

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Кафедра фармакологии с клинической фармакологией

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Учебно-методическое пособие для аспирантов

Владикавказ 2017

Болиева Л.З., Бязрова С.С. Общие вопросы клинической фармакологии. Учебно-методическое пособие.- Владикавказ.- 2017.- 47 с.

Настоящее пособие содержит учебные материалы, обучающие и контролирующие задания для внеаудиторной самостоятельной подготовки по разделу «Общие вопросы клинической фармакологии». Освещены основные вопросы фармаконадзора, лекарственных взаимодействий, правила доклинических и клинических исследований лекарственных средств, формулярная система..

Рецензенты:

И.Г. Джиев – д.м.н., профессор, профессор кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России

М.А. Уметов – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО КБГУ им. Х.М. Бербекова

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОГО КОМБИНИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.

ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ

Ознакомиться с основными понятиями клинической фармакологии, как науки, сформировать у обучающегося представление о значении данного предмета для профессиональной деятельности врача. Изучить вопросы рационального комбинирования лекарственных средств.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Клиническая фармакология: определение понятия. История клинической фармакологии как науки. Основные достижения отечественной клинической фармакологии.
2. Правовые основы обращения лекарственных средств в Российской Федерации. Основные документы, регламентирующие применение лекарственных средств в клинической практике.
3. Принципы профилактики, диагностики и лечения НПР. Фармаконадзор.
4. Основные принципы рационального комбинирования лекарственных средств. Виды комбинаций лекарственных средств. Механизмы лекарственных взаимодействий. Факторы риска взаимодействий лекарственных средств.
5. Взаимодействие лекарственных средств с пищей – клиническое значение.

В Российской Федерации правовой основой обращения ЛС является Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств" от 12.04.2010 N 61-ФЗ. Официальными источниками информации о ЛС являются инструкции по медицинскому применению (листок-вкладыш для потребителей ЛС и инструкция по применению ЛС для специалистов) и официальные справочники. Инструкции по зарегистрированным в РФ ЛС собраны в Государственном реестре ЛС.

Фармакотерапия в клинической практике регламентируется стандартами медицинской помощи и национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению заболеваний.

Комбинированное применение и взаимодействие лекарственных средств

Комбинированное применение лекарственных средств – одновременное введение в организм нескольких лекарственных средств или применение их друг за другом через короткие промежутки времени.

Целью комбинированного применения лекарственных средств является повышение эффективности и/или безопасности лечения.

При комбинированной терапии между лекарственными средствами могут возникать взаимодействия, изменяющие конечный фармакологический эффект. Комбинации лекарственных средств могут *быть рациональными, нерациональными и потенциально опасными*. В результате рациональных комбинаций повышается эффективность (комбинация сальбутамола с эуфиллином приводит к усилению бронхолитического эффекта) или безопасность лекарственной терапии (комбинация ацетилсалициловой кислоты и мизопростола снижает риск возникновения язвы желудка). В результате нерациональных комбинаций снижается эффективность и/или повышается частота развития побочных эффектов, часто опасных для жизни. Комбинации, приводящие к повышению риска развития неблагоприятных побочных реакций, называют *потенциально опасными*.

Лекарственное взаимодействие – качественное и количественное изменение эффекта одного лекарственного средства под влиянием другого.

Виды лекарственного взаимодействия:

- Фармацевтическое
- Фармакокинетическое
- Фармакодинамическое

Фармацевтическое взаимодействие возникает до введения лекарственного средства в организм, т.е. на этапах изготовления, хранения или введения препаратов в одном шприце или в одной инфузионной системе.

В результате происходит образование неактивных, нестабильных или токсичных соединений, ухудшение растворимости лекарственных средств, коагуляция коллоидных систем, расслоение эмульсий, отсыревание и расплавление порошков и др. Образуется осадок, изменяются цвет, запах и консистенция лекарства (табл. 6.1).

Таблица 6.1. Примеры фармацевтической несовместимости

Взаимодействующие лекарственные средства		Механизмы несовместимости
Цианокобаламин	Тиамин, рибофлавин, пиридоксин, кислоты никотиновая, фолиевая и аскорбиновая	Инактивация витаминов кобальтом, входящим в состав цианокобаламина
Гепарин	Гидрокортизон	Образование осадка в растворе для инъекций
Антибиотики группы пенициллина	Канамицин, гентамицин, линкомицин	Образование осадка в растворе для инъекций

Фармакокинетический вид взаимодействия возникает на этапах всасывания, распределения, метаболизма и выведения лекарственных средств. В результате фармакокинетического взаимодействия обычно

изменяется концентрация активной формы лекарственного вещества в крови и тканях, и, как следствие, конечный фармакологический эффект.

Фармакокинетическое взаимодействие на уровне всасывания

При одновременном нахождении нескольких лекарственных средств в просвете желудка и тонкого кишечника могут изменяться степень и скорость всасывания или оба показателя одновременно.

