

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


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

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
- 



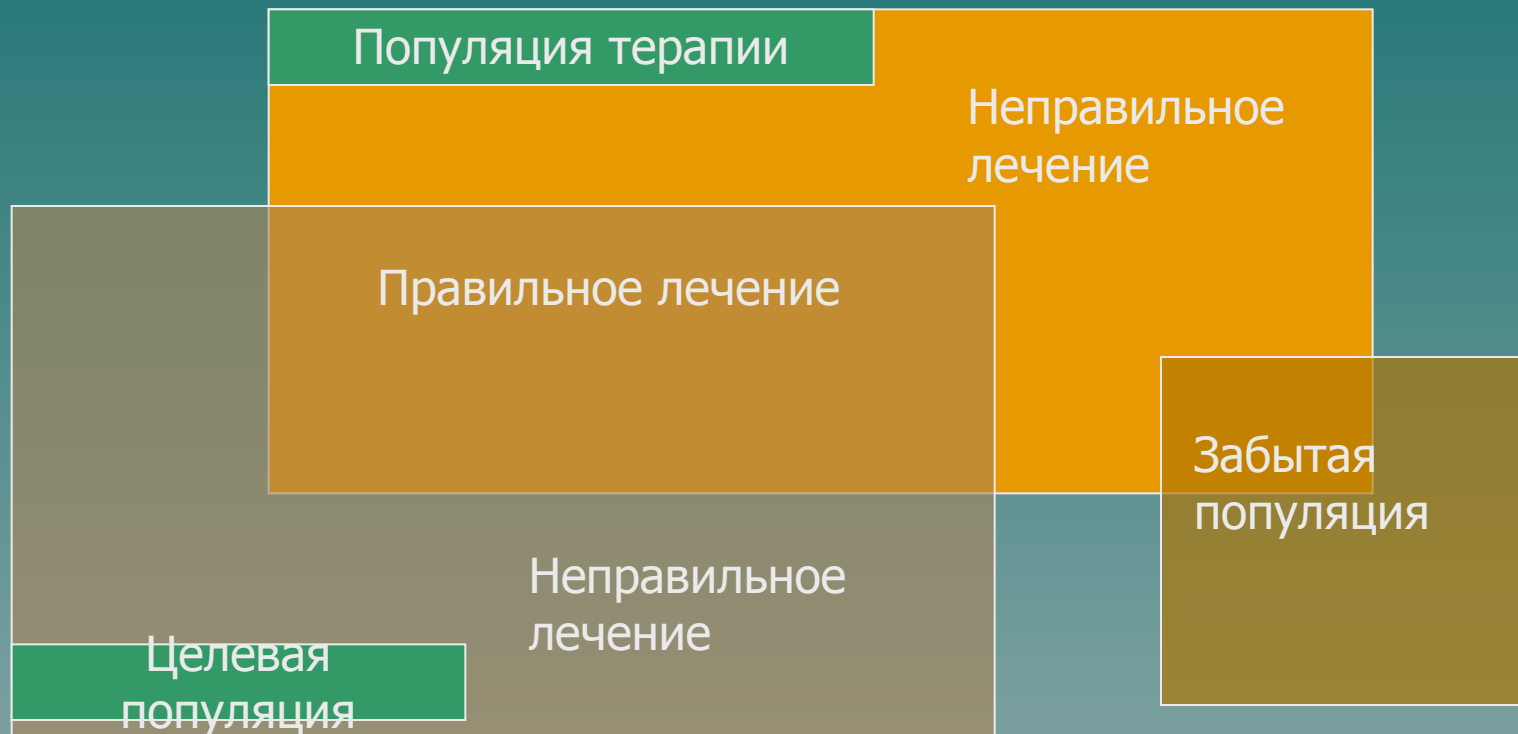
A photograph of a pond with green water, lily pads, and a red fish swimming. The text "Information is like fish:" is overlaid in white.

