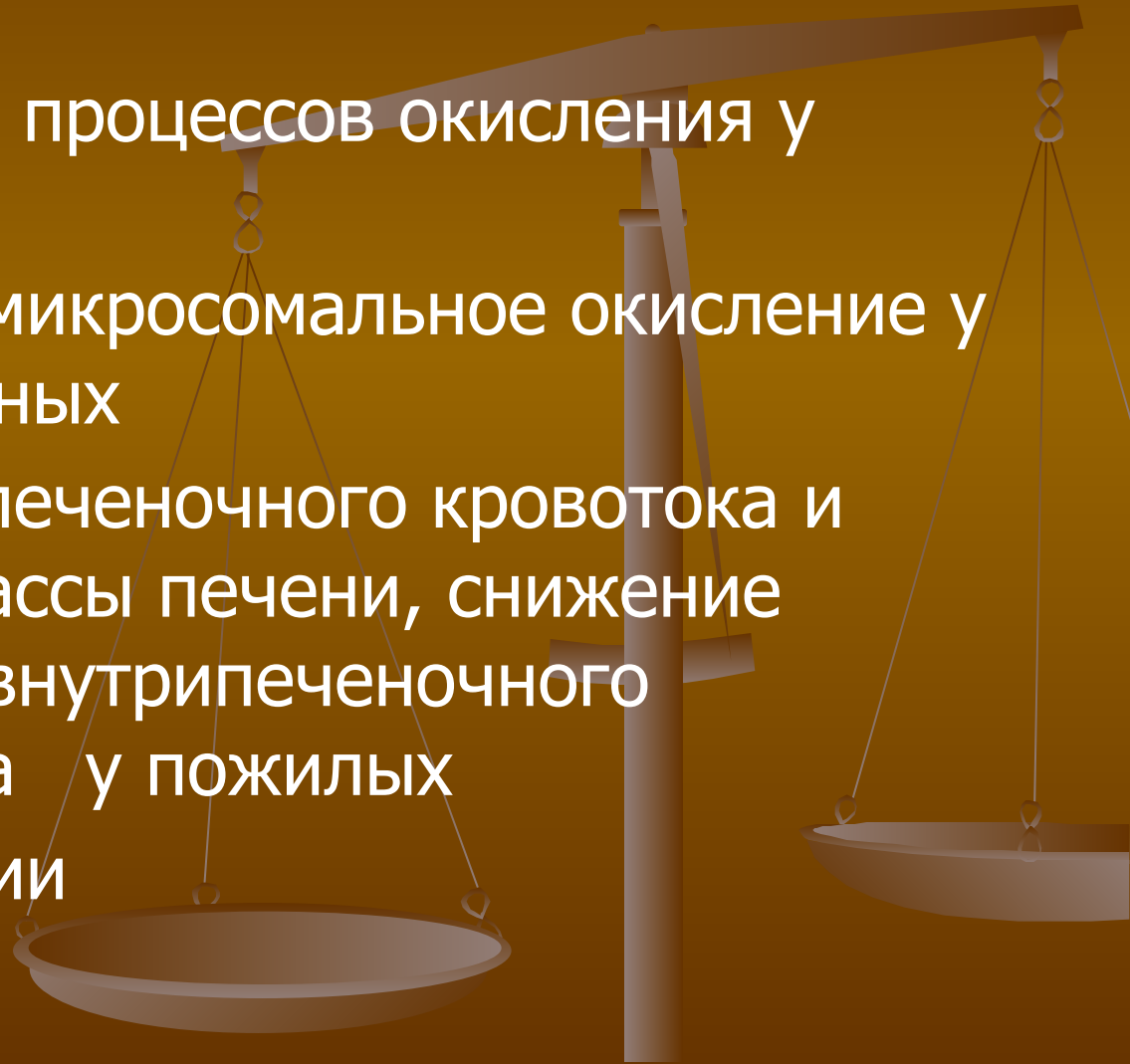
- Элиминация некоторых препаратов в минимальном количестве (морфин, парацетамол, этинилэстрадиол)



Фармакокинетические причины

Количественное изменение метаболизма

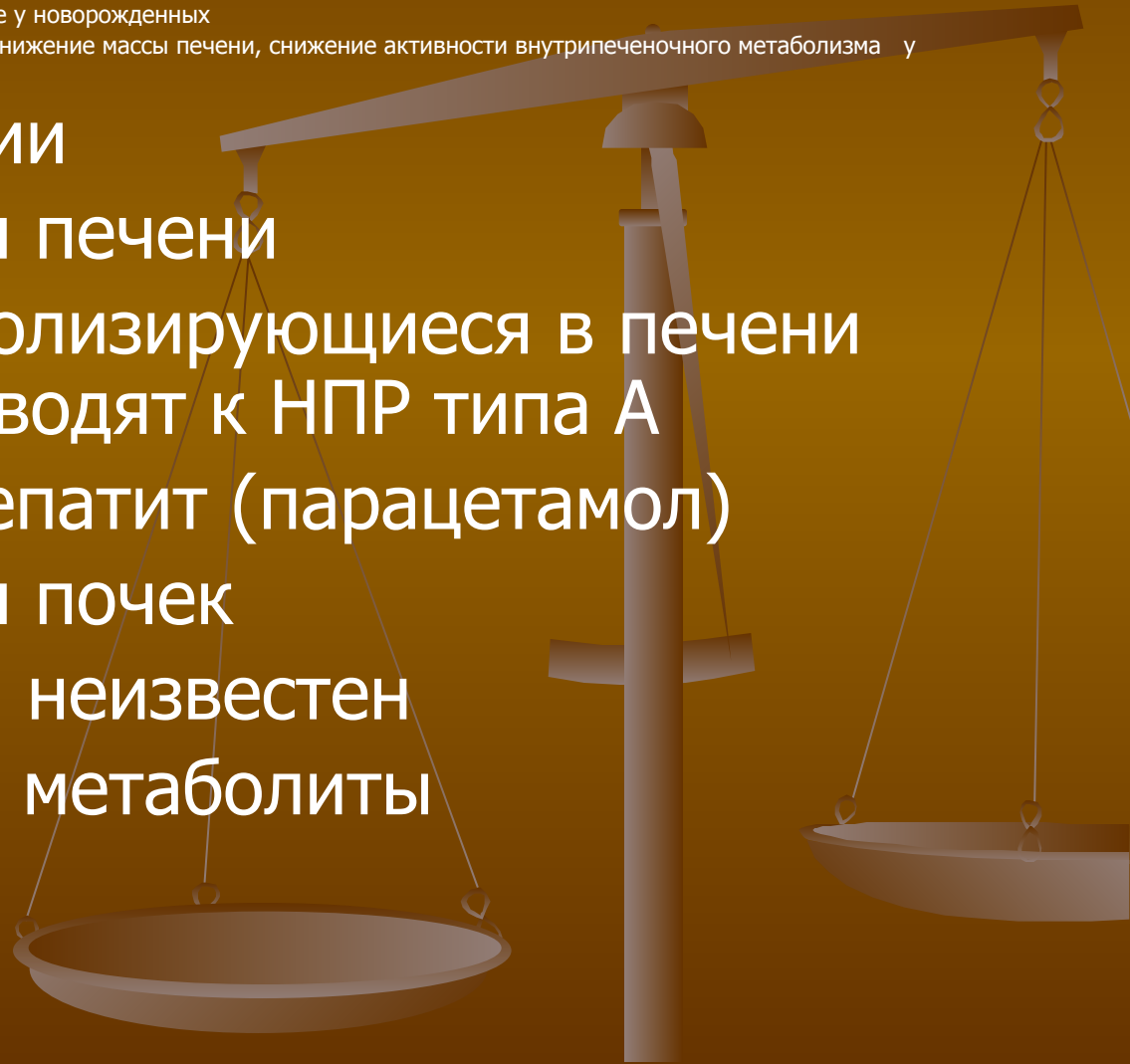
- Возраст и пол
 - Возрастание процессов окисления у беременных
 - Сниженное микросомальное окисление у новорожденных
 - Ухудшение печеночного кровотока и снижение массы печени, снижение активности внутрипеченочного метаболизма у пожилых
- Влияние патологии



