

Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию  
Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Московская медицинская академия имени И.М.Сеченова Росздрава  
Программа формирования инновационного образовательного пространства ГОУ ВПО ММА им.И.М.Сеченова Росздрава.  
Фармацевтический факультет ГОУ ВПО ММА им.И.М.Сеченова Росздрава  
Кафедра фармакологии (зав.кафедрой – д.м.н., профессор Р.Н. Аляутдин)

Элективный курс «**Молекулярные основы действия лекарственных средств. Фармацевтическая информация**» для уровня высшего профессионального образования - студентов фармацевтических вузов (факультетов) в рамках выполнения работ по созданию **УМК для медиатеки по фармации** (контент УМК) в рамках реализации «Программы формирования инновационного образовательного пространства Московской медицинской академии имени И.М. Сеченова». Специальность 04.05.00 – Фармация

**ТЕМА ЭЛЕКТИВА:**

# **Получение фармацевтической информации**

Составители:

Заведующий кафедрой фармакологии фарм. факультета ГОУ ВПО ММА им. И.М.Сеченова, д.м.н., профессор Аляутдин Р.Н.

Профессор кафедры фармакологии фарм. факультета ГОУ ВПО ММА им. И.М.Сеченова, д.м.н., доцент Романов Б.К.

Доцент кафедры фармакологии фарм. факультета ГОУ ВПО ММА им. И.М.Сеченова, к.м.н., доцент Давыдова О.Н.

Доцент кафедры фармакологии фарм. факультета ГОУ ВПО ММА им. И.М.Сеченова, к.б.н., доцент Чубарев В.Н.

© ГОУ ВПО ММА им.И.М.Сеченова Росздрава, 2006

© Составители, 2006

# Что такое «фармацевтическая информация»

## 1. Общая характеристика ЛП

Название лекарственного препарата (ЛП):

1. Брендовое (торговое)
2. Химическое рациональное
3. МНН (при его наличии )

Описание лекарственной формы:

В соответствии с данными Фармакопейной статьи (ВФС) –

1. Внешний вид
2. Цвет (снаружи и на изломе)
3. Запах, Вкус, Растворимость - при необходимости

Состав:

1. Перечень и количество ВСЕХ компонентов
2. Источник получения (если не индивидуальное хим.соединение)
3. Все constituents (любые растворы и ингаляционные формы)

Фармакологическая группа:

1. Групповая принадлежность по АТХ
2. По химическому происхождению, механизму действия
3. Принадлежность к категориям - наркотические, психотропные, сильнодействующие, ядовитые.



## 2. Фармакологические свойства

### Фармакодинамика:

1. Фармакодинамические свойства ВСЕХ активных компонентов.
2. Механизм (первичная фармакологическая реакция) основного фармакологического (терапевтического) действия и возможных побочных эффектов.
3. Токсикологическая характеристика (включая тератогенность, мутагенность, канцерогенность и др.).
4. Зависимость особенностей действия (модальности) при различных формах и стадиях течения болезни, от возраста, пола, у беременных, кормящих, при нарушениях функций различных органов (ЖКТ, ССС, печени, почек, др.)

### Фармакокинетика:

1. Всасывание (тип, характер, скорость, полнота).
2. Распределение (связывание, накопление, проникновение).
3. Метаболизм (место, скорость и степень метаболизма, активность метаболитов, AUC, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, T<sub>1/2</sub>).
4. Выведение (пути, характер экскрета, скорость, кумуляция).

### 3. Показания к применению

1. Перечень КОНКРЕТНЫХ заболеваний, синдромов и симптомов по МКБ-Х
2. Возможность применения у детей (с указанием возраста), у людей пожилого возраста, беременных и кормящих.