- Образование хелатных соединений
- Изменение рН желудочного содержимого
- Влияние на нормальную микрофлору кишечника
- Повреждение слизистой кишечника
- Изменение моторики ЖКТ
- Влияние на активность гликопротеина-Р

Фармакокинетическое взаимодействие лекарственных средств на уровне связи с белками плазмы крови имеет клиническое значение в случаях, когда лекарственное средство обладает следующими свойствами: а) малый объем распределения (менее 35 л); б) связь с белками плазмы крови более чем на 90%.

Фармакокинетическое взаимодействие ЛС в процессе биотрансформации

В организме большинство ЛС подвергается неспецифическому окислению в основном ферментами системы Р-450. На функциональное состояние данной системы оказывают влияние следующие факторы:

- пол, возраст;
- состояние окружающей среды;
- качественный и количественный состав пищи;
- курение табака, применение алкоголя;
- применение лекарственных средств – ингибиторов или индукторов цитохрома Р450.

Фармакокинетическое взаимодействие на уровне выведения

Почки являются наиболее важным органом, участвующим в выведении лекарственных средств. Поэтому для экскреции многих лекарственных средств важную роль играет рН мочи. Уровень рН определяет степень реабсорбции слабых кислот и оснований в почечных канальцах. При низких значениях рН (в кислой среде) увеличивается выведение слабощелочных веществ, поэтому их действие ослабляется и укорачивается. При значениях рН мочи, соответствующих щелочной среде, ускоряется выведение слабых кислот и их эффекты снижаются. Таким образом, вещества, изменяющие рН мочи, могут влиять на скорость выведения из организма слабокислых и слабощелочных лекарственных средств. Некоторые вещества, такие как натрия гидрокарбонат и аммония хлорид, применяют для ускорения выведения из организма слабых кислот и слабых оснований соответственно (табл. 6.2).

Таблица 6.2. Лекарственные средства, канальцевая реабсорбция которых угнетается при изменениях рН мочи

Снижение рН	Повышение рН
Имипрамин Кодеин Морфин Новокаин Хинин Хлорохин Цефалоридин	Аминокислоты Барбитураты Нилидиксовая кислота Нитрофурантоин Салицилаты Сульфаниламиды Фенилбутазон

Фармакодинамическое взаимодействие определяется как способность лекарственных средств взаимодействовать на уровне механизма действия и фармакологических эффектов. Выделяют два основных вида фармакодинамического взаимодействия – синергизм и антагонизм.

Синергизм — однонаправленное действие двух или нескольких лекарственных средств, при котором развивается фармакологический эффект более выраженный, чем у каждого вещества в отдельности.

Виды синергизма:

- сенситизирующее действие
- аддитивное действие
- суммация
- потенцирование.

Сенситизирующее действие – взаимодействие двух лекарственных средств, при котором одно из средств повышает чувствительность организма к действию другого и усиливает его эффект (витамин С + препараты железа = увеличение концентрации железа в крови).

Аддитивное действие – взаимодействие двух лекарственных средств, при котором эффект совместного действия препаратов ниже, чем сумма индивидуальных эффектов каждого лекарственного средства, но выше, чем действие каждого из них в отдельности

Суммирование – взаимодействие лекарственных средств, при котором выраженность эффекта комбинированного применения препаратов равна сумме эффектов отдельных препаратов.

Потенцирование - взаимодействие двух лекарственных средств, при котором эффект действия двух веществ больше суммы эффектов каждого из веществ (действие препаратов А + В > действия препарата А + действия препарата В).

Антагонизм - уменьшение или полное устранение фармакологического эффекта одного лекарственного средства другим при их совместном применении. Явление антагонизма используют при лечении отравлений и для устранения нежелательных реакций на ЛС.

Виды антагонизма:

- физический
- химический
- физиологический

- рецепторный

Физический антагонизм определяется физическими свойствами препаратов и возникает в результате физического их взаимодействия: адсорбции одного лекарственного средства на поверхности другого, в результате чего образуются неактивные или плохо всасывающиеся комплексы.

Химический антагонизм возникает в результате химической реакции между веществами, в результате которой образуются неактивные соединения или комплексы. Антагонисты, действующие подобным образом, получили название антидоты. Например, применение унитиола при передозировке или отравлении сердечными гликозидами.

Физиологический или функциональный антагонизм развивается при введении двух препаратов вызывающих разнонаправленное действие на один и тот же вид физиологических эффектов.

Рецепторный антагонизм связан с взаимодействием различных лекарственных средств на один и тот же рецептор. При этом препараты оказывают разнонаправленные эффекты.

Рецепторный антагонизм бывает двух видов:

- конкурентный – связывание антагониста с активным центром и конечный эффект зависит от дозы агониста и антагониста;
- неконкурентный – связывание антагониста с определенным участком рецептора, но не с активным центром и конечный эффект зависит только от концентрации антагониста.