Фармакокинетические причины

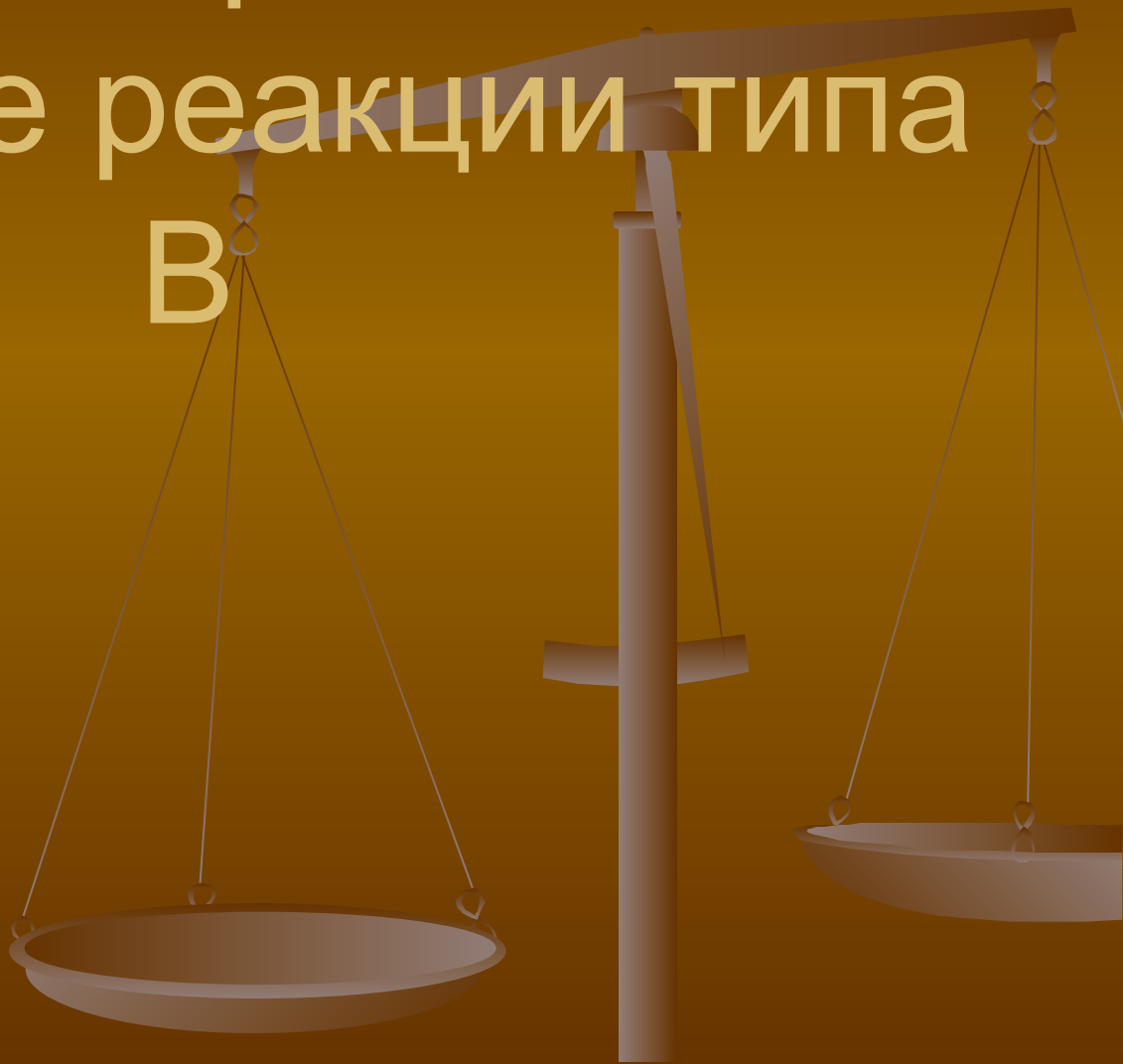
Количественное изменение метаболизма

- 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



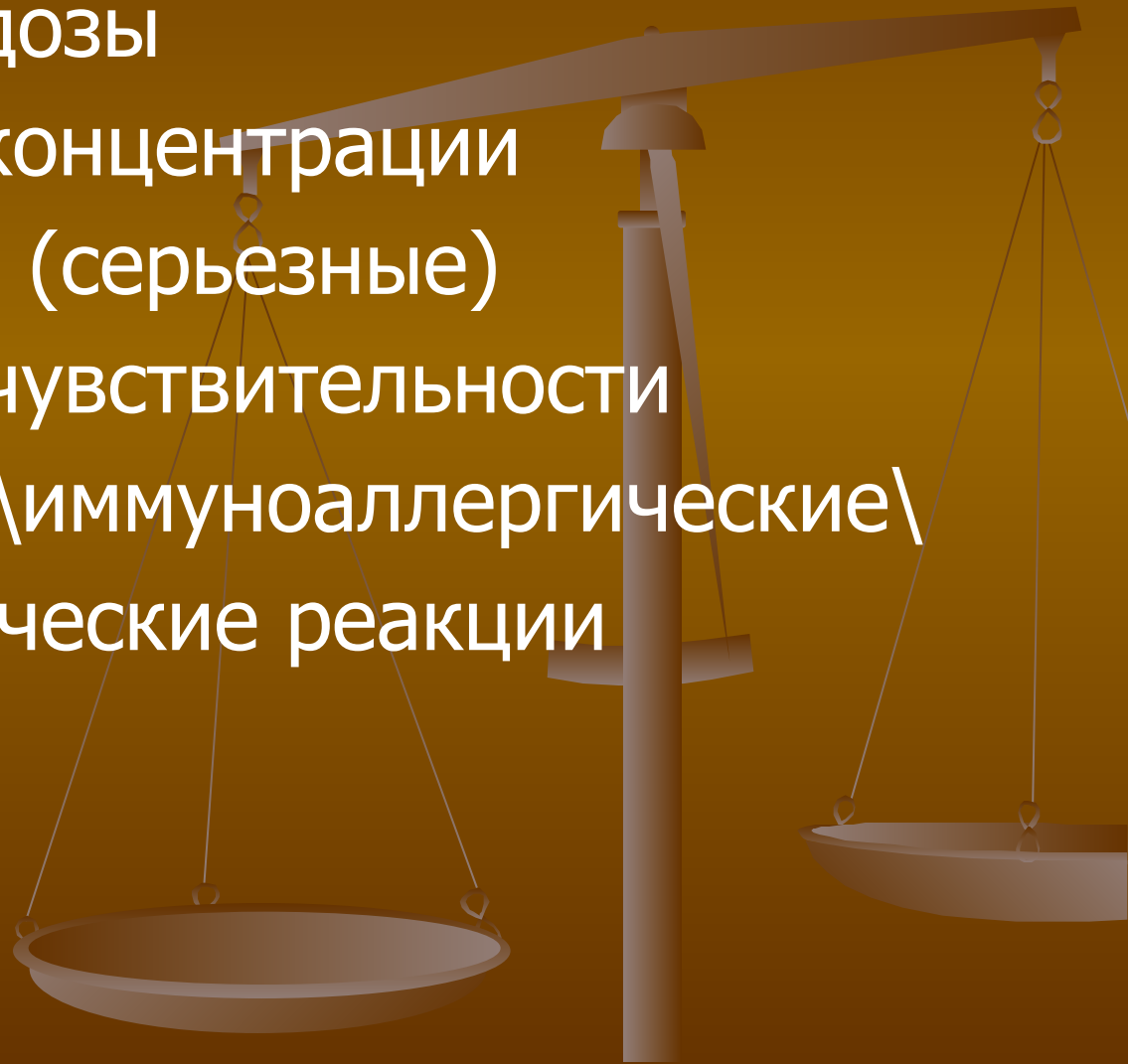
Неблагоприятные побочные реакции типа

В

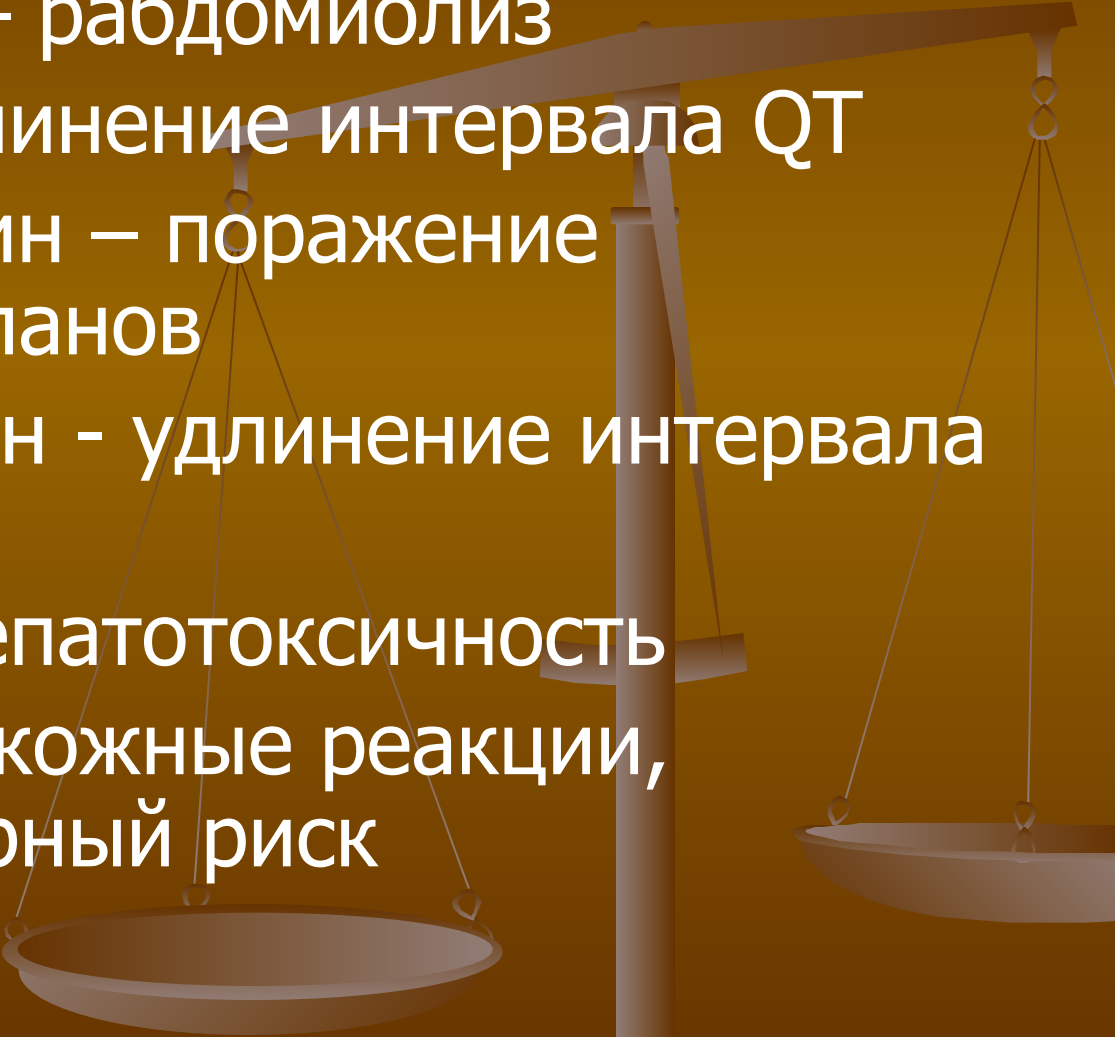


НПР типа В

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



Изъятые из клинической практики препараты

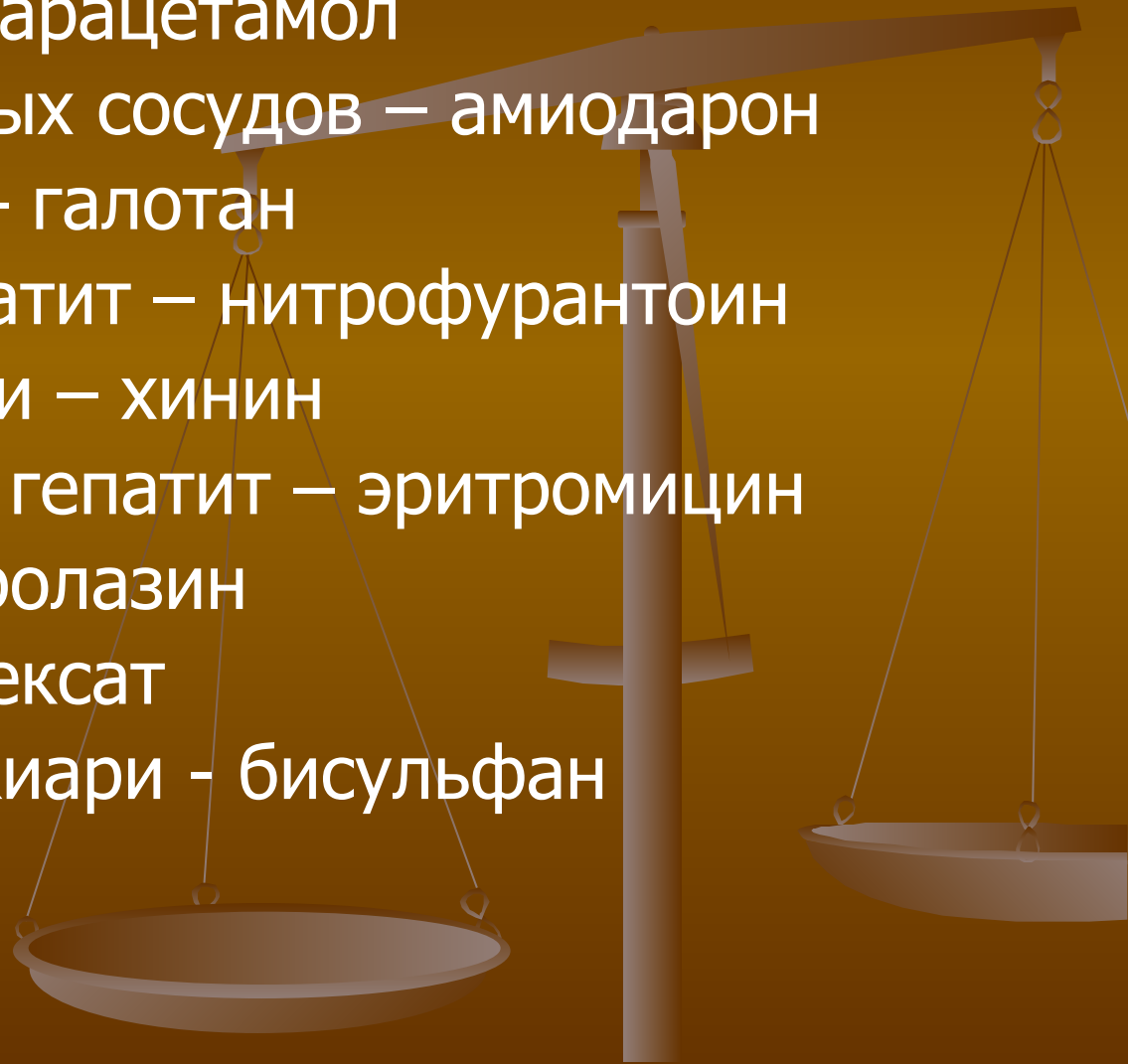
- Церивастатин – рабдомиолиз
 - Цизаприд – удлинение интервала QT
 - Дексенфлурамин – поражение сердечных клапанов