### 4. Способ применения и дозы

Для каждого пути введения –

1. Разовая доза (желательно - из расчета на площадь поверхности тела или массу тела пациента)
2. Кратность использования
3. Продолжительность интервалов между повторными приемами (введениями)
4. Суточная доза
5. Продолжительность курса лечения
6. Возможность повторных курсов лечения и длительность перерывов между ними
7. Максимальная разовая доза
8. Максимальная суточная доза
9. Возрастные дозы (для детей)
0. Способы подготовки препарата к использованию

## **5. Побочное действие**

1. ВСЕ возможные нежелательные явления и осложнения, которые можно прогнозировать на основании токсикологических экспериментов
2. Возможность индивидуальной непереносимости, повышенной чувствительности, изменение эффективности при многократном применении

## **6. Противопоказания**

1. Абсолютные - перечень КОНКРЕТНЫХ заболеваний, синдромов и симптомов по МКБ-Х при которых применение нежелательно или противопоказано.
2. Относительные – случаи, когда показания ограничены

## **7. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

1. Сведения о возможных отрицательных формах взаимодействия
2. Фармацевтические взаимодействия
3. Фармакологические – динамические и кинетические взаимодействия.

## **8. Передозировка**

1. Предполагаемые признаки острого и хронического отравления
2. Методы оказания помощи
3. Способы предупреждения отравлений

## **9. Особые указания**

1. Наличие возможных фармакогенетических, профессиональных, хронофармакологических факторов
2. Возможность отрицательного влияния на выполнение потенциально опасных видов деятельности

## **10. Форма выпуска**

1. Вид лекарственной формы (по имеющимся прототипам)
2. Дозировка (количество в одной единице формы, количество формы, число доз).
3. Упаковка (первичная, вторичная, третичная). Для препаратов, предназначенных для КИ – маркировка «для клинических испытаний»

## **11. Условия хранения**

1. Указание на принадлежность к категориям - наркотические, психотропные, сильнодействующие, ядовитые – со ссылкой на особые условия хранения.
2. Условия окружающей среды для хранения в течение срока годности – по проекту НТД (ВФС, НД и др.)
3. Очевидные признаки утраты качества (для растворов, кровезаменителей и др.)
4. Указание «Хранить в местах, не доступных для детей» - отдельной строкой.

## **12. Срок годности**

1. Указание на упаковке – «Дата изготовления - ...»
2. Указание на упаковке - «Срок годности – до...»
3. Указание «Не должно применяться по истечении срока годности» - отдельной строкой.

## **13. Организация-разработчик (производитель)**

1. Название организации
2. Точный адрес
3. Подпись ответственного составителя и руководителя
4. Печать организации

## **14. Маркетинговая информация**

1. Номера серий и их остаточный срок годности
2. Наличие препарата у дистрибьютеров (цены ДДП)
3. Возможность получения скидки при закупке препарата
4. Предоставление сервиса при закупке препарата
5. Информация о проведении конкурсов (торгов) по препарату
6. Конкурентные преимущества препарата на рынке
7. Наличие рекламной и промоутерской поддержки
8. Планируемый спрос и характер закупок (объем, сроки)
9. Срок окончания гос.регистрации
10. Информация о процессе перерегистрации
11. Наличие, качество и условия поставки рекламы.
12. Информация о качестве препарата и риске подделок.
13. Целевые потребители и объем рынка.
14. Возможные риски оборота препарата.

## **15. Клиническая информация**

1. Качество клинического опыта по препарату
2. Доступность ценовая и шаговая (без дефектур)
3. Наличие пробников и образцов
4. Информация о пострегистрационных испытаниях
5. Условия безопасного комбинирования
6. Качество PSUR

# НАЗВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

1. **Химическое название** - отражает состав и структуру ЛВ.  
(например: 5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота)
2. **Международное непатентованное название** (МНН, International Nonproprietary Name, INN, генерическое) - это название лекарственного вещества, рекомендованное ВОЗ, принятое для идентификации по принадлежности к определенной фармакологической группе и с целью избежать предвзятость и путаницу. Как правило, отражает химическое строение лекарственного вещества, например: ацетилсалициловая кислота.
3. **Патентованное коммерческое название** (Brand name). Оно присваивается фармацевтическими фирмами, производящими данный конкретный лекарственный препарат и может являться их коммерческой собственностью (торговой маркой), охраняемой патентом.



