

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**



**С.В. Поветкин, О.В. Левашова, Ю.В. Лунева, А.А. Корнилов,
Е.Г. Ключева, И.Л. Польшакова**

**ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА.
ОБЩИЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ
И ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ**

Учебное пособие



Курск – 2020

УДК 615.2:616.1/9
ББК 53.52
В92

Печатается по решению
редакционно-издательского
совета ФГБОУ ВО КГМУ
Минздрава России

Поветкин С.В., Левашова О.В., Лунева Ю.В., Корнилов А.А., Ключева Е.Г., Польшакова И.Л. Доказательная медицина. Общие вопросы клинической фармакологии и персонализированной фармакотерапии. Учебное пособие. – Курск: КГМУ, 2020. – 76 с.

Рецензенты:

заведующий кафедрой фармакологии Курского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор Г.С. Маль;
профессор кафедры внутренних болезней № 2 Курского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор И.А. Сараев.

Настоящее учебное пособие адресовано студентам медицинских и фармацевтических высших и средних учебных заведений, клиническим ординаторам, врачам, провизорам.

Издание учебного пособия преследует цель обеспечить обучающихся и специалистов базовой информацией, касающейся вопросов доказательной медицины, проведения клинических исследований, общих принципов клинической фармакологии и персонализированной фармакотерапии.

Издание осуществлено по решению Центрального методического совета Курского государственного медицинского университета.

ISBN

ББК 53.52

© Поветкин С.В., Левашова О.В., Лунева Ю.В., Корнилов А.А.,
Ключева Е.Г., Польшакова И.Л., 2020
© ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
Содержание	3
Список сокращений	4
Доказательная медицина	5
Общие положения	5
Фазы клинических исследований	11
Классификация клинических исследований	15
Способы контроля погрешности	23
Критерии оценки эффективности вмешательства	26
Этические аспекты клинических исследований	28
Формулярная система лечения заболеваний	33
Фармакоэпидемиология	38
Фармакоэкономика	43
Основы клинической фармакологии	52
Характеристика этапов фармакокинетики	53
Фармакодинамика	59
Фармакотерапия	60
Взаимодействие лекарственных средств	62
Нежелательные реакции лекарственных средств	63
Возрастные аспекты клинической фармакологии	66
Фармакогенетика	70
Литература	74

Список сокращений

КИ – клинические исследования

КФ – клиническая фармакология

ЛС – лекарственное средство

МО – медицинская организация

РКИ – рандомизированные клинические исследования

ФД – фармакодинамика

ФК – фармакокинетика

ФТ – фармакотерапия

ФТК – Форумно-терапевтический комитет

ФЭ – фармакоэпидемиология

GCP – надлежащая (качественная) клиническая практика

GMP – надлежащая (качественная) производственная практика

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Общие положения

Стремительный рост количества оригинальных препаратов и их многочисленных аналогов, производимых фармацевтическими компаниями под различными торговыми названиями, является характерной особенностью современного фармацевтического рынка многих стран.

В сложившихся условиях здравоохранения особое значение приобретает необходимость формирования рациональной тактики лекарственного лечения заболеваний. Общим направлением развития современной клинической медицины в развитых странах является тенденция к стандартизации фармакологического лечения заболеваний, конечной целью которого является выздоровление больного человека в оптимальные сроки.

В связи с вышеизложенным, внимание клиницистов и руководителей здравоохранения все больше привлекает фармакотерапия, основанная на доказательствах. Огромный поток фармакологической информации должен подвергаться критической оценке. Практический врач в своей повседневной практике обязан пользоваться проверенными сведениями, нашедшими достоверное подтверждение на практике.

Доказательная медицина представляет собой продуманное, строгое и последовательное применение достоверной научной информации в процессе принятия клинических решений у конкретных больных.

Понятие “evidence-based medicine”, или «медицины, основанной на доказательствах» («доказательной медицины») было предложено канадскими учеными в Торонто в 1990 году.

На современном этапе развития науки и медицины наиболее надежным доказательством эффективности и безопасности ЛС являются результаты рандомизированных клинических (контролируемых) исследований (РКИ), систематические обзоры и метаанализы (англ. meta-analysis).

Клиническое исследование (испытание) (КИ) – оценка терапевтической или профилактической эффективности и переносимости нового ЛС,

установление наиболее рациональных доз и схем его применения, а также сравнительная характеристика с уже существующими препаратами.

Систематический обзор – исследование, в ходе которого проводится критический анализ и оценка результатов других исследований для того, чтобы ответить на заранее сформулированный ясный клинический вопрос при помощи методов, позволяющих свести к минимуму возможность появления систематической ошибки.

Международной некоммерческой организацией, представляющей практикующим врачам помощь в принятии основанных на достоверной информации клинических решений путем разработки высококачественных систематических обзоров, является Кокрановское сотрудничество, формирующее Кокрановскую библиотеку, содержащую крупнейшую базу данных систематических обзоров.

Метаанализ – обзор, в котором при помощи количественного метода оценки обобщены данные нескольких исследований, а итоговый результат представлен в виде одного средневзвешенного показателя (количественный систематический обзор).

Получить представление о значимости изучаемого метода лечения для клинической практики помогают расчетные параметры:

- **«отношение шансов (ОШ)** – вероятность того, что событие произойдет, в сравнении с вероятностью того, что оно не произойдет. Чем ближе значение ОШ к 1, тем меньше различий в эффективности (безопасности) сравниваемых вмешательств.

- **относительный риск (ОР)** – это отношение частоты развития определенного исхода в группах сравнения. При $ОР > 1$ частота развития изучаемого исхода выше в основной группе, чем в контрольной. При $ОР < 1$ – ниже. При низкой частоте развития исхода этот показатель близок к отношению шансов».