 - Грепафлоксацин - удлинение интервала QT
 - Нефазодон – гепатотоксичность
 - Валдекоксиб – кожные реакции, кардиоваскулярный риск
- 

Разработка препаратов

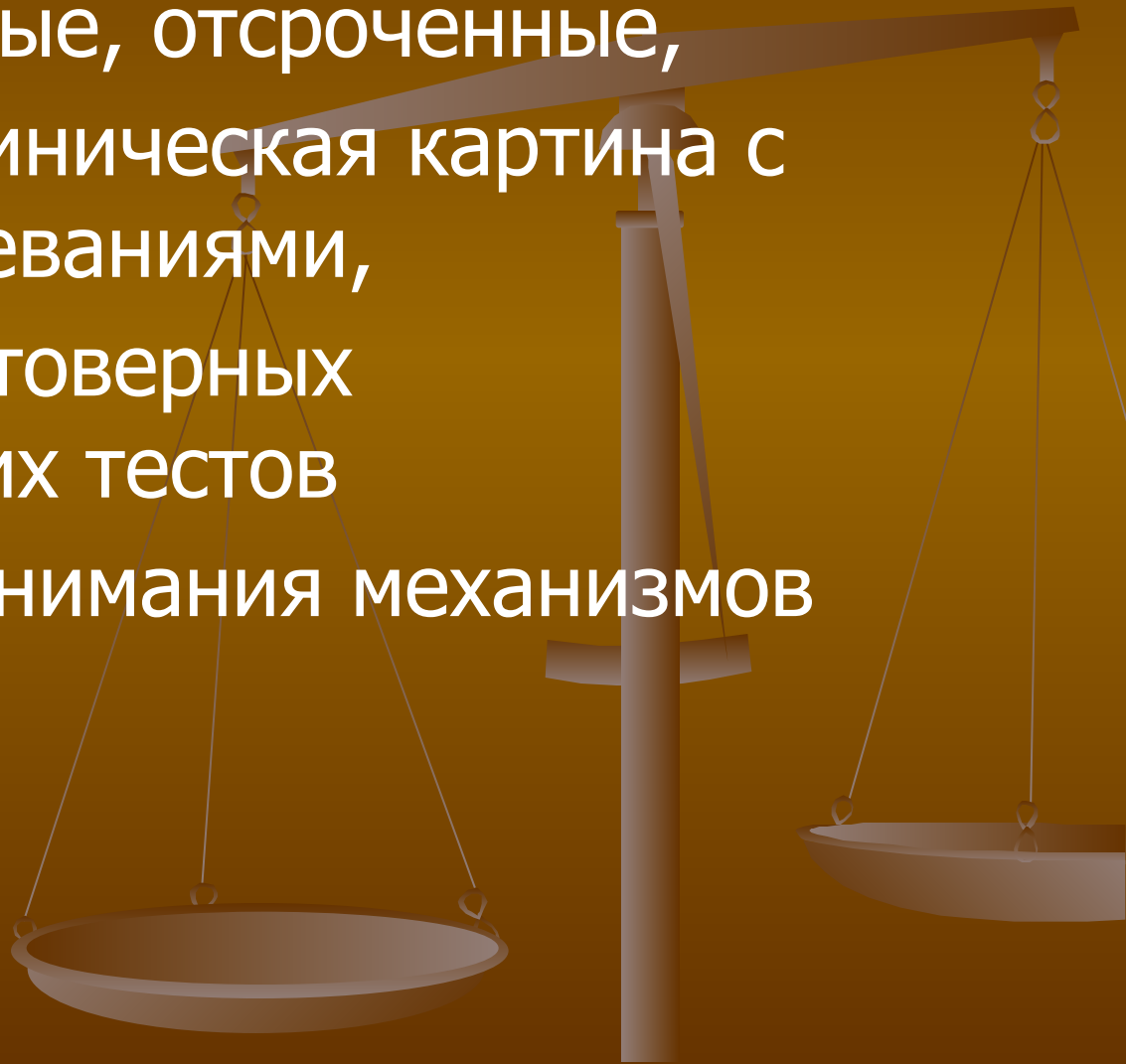


Трудности дифференциальной диагностики НПР типа В

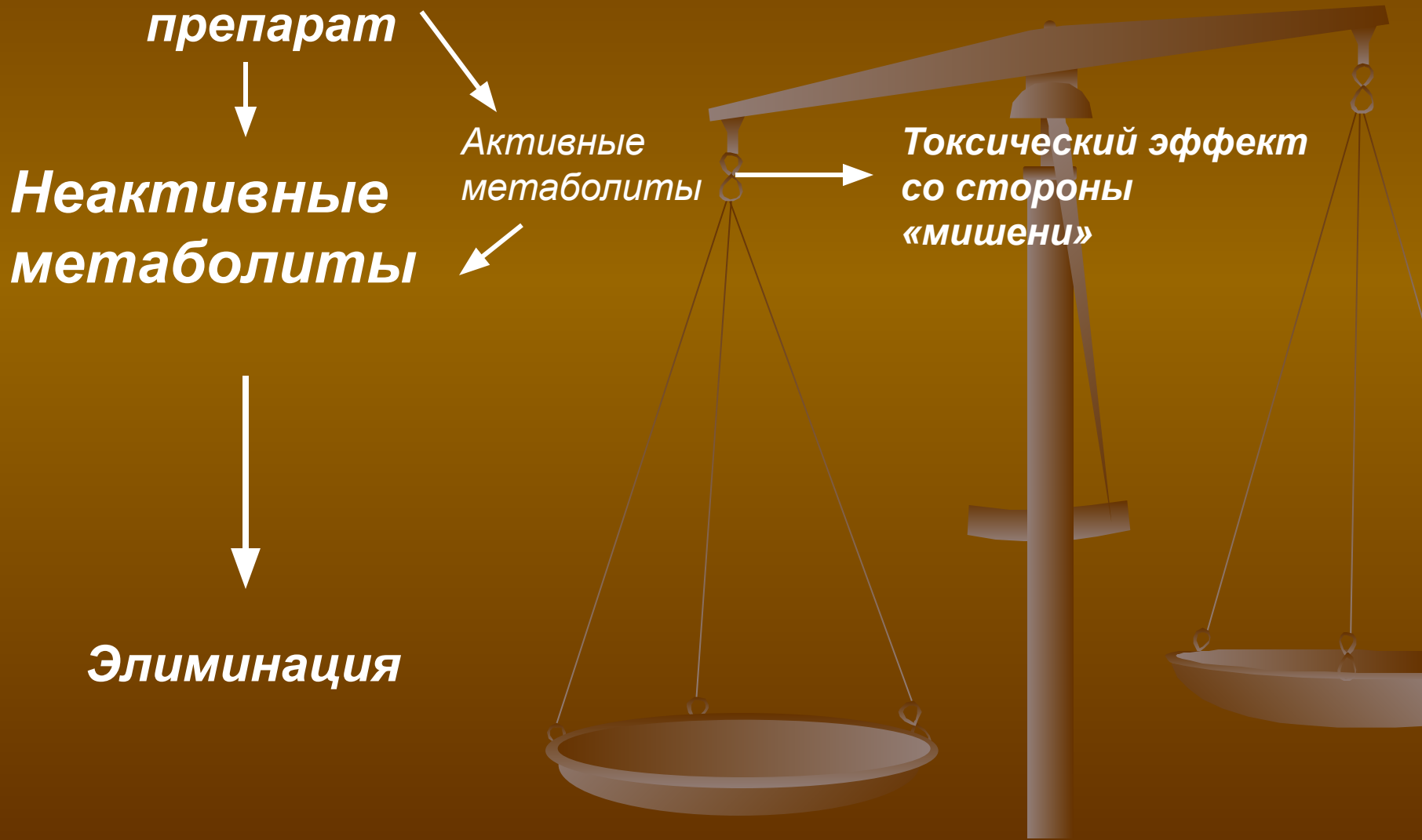
- Гепатонекроз – парацетамол
- Стеноз печеночных сосудов – амиодарон
- Острый гепатит – галотан
- Хронический гепатит – нитрофурантоин
- Гранулема печени – хинин
- Холестатический гепатит – эритромицин
- Холангиты – гидролазин
- Фиброз – метотрексат
- Синдром Бадда-Киари - бисульфан