# Классификации ЛС



1. **Алфавитные** (на русском - от «А» до «Я» или иных языках)
2. **Химические** (производные... + химическая структура)
3. **Фармакологические** («смешанные», для самых разных потребителей информации – врач, провизор, разработчик..) –

## **РАЗРЯД – КЛАСС – ГРУППА - ПОДГРУППА**

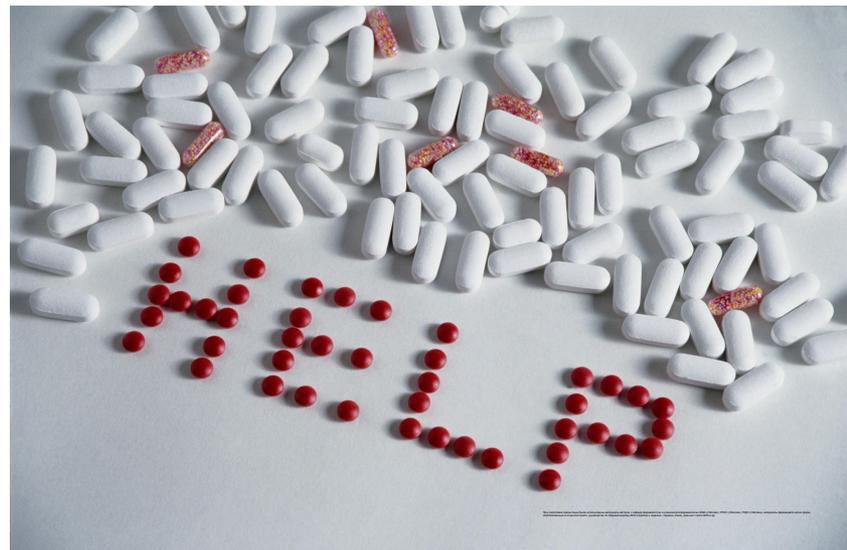
1. **М.Д.Машковского**
2. **АТС-классификация** («Анатомо-Терапевтически-Химическая», «ВОЗовская», «Скандинавская»)
4. **Фармакотерапевтические** (для врача – средства лечения...)
5. **Классификация CAS** (Chemical Abstracts Service - индексы)

# Принципы отбора ЛП

1. **Эффективные** (Этио-патогенетические. А или В класс EBM. Поколение II и выше. Селективные/комбинации. Не БАД).
2. **Безопасные** (Относительный риск - по PSUR + НЯ.  
Широкое «терапевтическое окно» - по возрасту и дозе.  
Возможность длительного амбулаторного приема).
3. **Доступные**
  - Имеются в аптеках (нет аптечной дефектуры);
  - Доступны по цене - руб./курс;
  - Удобство в применении (внутри, наружно).
4. **Известные** (> 5 лет в России; регистрация нескольких форм; публикации в рецензируемых СМИ специалистов-практиков).
5. **Стабильно качественные** (не посерийный контроль МЗ)
6. **Не подделываемые** (нет в перечне ДЛО, в списке УДП; подделка невозможна технологически – мягкая капсула, и др., или нецелесообразна - оборот не > 100.000 \$ в год).
7. **Открытость GMP-производства** (история поставок).
8. **Совместимость компонентов лечения** (комплекс)



**Достоверная  
фармацевтическая  
информация - основа  
системы безопасности  
лекарственных средств.**



# Современная фармакотерапия:

- **высокоактивная** («агрессивная», но много ОТС),
  - **обезличенная** (официальная, «перегрузка» MR),
  - **вариабельная** (старение популяции, экофакторы),
  - **комбинированная** (поли -терапия, -прагмазия),
  - **глобализованная** (расовые, и иные отличия).
- сопровождается высоким риском НПР.**



Поэтому - во всем мире все больше внимания стало уделяться вопросам безопасности лекарственных средств.