Information is like fish:

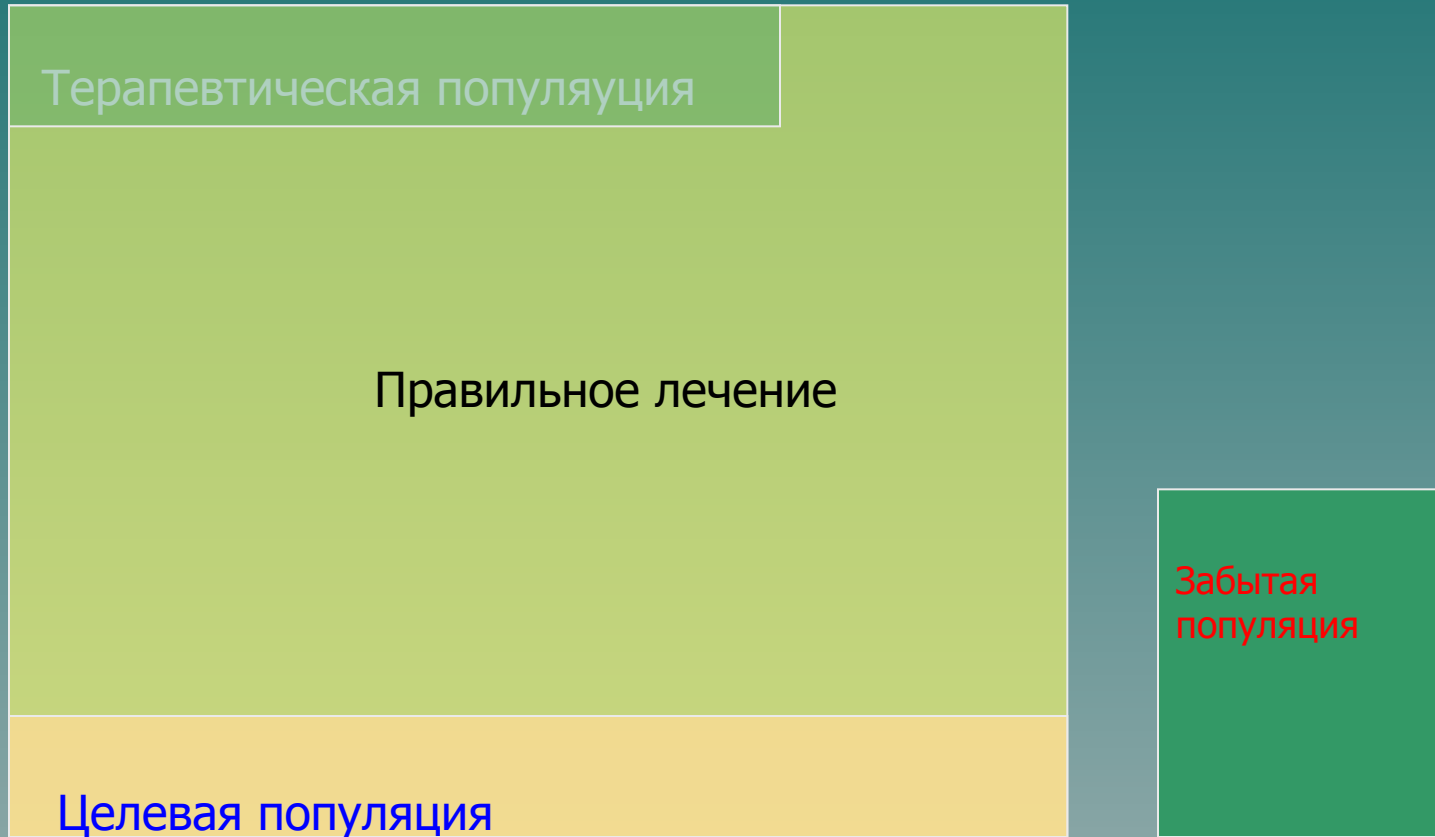
A photograph of a black plate with two pieces of grilled salmon, garnished with green herbs, red chili peppers, and a lemon wedge. The text "it's better when it's fresh" is overlaid in white.