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

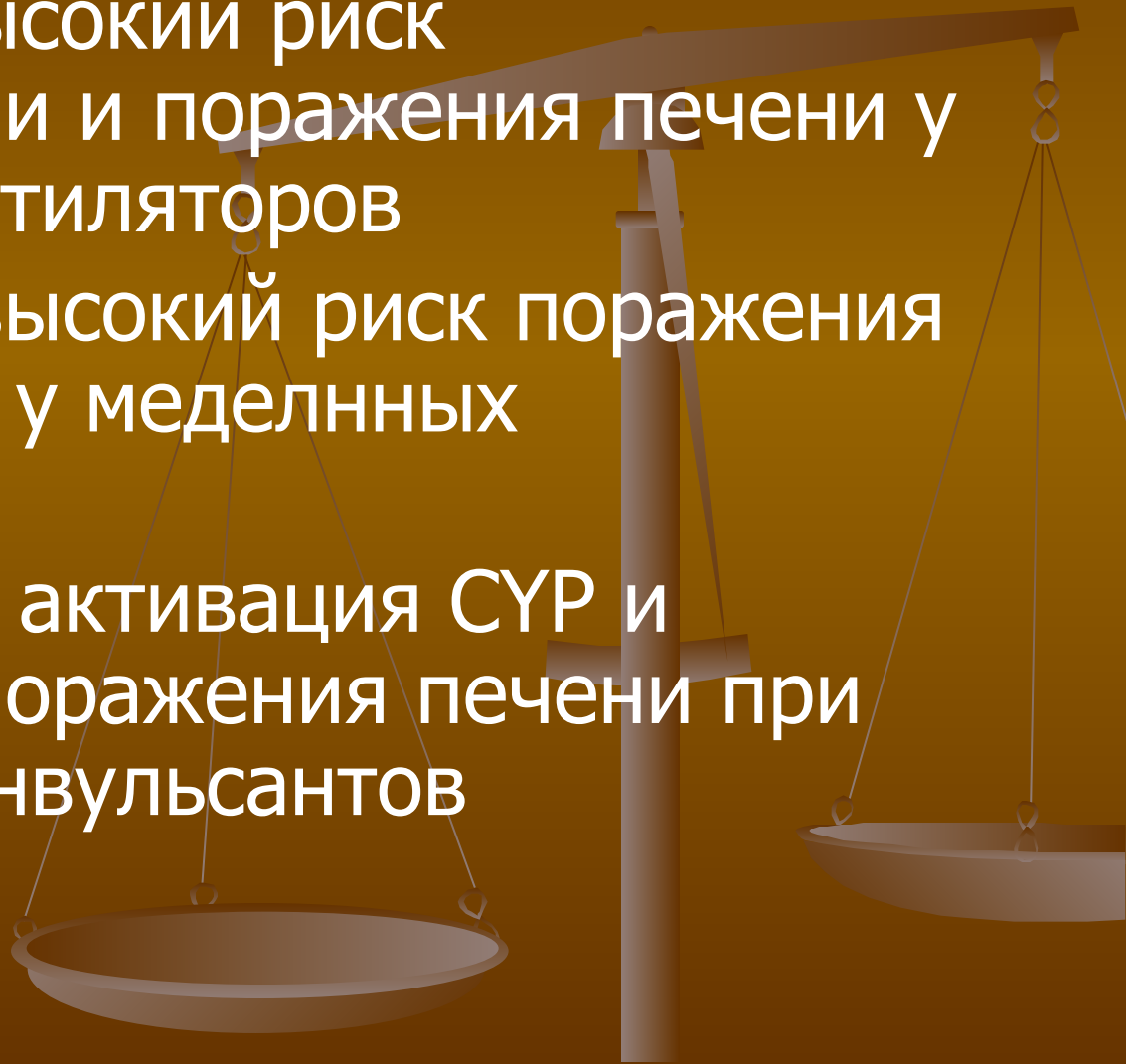


Химическое равновесие метаболитов



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



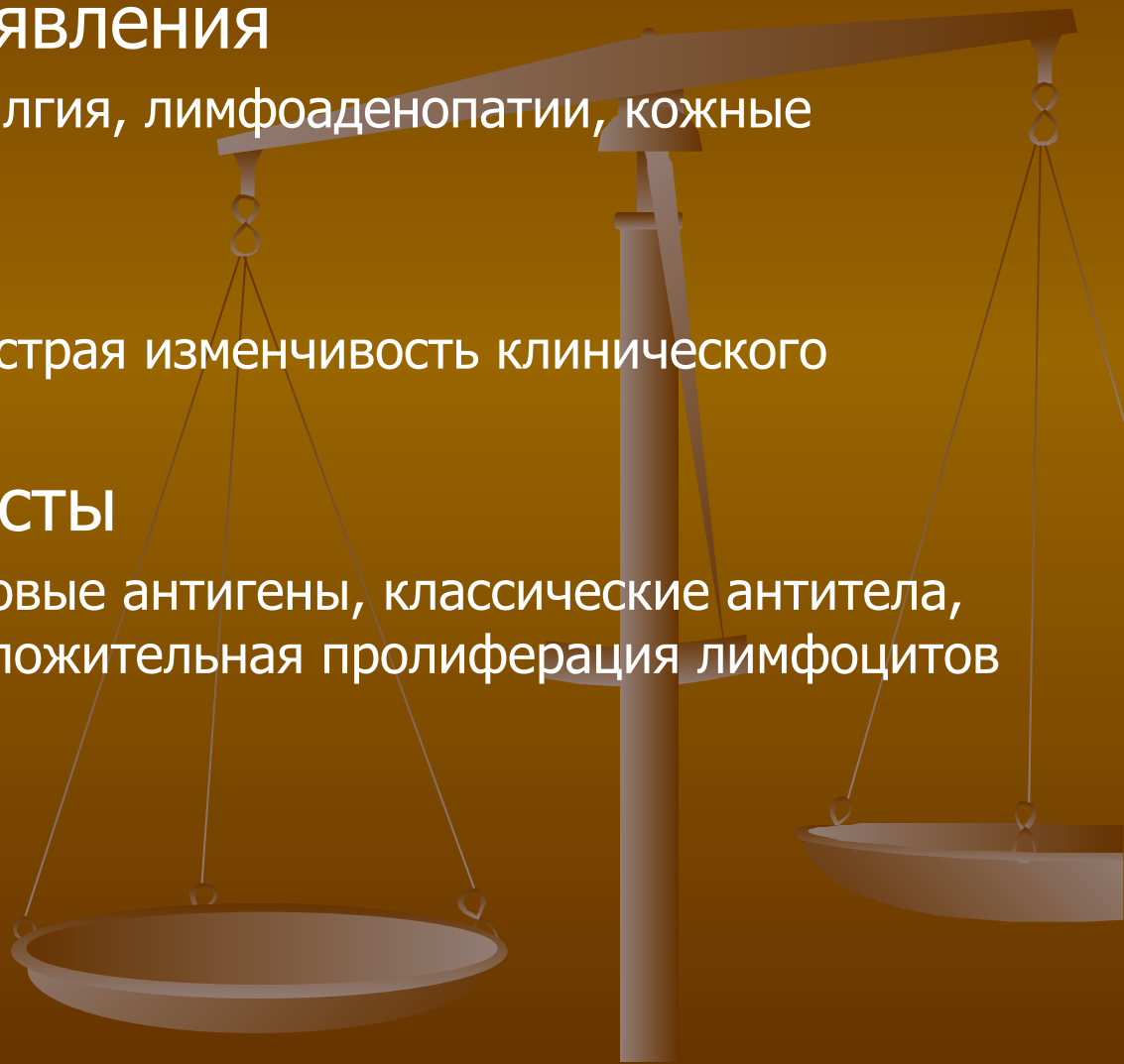
Тип В – действительно дозозависимые?