## Масштаб проблем безопасности ЛС

оценивается результатами фармако-эпидемиологических исследований:

**В США:** 3,5-8,8 млн. пациентов ежегодно госпитализируется вследствие НПР, а 100-200 тыс. больных ежегодно погибает.

**Во Франции:** 1,3 млн. пациентов с НПР в год, из них 33% - серьезные и в 1,4% - летальные; около 10% госпитализированных – из-за НПР.

**В ФРГ:** НПР – причина госпитализации у 5,8% больных.



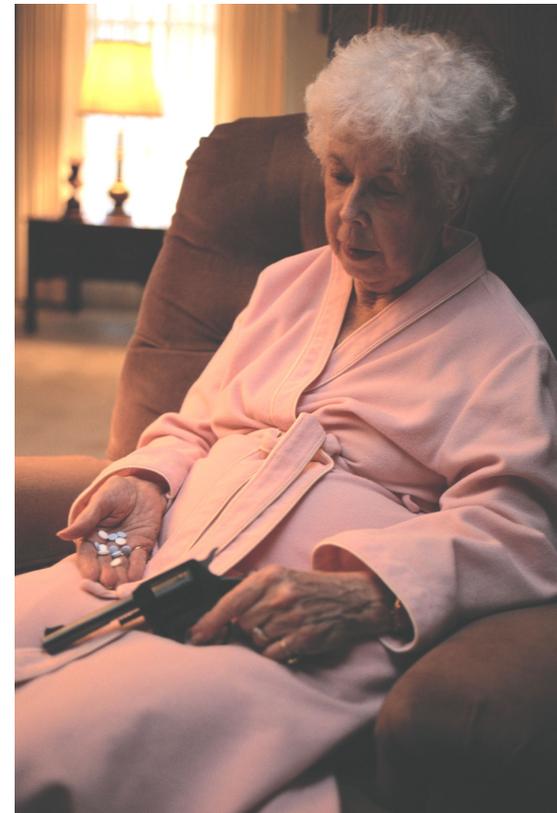
**Контроль безопасности ЛС**  
**– это выявление, анализ и**  
**предупреждение любых**  
**возможных проблем,**  
**связанных с ЛС**  
**(медицинских и иных).**

The importance of Pharmacovigilance, WHO, 2002.



# Медицинские проблемы, связанные с ЛС.

1. Нежелательные побочные реакции (НПР).
2. Off-label (не по инструкции); и Unlicensed (у детей) drug.
3. Некачественные ЛС и фальсификаты.
4. Острые и хронические отравления.
5. Злоупотребления ЛС.
6. Неблагоприятные взаимодействия ЛС.
7. Смертность, вызванная ЛС.



## Типы НПР (классификация ВОЗ)

<p><b>Тип А</b> - дозозависимые ПР, ~ 75% всех НПР (&gt;1:100), невысокая летальность.</p>	<p>Фармакологические и токсикологические побочные эффекты - <b>абсолютная и относительная передозировка.</b></p>
<p><b>Тип В</b> - дозозависимые, ~ 25% всех НПР (&lt;1:1000), высокая летальность.</p>	<p>Иммуннопатии, энзимопатии, НПР неизвестного генеза</p>
<p><b>Тип С</b> – НПР вследствие длительной терапии. Диагностика затруднительна.</p>	<p>Толерантность, зависимость, синдром отмены, кумуляция, подавление выработки эндогенных веществ.</p>
<p><b>Тип D</b> – отсроченные эффекты. Диагностика еще более затруднительна.</p>	<p>Мутагенность, канцерогенность, тератогенность.</p>

# Применимость методов выявления НПР

Метод \ Частота НПР	> 10%	10-1%	1-0,1%	0,1-0,02 %	0,02-0,001%	< 0,001 %
	<b>Метод спонтанных сообщений</b>	-	+	++	++	++
Спонтанные сообщения на уровне ВОЗ (72 страны)	-	-	+	++	+	++
<b>Интенсивное мониторинг в стационаре</b>	-	-	++	++	+	-
Мониторинг выписываемых рецептов	-	+	++	++	+	-
Наблюдение типа «случай-контроль»	-	-	+	++	+	-
Метод учета медицинских записей о больном	-	-	++	++	+	+
<b>Клинические исследования (фаза III-IV)</b>	++	+	-	-	-	-