Фармакодинамическое взаимодействие может быть *прямым*, когда оба лекарственных средства действуют на один и тот же биосубстрат и *косвенным*, реализуемым с включением разных биосубстратов. Осуществляется на уровне эффекторных клеток, органов и функциональных систем.

ЭТАПЫ АПРОБАЦИИ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. ОСНОВНЫЕ КОНЦЕПЦИИ ГСР. СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛС. ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ПРАВИЛА ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛС.

ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ

Ознакомиться с основными этапами апробации новых лекарственных средств и правилами проведения клинических исследований лекарственных средств.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Этапы апробации новых лекарственных средств.
2. Качественная клиническая практика (GCP).
3. Этические нормы при проведении клинических исследований ЛС.
4. Фазы клинических исследований ЛС.
5. Основные правила проведения клинических исследований ЛС.

Основные положения:

- безопасность пациентов
- права пациентов
- достоверность полученных данных

Ст.1 Дополнительного протокола к Конвенции о правах человека и биомедицине, касающегося биомедицинских исследований: «...главная цель этического регулирования биомедицинских исследований (включая клинические испытания лекарственных препаратов) – защита достоинства и индивидуальности каждого человека, соблюдение целостности и прочих прав и основных свобод в отношении любых исследований, включающих вмешательство в человеческий организм в области биомедицины».

Качественная клиническая практика, включает основные принципы и требования к организации исследований с участием человека, гарантирующие надежность и достоверность полученных данных и обеспечивающие защиту прав человека.

Хельсинкская декларация Всемирной Медицинской Ассоциации 1964 года (дополнена ВМА в 1975,1983, 1989 и 2000 годах)

Конституция Российской Федерации

Федеральный закон РФ «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан»

Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств»;

Национальный стандарт Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р52379-2005)

Приказ от 19 июня 2003 г. N 266 «Об утверждении правил клинической практики в Российской Федерации»;

Приказ Минздравсоцразвития России №774н от 31 августа 2010г. «О Совете по этике».

Соблюдение этических норм на всех этапах исследований – наиболее сложная проблема испытания новых лекарственных средств, методов лечения, диагностики и профилактики.

Уважение к личности испытуемого.

Жестокое или негуманное отношение к участникам исследований никогда не может быть нравственно оправданным. Пациенты должны быть полностью проинформированы обо всех возможных рисках и преимуществах участия в исследовании. Испытуемые должны дать добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Должна быть соблюдена конфиденциальность участия пациента в исследовании.

Принцип полезности

Необходимость проведения исследования должна быть достаточно обоснована. Необходимость привлечения уязвимых групп населения должна быть доказана. Ожидаемая польза должна превалировать над возможным риском.

Принцип справедливости.

Особо уязвимые группы пациентов: беременные женщины, дети, здоровые добровольцы, военнослужащие и работники правоохранительных органов, лица, отбывающие наказание в местах лишения свободы, лица с нарушениями психики и органов чувств, лица старческого возраста, лица, находящиеся в критическом состоянии, смертельно больные пациенты.

Комитет (совет) по этике - независимый орган, обеспечивающий действенное участие общественности в защите прав и здоровья испытуемых при проведении исследований лекарственных средств, а также методов диагностики и лечения.

Задачи Комитета по этике:

Проведение независимой экспертизы документов исследования.

Независимая и объективная оценка безопасности и соблюдения прав человека по отношению к испытуемым

Оценка соответствия программы проведения исследования, квалификации исследователей, технического оснащения исследовательского центра правилам GCP.

Мониторинг соблюдения этических норм при проведении исследований.

Полномочия Комитета по этике:

Осуществлять этическую экспертизу представленных документов исследования.

На основании экспертного заключения путем голосования принимать решения: одобрить, не одобрить или отозвать ранее данное одобрение.

Осуществлять последующее наблюдение за ходом исследования посредством изучения регулярных отчетов и/или визитов представителей КЭ в исследовательский центр.

ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. Харкевич Д.А. Фармакология. Учебник.- 8-е изд., перераб., доп и испр.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.- 736 с.
2. Кукес В.Г., Стародубцев А.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.- 640 с.

Дополнительная

1. Аляутдин Р.Н. и соавт. Руководство к лабораторным занятиям по фармакологии. Учеб. Пособие для вузов.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.- 400 с.
2. Петров В.И., Балабаньян В.Ю. Фармакология. Рабочая тетрадь. Пособие для подготовки к занятиям / Под ред. Р.Н. Аляутдина.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.- 264 с.
3. Сычев Д.А., Долженкова Л.С., Прозорова В.К. Клиническая фармакология. Практикум: учебное пособие // под ред. В.Г. Кукеса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.- 224 с.
4. Харкевич Д.А. Фармакология. Учебник.- 10-е изд., перераб., доп и испр.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.- 752 с.
5. Харкевич Д.А. и соавт. Руководство к лабораторным занятиям по фармакологии: Учебное пособие / Под ред. Д.А. Харкевича, 5-е изд., испр. и доп.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.- 488 с.