- 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



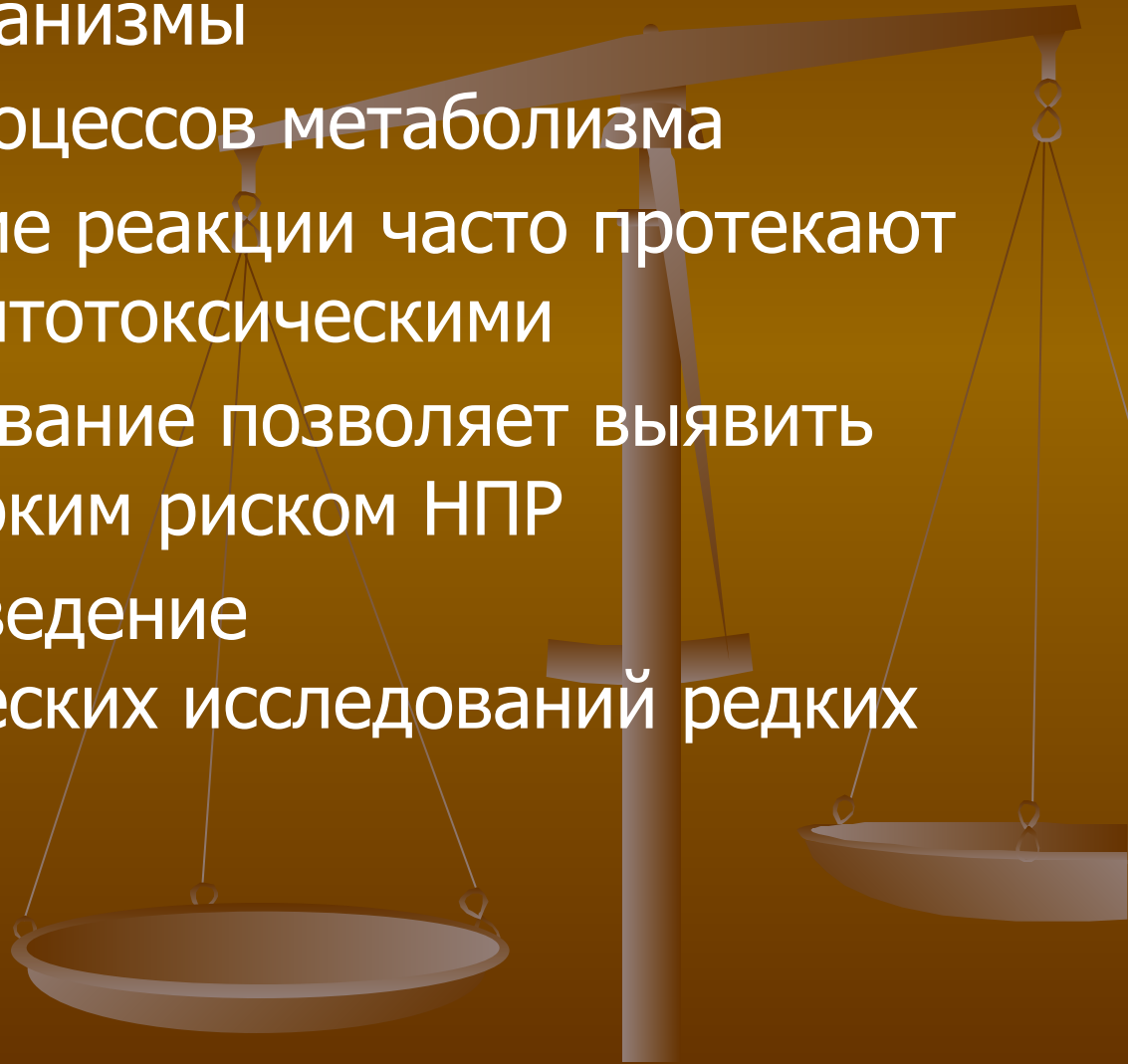
Генетический геноз типа В

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

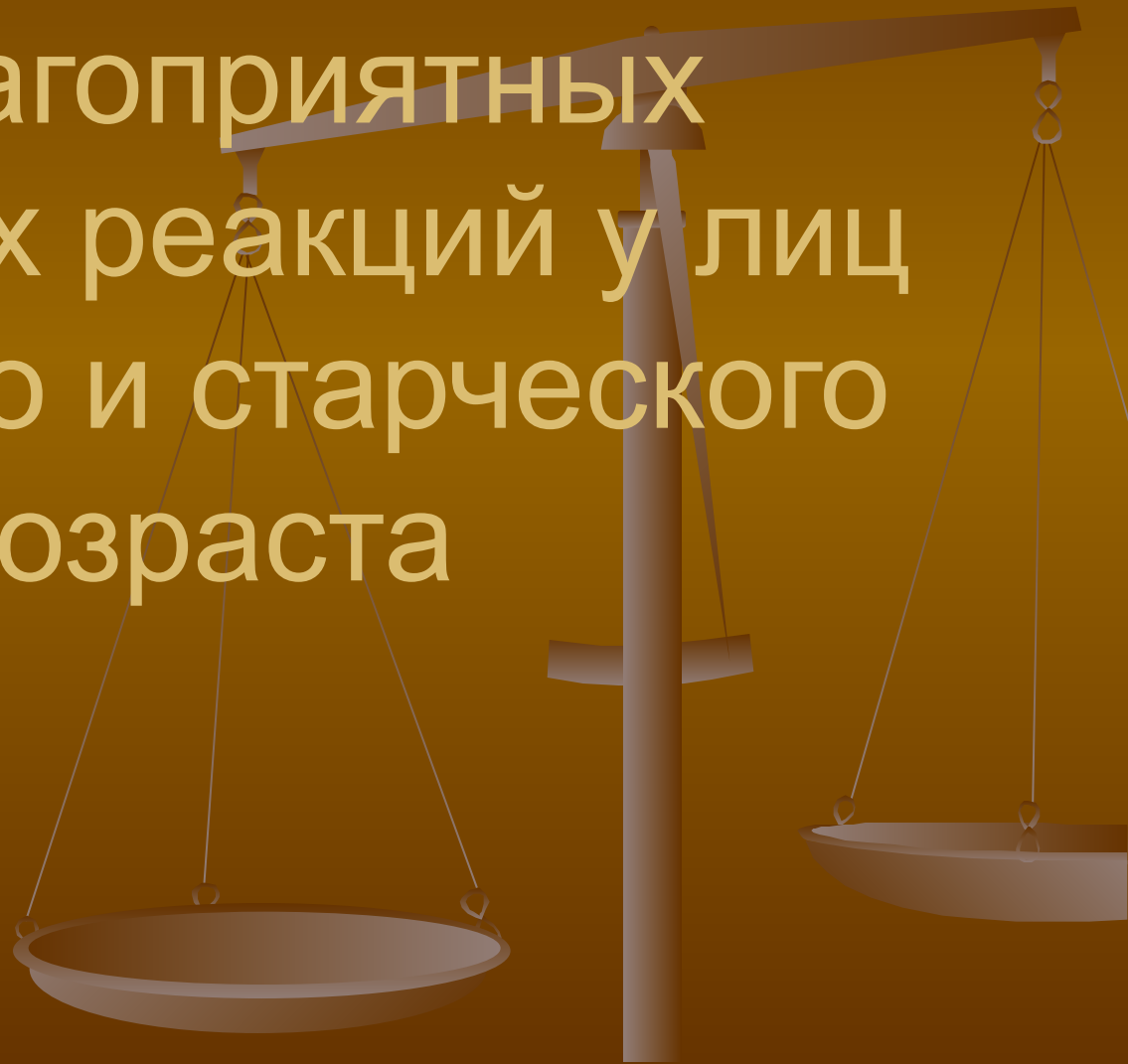


Заключение

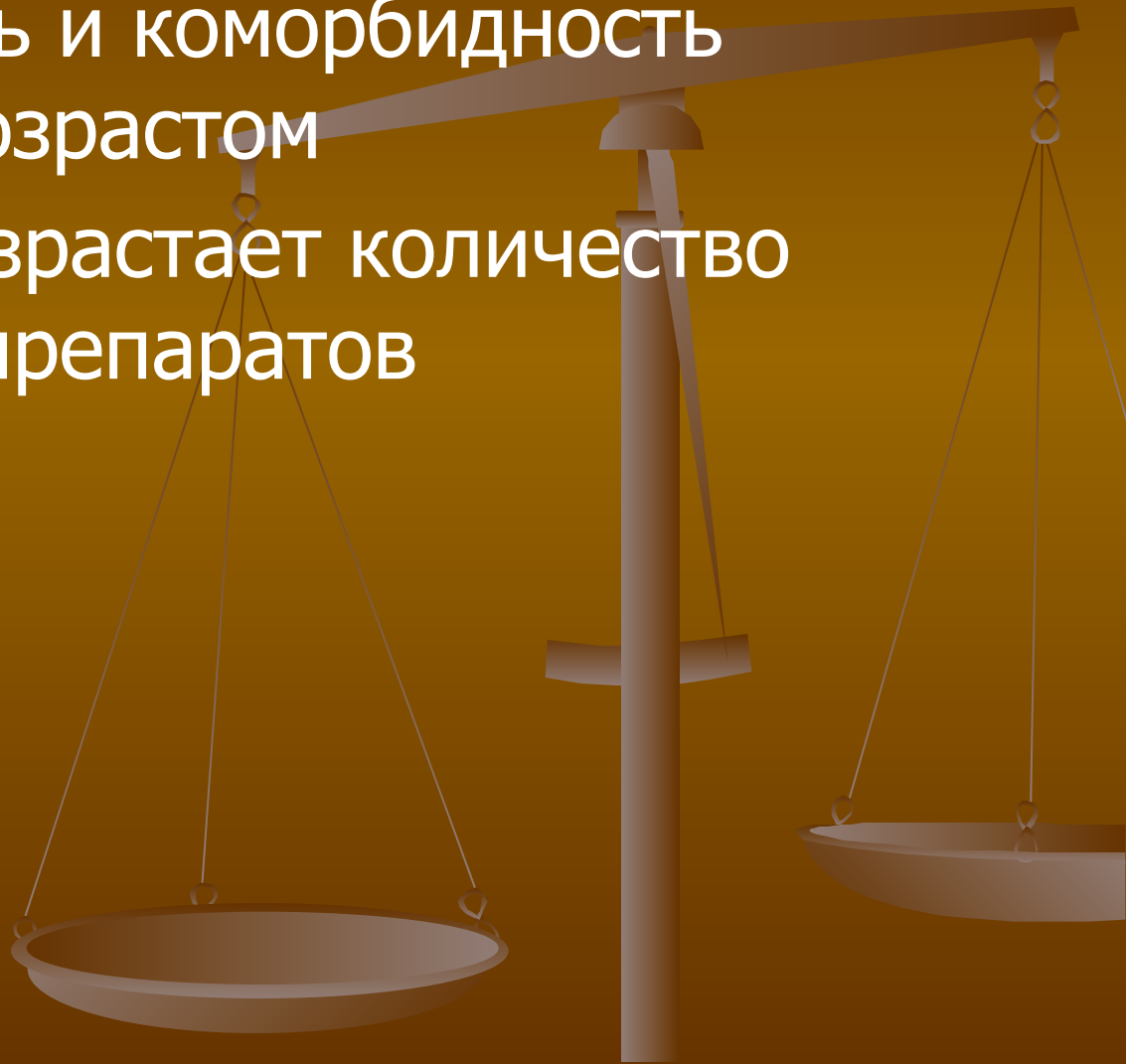
- Неизвестные механизмы
- Биоактивация процессов метаболизма
- Иммунологические реакции часто протекают параллельно с цитотоксическими
- HLA-гаплотипирование позволяет выявить пациентов с высоким риском НПР
- Необходимо проведение фармакогенетических исследований редких НПР



