

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия  
им. И.И.Мечникова

Лаборатория клинической фармакологии медицинского  
факультета Санкт-Петербургского государственного  
университета

# Проблемы безопасности лекарственной терапии



Д.м.н., профессор Бурбелло А.Т.

2008 г.

**“First do no harm”  
Hippocrates (470 – 360 BC)**



# Традиционные подходы

- ◆ Доклинические исследования (НПР у животных)
- ◆ Клинические испытания. Выявление неблагоприятных побочных реакций (НПР)
- ◆ Внедрение в клиническую практику и выявление НПР
- ◆ Регистрация НПР (4 фаза клин. исследований – постмаркетинговая)
- ◆ Приостановление использования препарата
- ◆ Экономические потери разработчиков препарата



# знаем все о препарате

- ◆ При получении хороших результатов преclinical исследований
- ◆ После крупных многоцентровых клинических исследований - на однородной группе пациентов, без факторов риска, использование наиболее эффективной дозы, при соблюдении правил применения препарата
- ◆ Вещество становится ЛС и внедряется в практику
- ◆ Постмаркетинговые исследования



# знаем все о препарате

## Данные мета-анализов

- ◆ Полученные от качественно проведенных РКИ
  - ◆ Согласование с базой данных Кокрейн
  - ◆ Показано высокая эффективность, прекрасная переносимость, соответствие цены/эффективности
- 

# Доказательная медицина

## Уровни доказательности

- A** – многоцентровые, рандомизированные, клинические исследования с однозначными результатами; высококачественный систематический обзор, мета-анализ
- B** – небольшие рандомизированные клинические исследования, большие не рандомизированные клинические исследования
- C** – ретроспективные сравнительные исследования, исследования без контрольной группы, личный опыт экспертов
- D** – *веские отрицательные доказательства, чтобы отказаться от применения лекарственного препарата в определенной ситуации*

У нас есть доказательная  
медицина  
или  
медицина доказательств

И все специалисты должны быть  
счастливы



# От доказательной медицине к медицине надежды

- ◆ Доказательная медицина прежде всего основывается на результатах РКИ или результатах мета-анализа
  - ◆ РКИ обычно проводится на однородной группе пациентов
- 



# Но

- ◆ Реальная жизнь отличается от клинических исследований
  - ◆ Все пациенты разные
- 





# Что имеем?

- ◆ Препараты при использовании в **обычной** клинической практике для лечения **обычных (разных)** пациентов могут приводить к **разным** последствиям
- ◆ Потому в действительности в **обычной** врачебной практике **риск/польза** неизвестны

Многие исследователи-клиницисты,  
медицину основанную на  
доказательствах  
**(доказательную медицину)**  
предлагают назвать

***МЕДИЦИНОЙ ОСНОВАННОЙ НА  
НАДЕЖДЕ***

A stylized, layered silhouette of a mountain range in shades of teal and blue, located at the bottom right of the slide.

# Требует понимания...

- ◆ Что происходит?
  - ◆ Кто болеет?
  - ◆ Кто принимает лекарство?
  - ◆ С какими последствиями?
    - Положительные
    - Отрицательные
  - ◆ Какие затруднения
    - Финансовые
    - Социальные
    - .....
- 

# РАЦИОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Этап 1: Определить проблему пациента

Этап 2: Определить терапевтическую задачу:

Что Вы хотите лечить?

как только поставлен диагноз и предсказано ожидаемое течение заболевания возникает вопрос

Чем лечить?

# РАЦИОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

## Этап 3:

- ◆ Проанализировать эффективные группы лекарственных средств.
- ◆ Определить приемлемость для пациента (Убедится в эффективности и безопасности препарата)

# Критерии оценки при выборе препарата

- ◆ Оценивают:
  - Адекватность препаратов ведущему патогенетическому фактору
  - Адекватность доз, режима приема, лекарственной формы, путей введения
  - Тяжесть состояния и факторы риска
  - Ограничение использования средств, способных ухудшить состояние больного
  - Возможные НПР и их предупреждение

# Критерии оценки при выборе препарата

## ◆ НПР, зависящие от препарата

- *Передозировка* Токсические реакции связанные с повышенной дозой и/или нарушением экскреции препарата
  - *Побочный эффект препарата* – неблагоприятный фармакологический эффект в рекомендуемых дозах при монотерапии
  - *Лекарственное взаимодействие* - Действие одного лекарства на эффективность и токсичность другого препарата

# Критерии оценки при выборе препарата

## ◆ НПР, зависящие от чувствительности пациента (обусловленные индивидуальной чувствительностью пациента)

- *Лекарственная толерантность* Низкий порог чувствительности к нормальному фармакологическому действию препарата
- *Лекарственная идиосинкразия* Генетически детерминированная, качественно ненормальная реакция связанная с метаболизмом или дефицитом ферментов.
- *Лекарственная аллергия* Иммунологическая реакция, характеризуется наличием антител или лимфоцитов при повторном введении препарата протекает более выражено
- *Псевдоаллергическая реакция* Реакция с некоторыми клиническими проявлениями как аллергическая (в результате высвобождения гистамина), но без специфической иммунологической стадии

# передозировки

Необходимо различать:  
неблагоприятные побочные  
реакции и передозировки

- ◆ передозировки при остром воздействии лекарственных препаратов (отравлении)
- ◆ передозировки, возникающие при фармакотерапии различных заболеваний (изменения фармакокинетики)

# передозировки

- ◆ передозировки, при назначении комбинаций лекарственных препаратов (результат взаимодействия лекарств)
- ◆ передозировки при наличии факторов риска, способствующих проявлению отрицательного действия препаратов *В средних стандартных дозах* при монотерапии или при комбинации ЛС

# передозировки

- ◆ терапевтический индекс (соотношение токсического и терапевтического эффектов)

Терапевтический индекс указывает границу между терапевтической и токсической дозой.