- метод не применяется или малоэффективен; + - метод может быть полезен; ++ - метод очень подходит

# Методы, оптимальные для выявления НПР

Тип А	Тип В	Тип С	Тип D
<b>КИ</b> <b>(фаза III-IV)</b>	<b>Метод</b> <b>спонтанных</b> <b>сообщений</b>	<b>Исследования</b> <b>типа «случай-</b> <b>контроль»</b>	<b>Исследования</b> <b>типа «случай-</b> <b>контроль»</b>
Когортные исследования	Мониторинг выписываемых рецептов	Когортные исследования с длительным наблюдением	Метод учета записей о больном
Мониторинг выписываемых рецептов	Исследования типа «случай- контроль»	Анализ заболе- ваемости и потребления ЛП	
Спонтанные сообщения	Данные регистров заболеваний	Метод учета записей о больном	
Эксперимен- тальные исследования на животных	Метод учета записей о больном	Долговремен-ный мониторинг выписываемых рецептов.	

**Цель системы контроля безопасности**  
– это снижение заболеваемости и  
смертности, вызываемых ЛС.

**Безопасность ЛП должна изучаться**  
**на всех этапах его «жизни» на рынке**

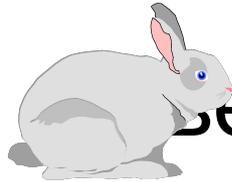
**так как** (даже после тщательно проведенных ДКИ и КИ) **ОДНО**  
**ТОЛЬКО официальное разрешение на**

применение **НЕ**  
**ЕТСЯ ГАРАНТИЕЙ** **ЕГО**  
**БЕЗОПАСНОСТИ** **ДЛЯ ВСЕХ**  
**НАС**



# Этапы исследования безопасности ЛС:

1. ДКИ (вероятность предсказания переносимости человеком – 65-70%)



2. КИ (Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ -GLP выявляют риск НПР  $\geq 1\%$ )



GCP

при 2000 наблюдений

3. Послерегистрационные

исследования

риск НПР  $>0,02\%$

(всё)

при 3,255 млн.наблюдений



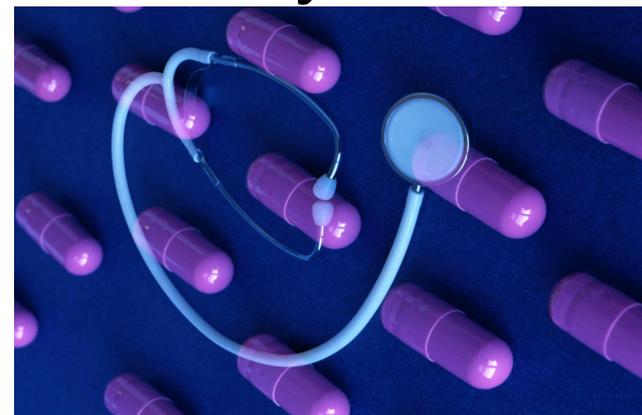
# Для чего нужна фаза-4 ?

В связи с тем, что ДКИ и КИ не позволяют выявить весь спектр возможных НПР, очевидна необходимость продолжения исследований безопасности

**Пример:** Аспирин – 39 лет применения для выявления гастродуоденотоксичности (1899 – 1938 гг.), и еще 20 лет на то, чтобы признать этот факт.

С этой целью во многих странах стали создаваться национальные центры и службы по контролю безопасности лекарств.

**ФАРМАКОНАДЗОР**



# Развитие систем контроля безопасности ЛС

## **США:**

**1906 г.** - Харли Вашингтон Вайли - “Бюро Химии” (с 1931 г. - FDA).

1952 г. – Департамент по изучению дискразий крови, вызываемых лекарствами.