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

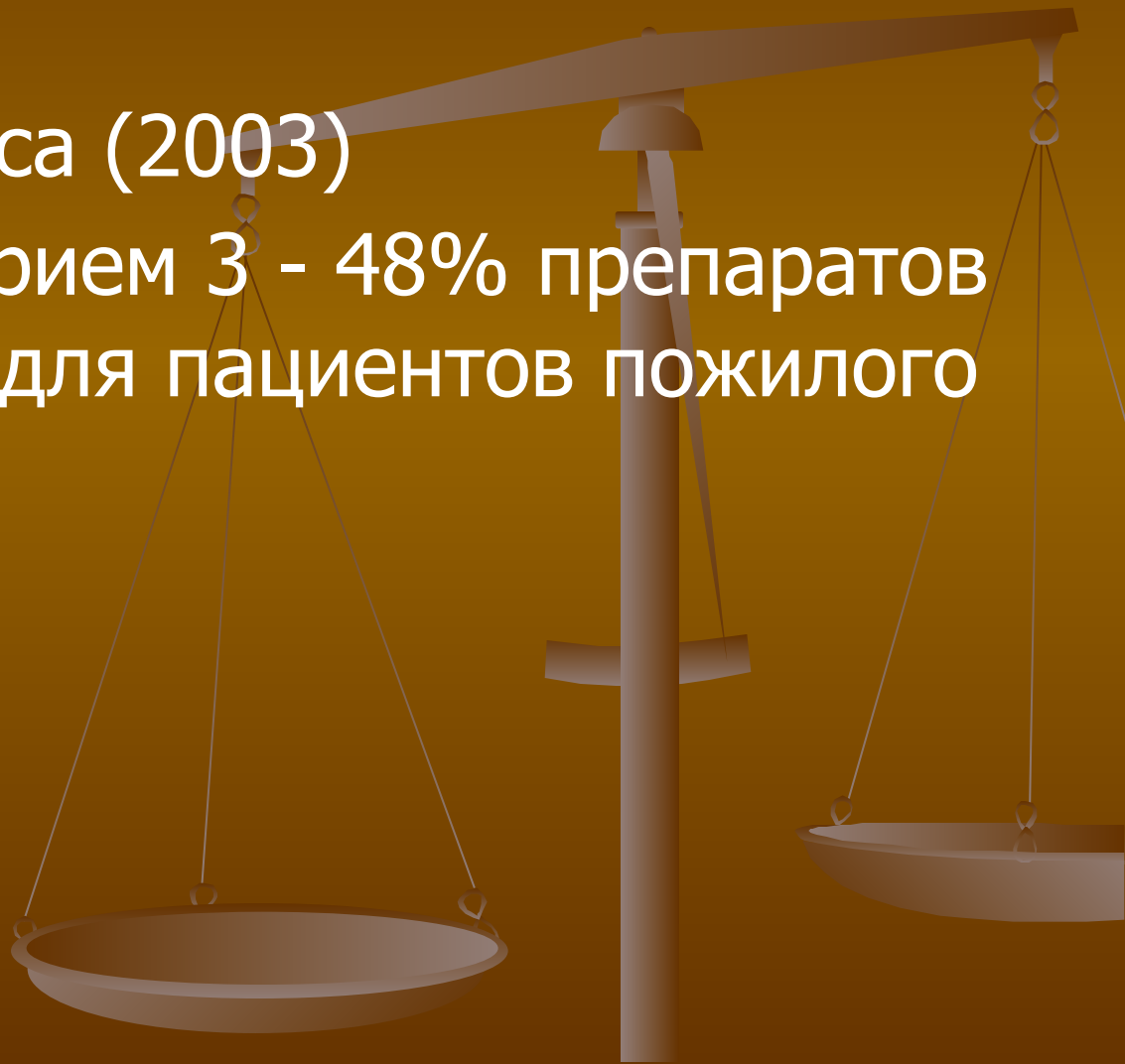


- Заболеваемость и коморбидность возрастает с возрастом
- с возрастом возрастает количество принимаемых препаратов



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

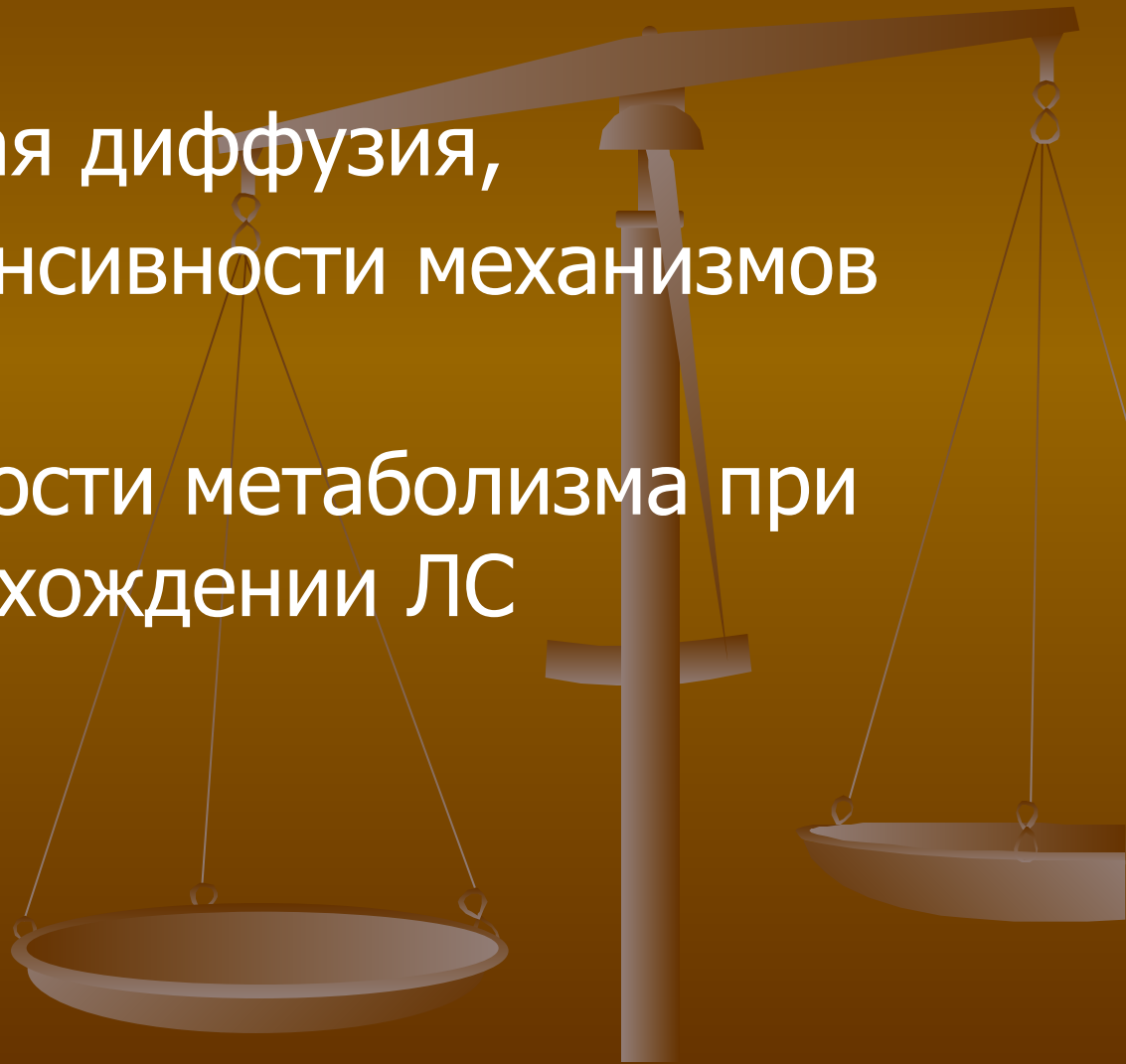
- Биодоступность
- Распределение в органах и тканях
- Концентрация препарата в плазме



фармакокинетика

Биодоступность

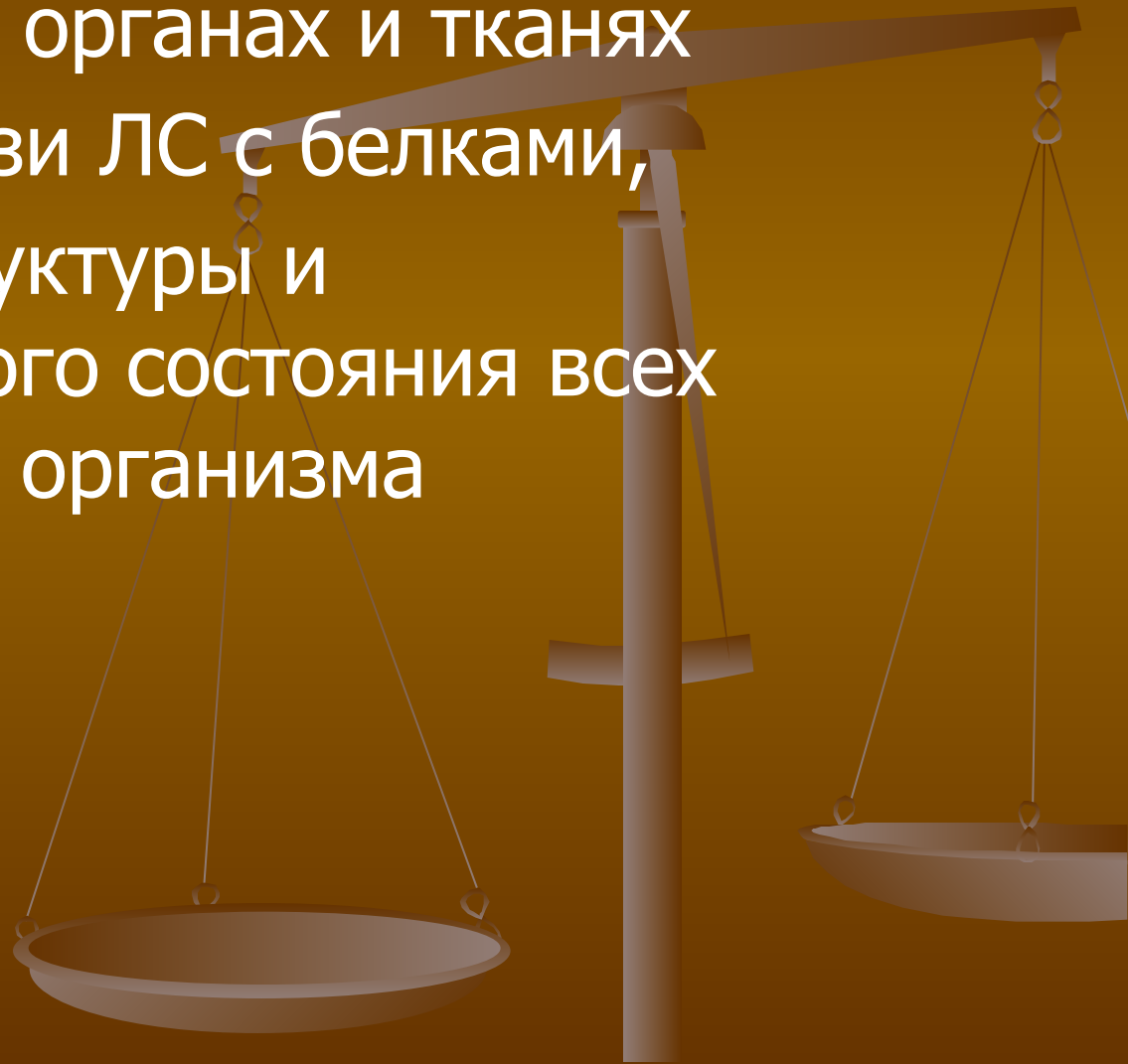
- обычно простая диффузия,
- снижение интенсивности механизмов переноса ЛС,
- снижение скорости метаболизма при первичном прохождении ЛС