# Что делать?

- ◆ Для успеха лечения необходимо:
  - четкое представление о пациенте
  - четкое представление о тех лекарственных средствах которыми собираемся лечить
  - регистрация НПР

# Что делать?

В больничных условиях

- ◆ Введение формуляра (ограничение закупки препаратов)
- ◆ Регистрационная карта НПР в каждой медицинской карте стационарного больного

# Что даст внедрение формуляра?

- ◆ Закупать ЛС тщательно отобранные экспертным советом
  - ◆ Позволит врачам досконально знать используемые средства, их фармакологические свойства, побочные эффекты
  - ◆ Ввести регистрацию НПР к препаратам, используемым в клинике
  - ◆ Снизить расходы на лечение
- 

**благодарю  
за внимание**



# Популяции

- ◆ Общая популяция
  - ◆ Популяция больных
  - ◆ Популяция пациентов по диагнозу
- 

# Популяции

- ◆ Первичная популяция – в которой проводится РКИ
  - ◆ Исследовательская популяция – включенные в РКИ, согласно критериям включения
  - ◆ Целевая популяция – достижение положительного результата, цели РКИ
  - ◆ Сборная популяция – пациенты, которые получали препарат
- 



A photograph of a pond with green water and lily pads. A bright red fish is swimming in the water. The text "Information is like fish:" is overlaid in white.

Information is like fish:

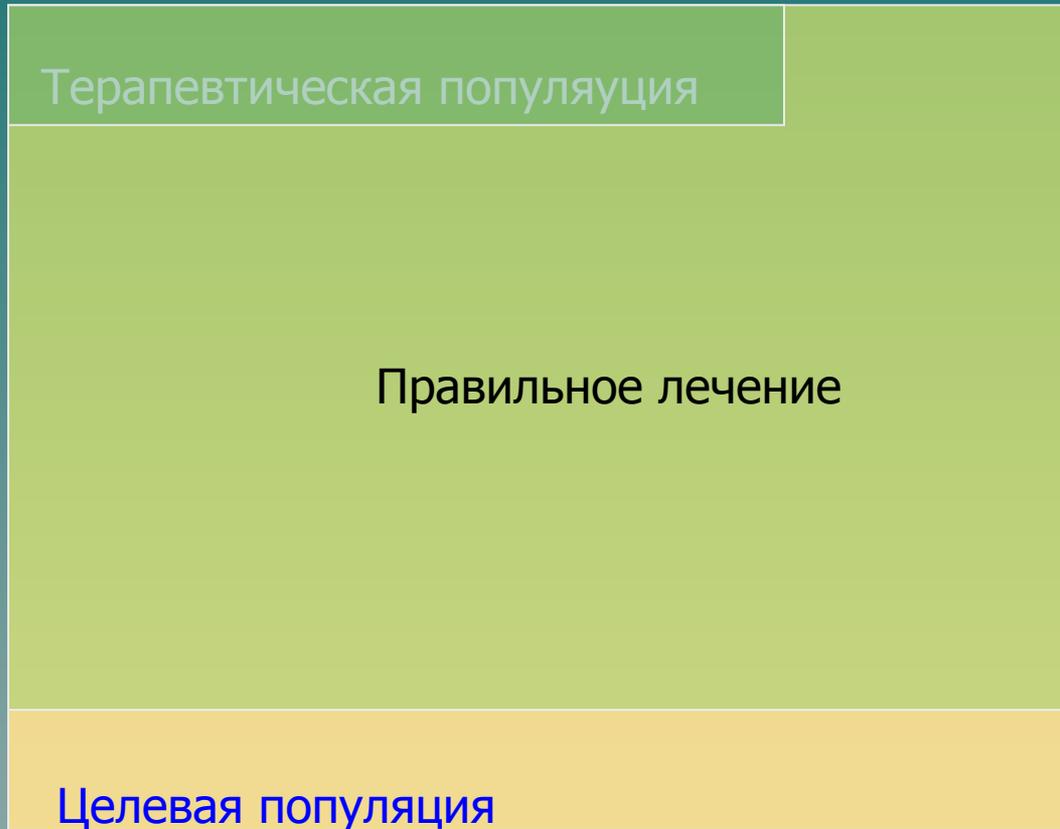
A photograph of a black plate with two pieces of grilled salmon. The salmon is garnished with green herbs, red chili peppers, and a lemon wedge. The text "it's better when it's fresh" is overlaid in white.

it's better when it's fresh

# Различные популяции



# В лучшем случае:



Забывтая  
популяция

A small, dark green rectangle is positioned to the right of the main diagram. It contains the text 'Забывтая популяция' in red.

# В худшем:



# Медицина надежды

- ◆ Мы надеемся, что результаты РКИ в точности продублируются в обычной клинической практике (жизни)
  - ◆ Как можно гарантировать применение данных доказательной медицины?
  - ◆ Подтверждать обычной практикой лекарственные эффекты
- 

# Фармакоэпидемиология

- ◆ Фармакология
  - Изучает лекарственные эффекты
- ◆ Эпидемиология
  - Изучает распределение заболевших и здоровых в популяции

Фармакоэпидемиология – применяет эпидемиологические методы для изучения использования ЛС и их эффектов в популяциях