1960 г.- FDA утверждает и спонсирует программу по мониторингу НПР.

## **СССР:**

**1936 г.** – Резолюция Бюро Ученого мед.совета Наркомата ЗО РСФСР «**О порядке испытания новых лекарственных средств** и методик, которые могут представлять опасность для здоровья и жизни человека».

1969 г. – Отдел учета, систематизации и экспресс-информации о побочном действии лекарственных средств при МЗ (*выявление, анализ, отчетность в МЗ*).

1973 г. – Отдел утвержден как Всесоюзный орг-метод центр (**ВЦПДЛ**) – до 1991 г.

## **ФРГ:**

**1958 г.** – Комиссия по лекарствам Германского медицинского общества начала учитывать и оценивать сообщения о НПР от врачей и фармацевтов.

## **Великобритания:**

**1963 г.** – Комитет по безопасности лекарств при МЗ.

1964 г. – «программа желтых карт» - спонтанных добровольных сообщений

## **Франция:**

**1973 г.** – 6 региональных центров Фармаконадзора (с 1984 года – 29 центров).

1980 г. – законодательная обязанность врачей и фармацевтов сообщать о НПР.

## **Китайская Народная Республика:**

**1998 г.** – создание SDA (State Drug Administration) - государственного органа контроля качества ЛС (аналог ЕМЕА в Евросоюзе и FDA в США).

# Национальные центры контроля безопасности

**Включенные в структуру контрольно-разрешительных систем, регламентирующих обращение ЛС:**

США, Канада, Австралия, ФРГ, Франция, Китай (Департамент Безопасности ЛС), Япония, Российская Федерация (ЦККиСЛС; ФГУ «НЦ ЭСМП» + 5 филиалов) и др.

**Входящие в структуру контрольно-разрешительной системы, но располагающиеся на базе университетов или больниц:**

Южно-Африканская Республика, Новая Зеландия, Хорватия, Индонезия и др. Опыт их работы показывает, что такая система обеспечивает высокий уровень фармаконадзора в стране.

**Децентрализованные системы:**

Франция (региональное расположение центров – по провинциям),

**Смешанные системы:**

Великобритания – единый НЦ КБЛ, входящий в структуру контрольно-разрешительной системы + 5 региональных университетских центров, стимулирующих активность мед.учреждений.

Япония – единый НЦ КБЛ + назначенные МЗ «контролирующие больницы» (выявляют НПР) + 2477 «контролирующих аптеках» (выявляют НПР на ОТС).

**Комбинированные системы:**

В Канаде, Новой Зеландии и в штате Аризона США – центры КБЛ функционируют и как информационные центры по токсикологии.

# Международное сотрудничество в области **контроля безопасности ЛС**

**1962 г.** (через 9 месяцев после выявления «талидомидовой эпидемии») – **Международная программа по безопасности ЛС ВОЗ.**

**1967 г.** – Всемирная ассамблея здравоохранения приняла **Резолюцию по созданию международной системы мониторинга лекарств (WHA 20.51)**

**1967 г.** – Создан **Сотрудничающий центр ВОЗ по международному мониторингу лекарств** (в настоящее время в Программе воз участвуют 72 страны , еще 8 стран являются ее ассоциативными членами) – более 3 млн. сообщений о НПР в базе данных (рассылки сообщений – Alerts, электронные – Vigimed).

**1982 г.** – начало выпуска информационных писем ВОЗ (WHO Newsletters).

**1996 г.** – сайт Программы ВОЗ – [www.who-umc.org](http://www.who-umc.org)

# Рекомендации по совершенствованию службы контроля безопасности ЛП

1. **Повышение уровня компетенции** мед.и фарм.работников – введение в программы обучения студентов и на ФПДО.
2. **Разработка государственной политики** и программы действий в области контроля безопасности лекарств.
3. **Обеспечение финансирования**, достаточного для функционирования Федерального и региональных центров контроля лекарственной безопасности.
4. **Разработка, принятие и выполнение законодательных и регулирующих положений** в области Фармаконадзора, закона о лекарствах и других нормативных актов в области безопасности лекарств.