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

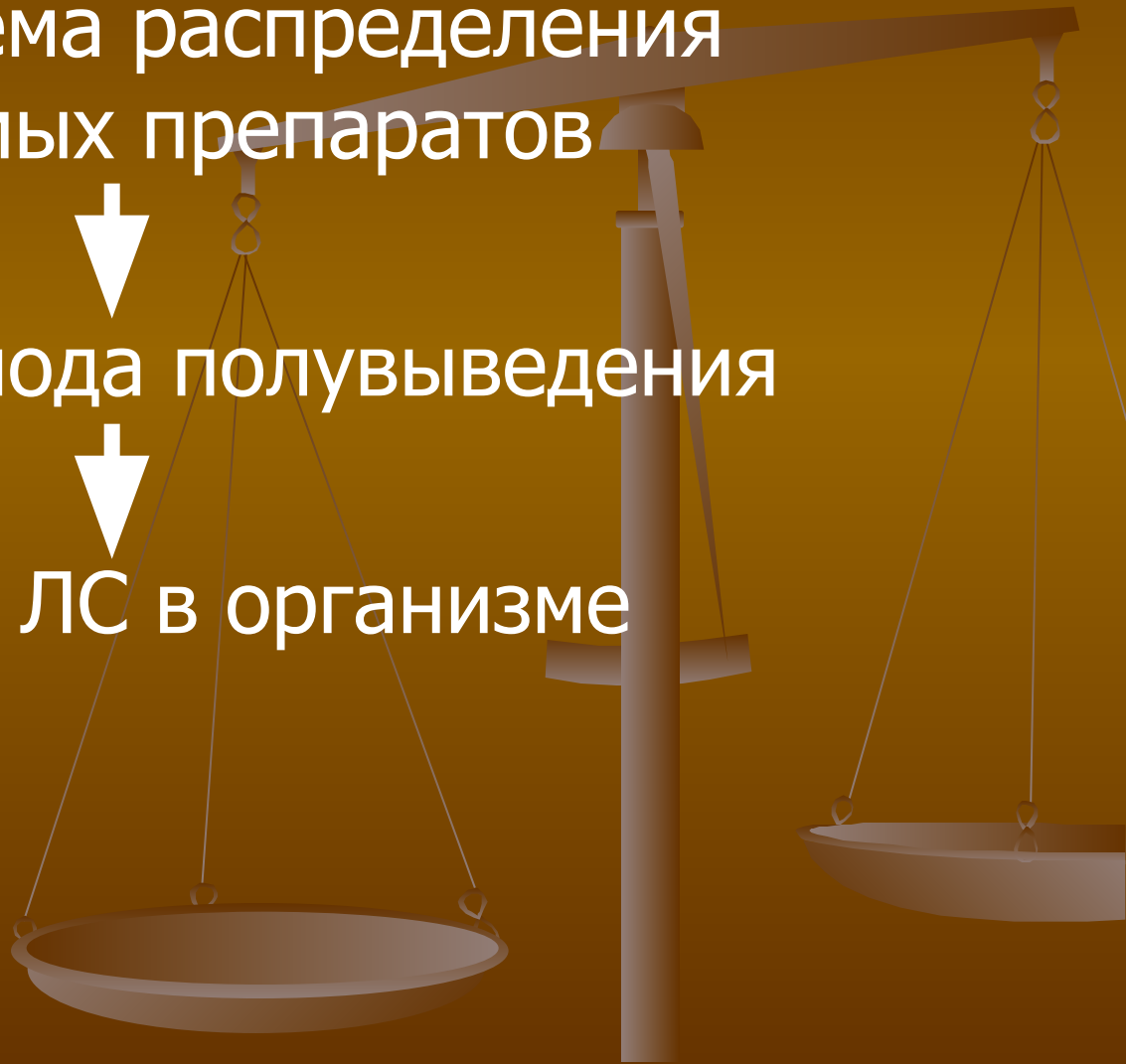
Увеличение объема распределения жирорастворимых препаратов