it's better when it's fresh

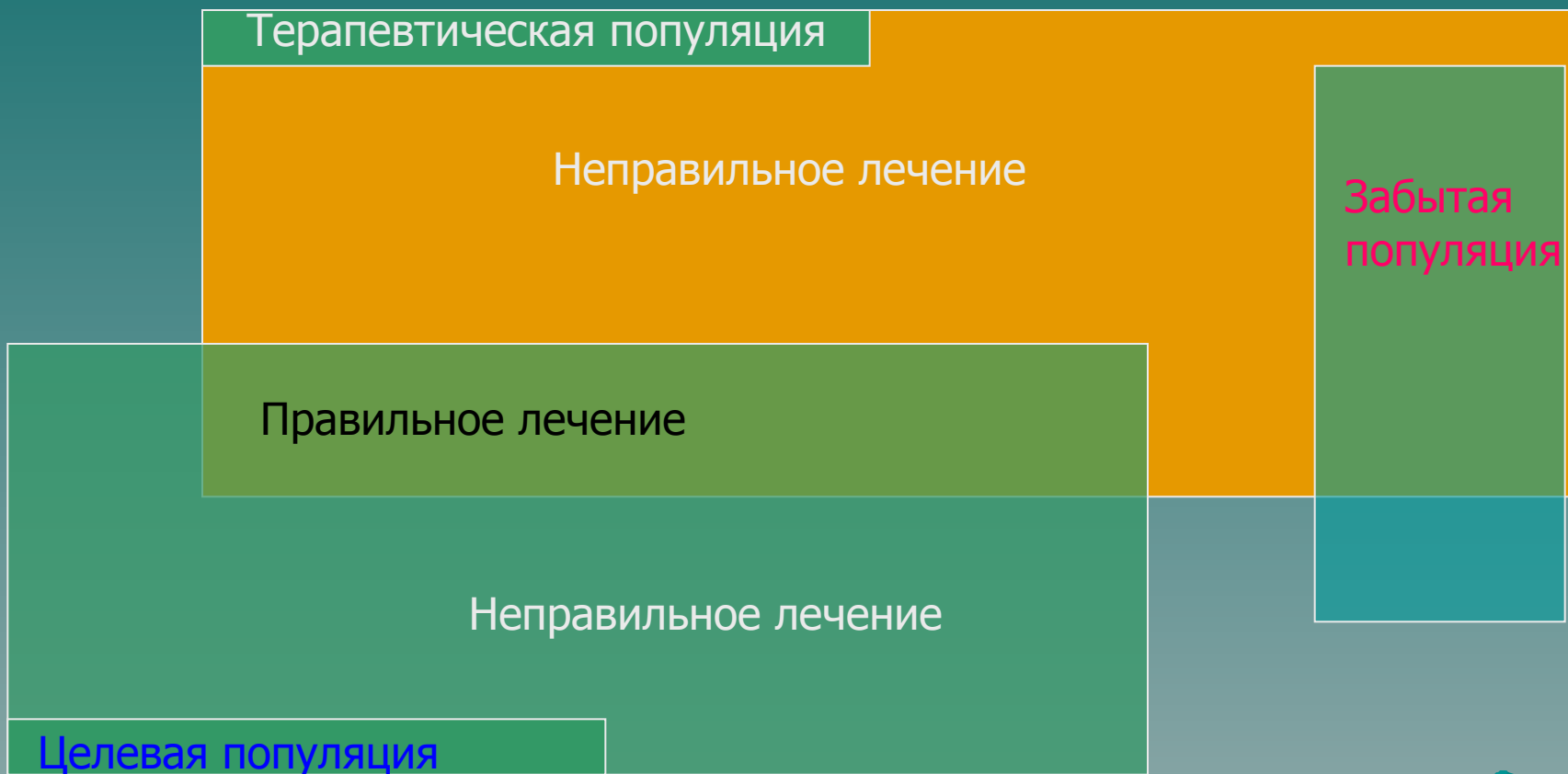
Различные популяции



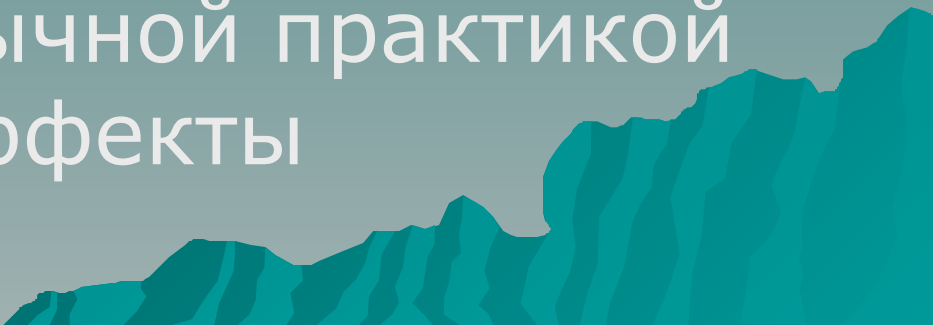
В лучшем случае:



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