# Источники информации

- Официальные (инструкция на препарат)
- Прочие:
  - Интернет (rlsnet.ru и др.)
  - Справочники (РЛС, Видаль, Машковский и др.)
  - Учебная литература
  - Монографии и периодическая печать
  - Первичная информация (конфиденциальна)

# *Медицинские базы данных*

- **Реферативные БД**

- **MEDLINE** - объем - 3800 журналов из 70 стран мира, 76% документов содержат реферат до 4000 знаков.  
Еженедельное обновление. В месяц - около 30.000 новых документов.
- **ОЛД МЕДЛАЙН** - ретроспектива с 1960 по 1965 год. 800.000 непроиндексированных документов (нет MESH и рефератов).
- **ФРЕШ (СЕЛЕКТИВ...) МЕДЛАЙН** - поступления за последний месяц 31 тысяча самых свежих источников (нет MESH и рефератов).
- **БИОЭТИКС** - юридические и этические аспекты исследований и т.д. с 1973 года.

- **Полнотекстовые БД**

- **ADONIS** - 800 журналов по медицине
- **Прогресс-Медикал-Лайбрари** - 120 основных клинических журналов

# *Принципы информационного поиска в биомедицинских базах данных.*

Всякая база заключена в поисковую оболочку.

Эти вещи надо различать. Бывает такая база, которая работает под разными поисковыми оболочками (МЕДЛАЙН), а бывают несколько баз данных под одной оболочкой.

**Каждая база отличается полями. Пример - МЕДЛАЙН. В ней 26 полей.**

Поле «реферат» - до 4000 знаков,

MESH - «медикал сабджект хитс» - предметно медицинские рубрики (двухуровневые),

поле RN - содержит информацию о веществах, использованных в данной работе (заносятся экспертами - индексаторами, используя ВСЮ статью).

# *3 метода поиска в биомедицинских базах данных.*

1. **«Сложение обломков».** Суть - выделяем основные смысловые элементы, делим на блоки - то что нужно - находится на пересечении этих блоков. Пример - дифференциальная диагностика заболеваний. Первый блок - сами заболевания. Второй блок - методы исследований при этих заболеваниях, третий блок - диф.диагностика. Между блоками - операторы. Если этот метод нас не устраивает, то применяем второй метод:
2. **«Метод наращивания жемчужин».** Когда интересующая нас проблема базируется на одном термине, то нам необходимо сосредоточиться на его максимально полном описании, до тех пор, пока нас не удовлетворит поиск.
3. **«Метод отсечения лишнего»** - если термин оказался слишком «широким»

Самое главное - НИКОГДА НЕ ПЫТАЙТЕСЬ СФОРМУЛИРОВАТЬ ВСЕ СВОЙ ЗАПРОС СРАЗУ. Делайте это поэтапно.

# *Перечень значимых ресурсов.*

1. MEDLINE - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>
2. Клифар - <http://www.drugreg.ru/Bases/WebReestrQuery.asp>
3. Информация о клинических исследованиях - <http://www.clinicaltrials.gov/>
4. Клинические рекомендации - <http://www.klinrek.ru/>
5. ВОЗ - <http://www.who.int/en/>
6. GMP - <http://www.gmp.ru>
7. Минздрав РФ - <http://www.mzsrf.ru/>
8. ЦВ Протек - <http://www.protek.ru/ru/>
9. Наличие и цена препаратов в аптеках - <http://www.webapteka.ru/>
10. РЛС - <http://www.rlsnet.ru/index.php3>
11. Фармперсонал - <http://www.pharmpersonal.ru/>

# Литература

- Чубарев В.Н. **Фармацевтическая информация** (под ред. акад. РАМН Арзамасцева А.П.), М, 2000. – 442 стр.
- Давыдова О.Н., Дорофеев В.Л. **Руководство к практическим занятиям по фармацевтической информации** (под ред. акад. РАМН Арзамасцева А.П.), М, 2000. – 78 стр.