Увеличение периода полувыведения



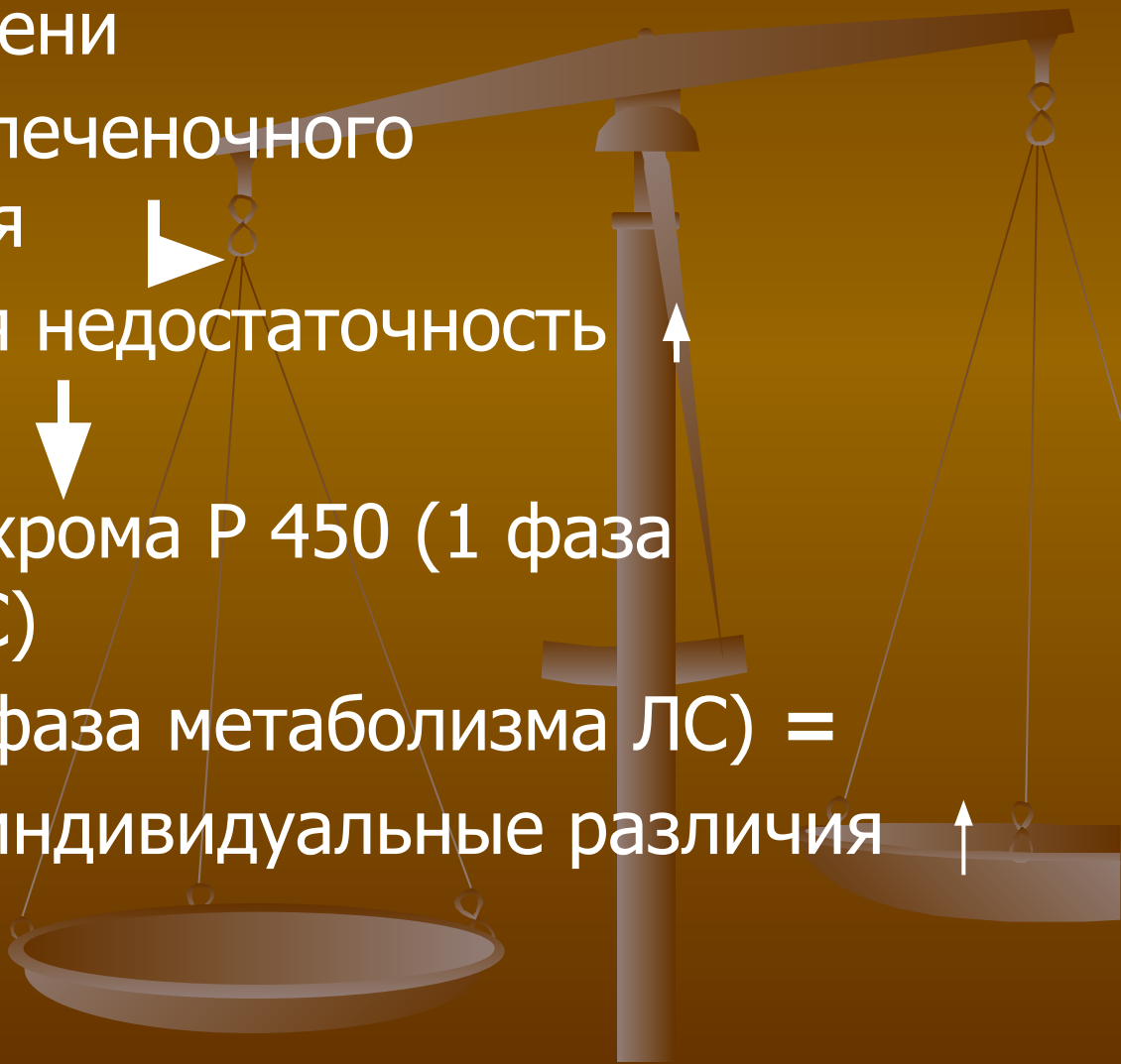
Риск накопления ЛС в организме



Выведение препарата

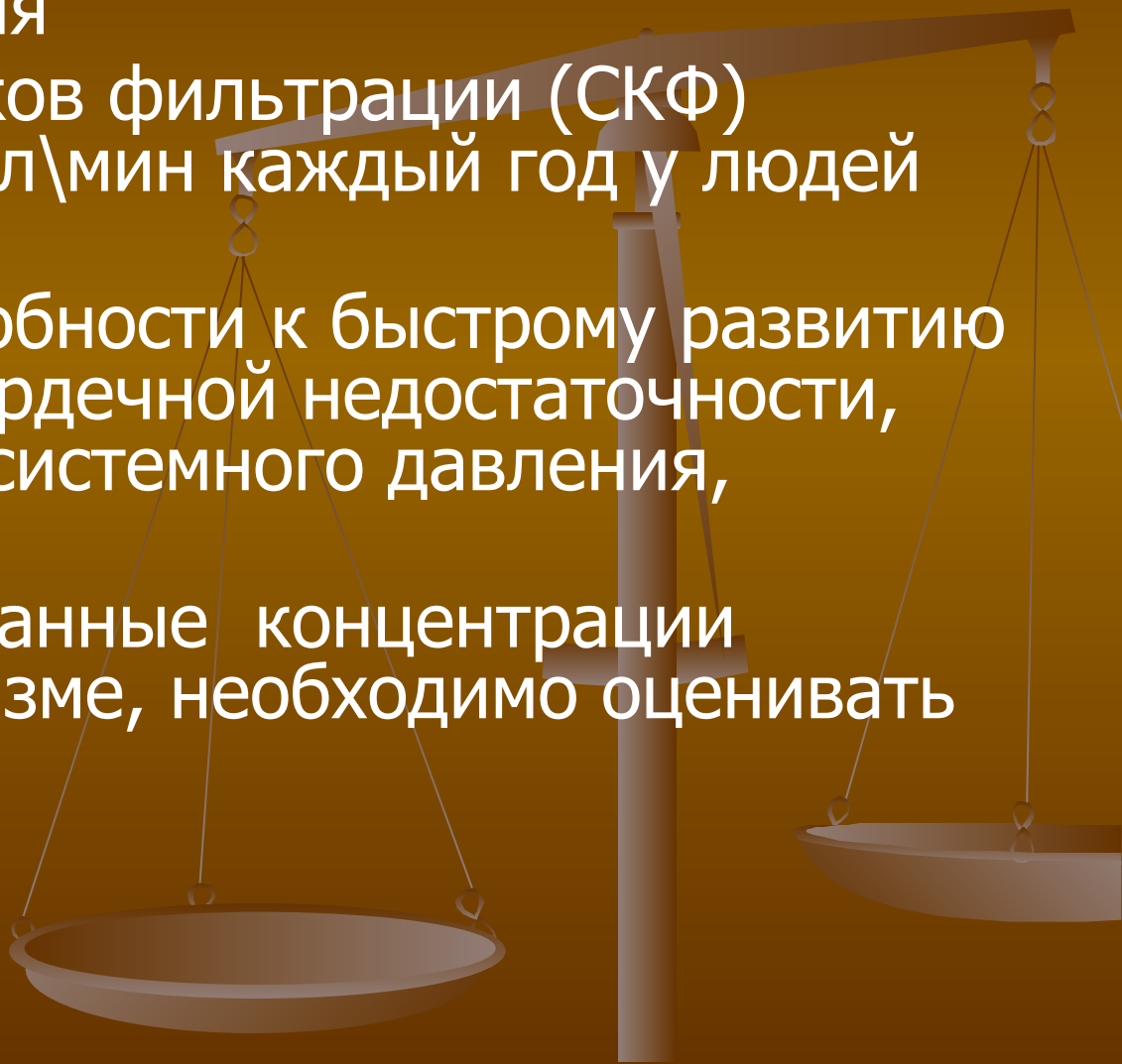
Метаболизм в печени

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



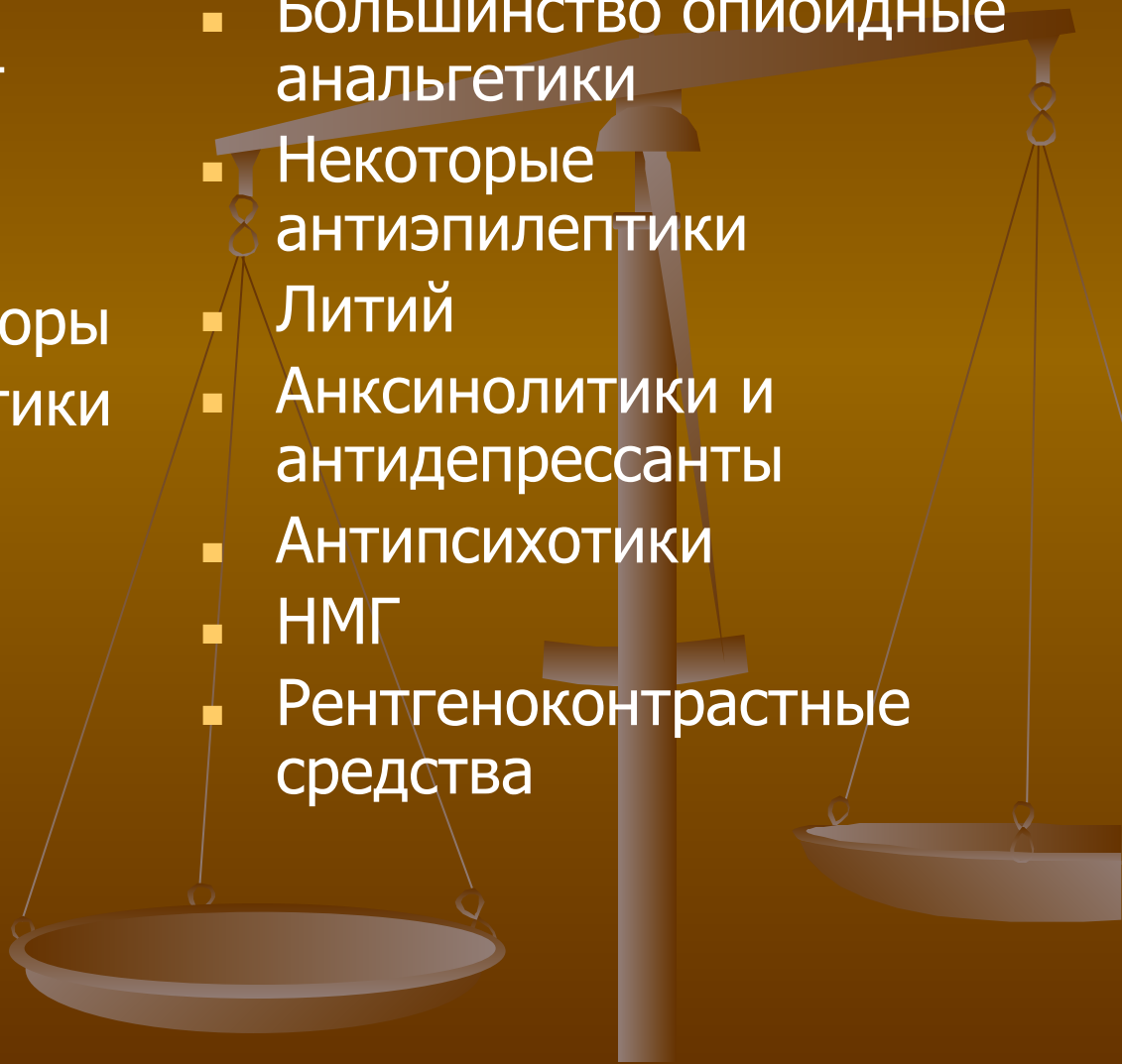
Выведение препарата

- 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



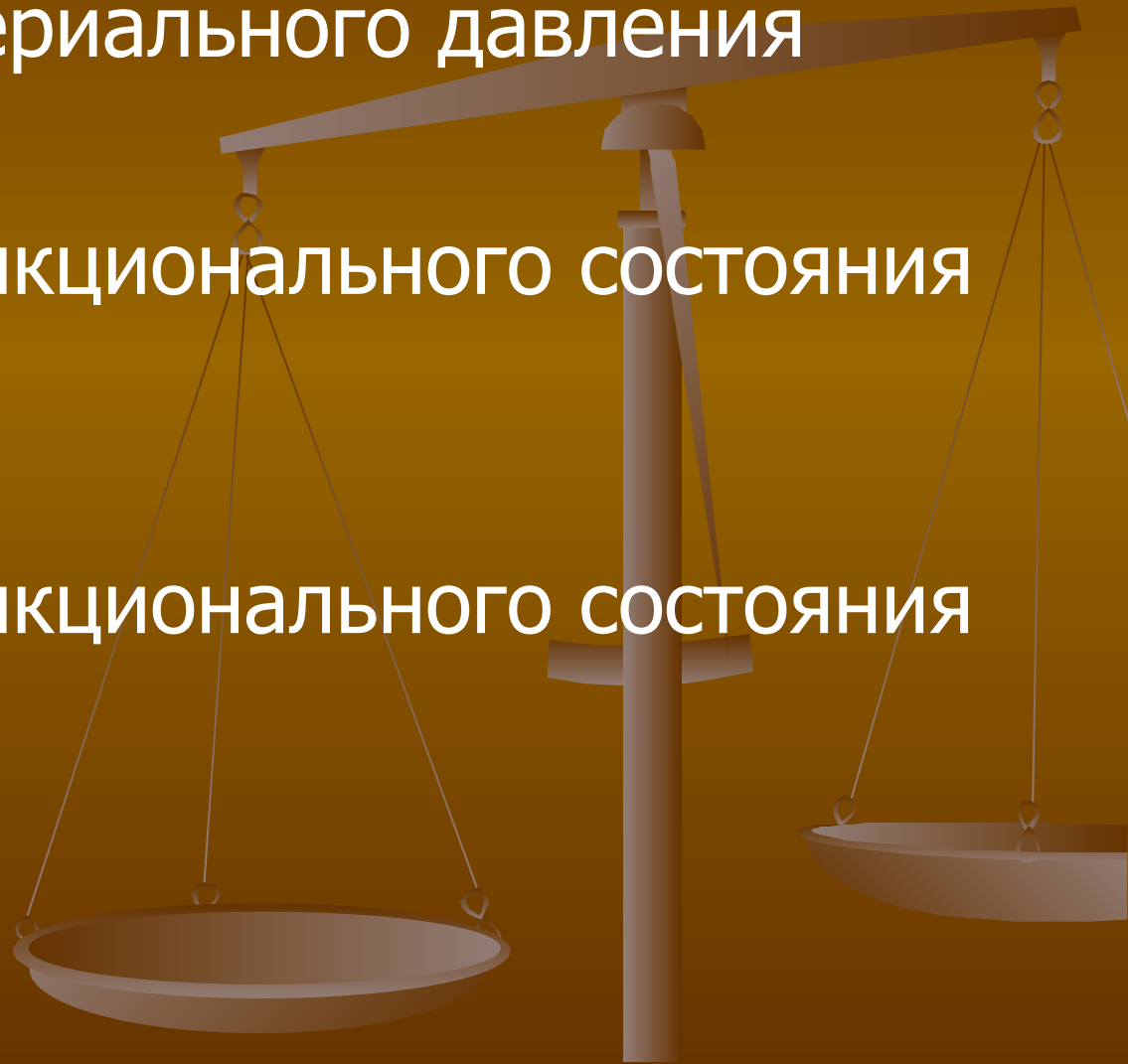
Регулирование дозирования ЛС в зависимости от функционального состояния почек (примеры)

- Дигоксин
- ИАПФ\блокаторы АТ
- Калий-сберегающие диуретики
- Некоторые β -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 across the center of the image.

спасибо за внимание