Значимость оценок эффективности и безопасности ЛС зависит от типа проведенных исследований и последовательно снижается в ряду:

- доказательства, полученные при проведении систематического обзора, метаанализа;
- доказательства, полученные в проспективных многоцентровых крупномасштабных двойных слепых контролируемых рандомизированных исследованиях;
- данные одного крупного или небольших (по количеству центров и пациентов) рандомизированных исследований;
- доказательства, полученные в больших проспективных, сравнительных, но не рандомизированных исследованиях;
- доказательства, полученные в ретроспективных сравнительных исследованиях на большой группе;
- доказательства, полученные в несравнительных исследованиях или исследованиях на ограниченном числе больных;
- доказательства, полученные на отдельных больных;
- формализованное мнение экспертов.

В соответствии со значимостью проведенных исследований выделяют три уровня доказательств (табл. 1), которыми оперируют при принятии решений о целесообразности использования того или иного метода лечения.

В свою очередь, характер полученных в рандомизированных клинических исследованиях данных позволяет выделить три класса рекомендаций (табл. 2), касающихся рациональности использования изученных лечебных технологий.

Практическая значимость и применимость указанных классов рекомендаций представлена в таблице 3.

Уровни доказанности клинических исследований

Уровень	Основание
A	Данные многоцентровых, крупномасштабных, проспективных, рандомизированных исследований или метаанализа рандомизированных исследований.
B	Данные небольших (по количеству центров и пациентов) рандомизированных исследований или контролируемых нерандомизированных исследований.
C	Данные описательных исследований: «случай – контроль», одномоментные, сравнительные. Соглашение экспертов или исследования отдельных случаев.

Классы, определяющие абсолютные и относительные показания и противопоказания для диагностических процедур и тактики медикаментозной терапии

Класс	Показатель
I	Высокий уровень доказанности и/или общее соглашение о выгоде, пользе и эффективности процедуры и способа лечения.
II	Способы диагностики или лечения, о пользе/эффективности которых имеются противоречивые данные клинических исследований и/или расхождения экспертного мнения.
II a	Отчетливое преобладание данных о пользе и эффективности.
II b	Менее очевидное преобладание данных о пользе и эффективности.
III	Способы диагностики или лечения, в отношении которых существуют доказательные данные и/или общее соглашение о неэффективности/нецелесообразности и/или вреде применения.

Практическая применимость классов рекомендаций

<p>КЛАСС I</p> <p><i>Польза >> Риск</i></p> <p>Процедура или лечение ДОЛЖНО БЫТЬ выполнено/назначено</p>	<p>КЛАСС IIa</p> <p><i>Польза >> Риск</i></p> <p>Необходимы дополнительные исследования с более конкретными задачами</p> <p>Выполнение/назначение процедуры или лечения</p> <p>ОБОСНОВАНО</p>	<p>КЛАСС IIb</p> <p><i>Польза ≥ Риск</i></p> <p>Необходимы дополнительные исследования с более широкими задачами; могут быть полезными дополнительные данные регистров</p> <p>Выполнение/назначение процедуры МОЖЕТ БЫТЬ РАССМОТРЕНО</p>	<p>КЛАСС III</p> <p><i>Риск ≥ Польза</i></p> <p>Процедура или лечение НЕ ДОЛЖНЫ выполняться или назначаться, ПОСКОЛЬКУ ОНИ НЕ ПРИНОСЯТ ПОЛЬЗЫ И МОГУТ БЫТЬ ВРЕДНЫ</p>
--	---	--	---

В приказе Минздрава РФ от 28 февраля 2019 г. № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» используются следующие оценочные шкалы:

- «шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств).

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

- шкала оценки **уровней убедительности рекомендаций (УУР)** для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств).

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)»
---	--

Общепринятым во всем мире является выполнение требований качественной клинической практики (GCP) при проведении любых клинических испытаний лекарственных средств.

Качественная клиническая практика является компонентом комплекса стандартов GxP:

- GLP – правила надлежащей (качественной) лабораторной практики
- GCP – правила надлежащей (качественной) клинической практики
- GMP – правила надлежащей (качественной) производственной практики
- GDP – правила надлежащей (качественной) дистрибьюторской практики
- GPP – правила надлежащей (качественной) аптечной практики

Фазы клинических исследований

В процессе клинических исследований новых лекарственных средств выделяют 4 взаимосвязанные фазы.

Фаза I – клинико-фармакологические исследования

Фаза I служит для изучения фармакологических свойств и подтверждения безопасности нового ЛС у здоровых добровольцев. Ее задача – оценить переносимость исследуемого препарата, установить наличие у него терапевтического действия и создать рациональную основу для выбора доз и схем применения. Исследования проводят на ограниченном числе добровольцев (5-10 человек).

Фаза II – пилотные и контролируемые исследования

Цель фазы II – показать эффективность и безопасность ЛС на определенном контингенте больных, включающем 100-200 человек, и установить оптимальные режимы дозирования.

Фаза II включает два вида клинических исследований:

- пилотные исследования (фаза II а);
- контролируемые исследования (фаза II в).

Пилотные исследования проводятся с целью поиска дополнительных фармакологических свойств ЛС у больных. В ходе этих исследований выявляется необходимость дальнейших контролируемых исследований в этом направлении.

Контролируемые исследования. Они предусматривают наличие контроля или контрольной группы (контроль исходного состояния, плацебо-контроль, активный контроль), что позволяет избежать погрешностей, связанных с влиянием различных зависимых или независимых факторов на результаты лечения. Основная и контрольная группы не должны различаться по полу, возрасту, тяжести заболевания и другим факторам, что достигается с помощью метода рандомизации.

Контролируемые исследования часто носят сравнительный характер: сравнение эффективности и переносимости с другими препаратами, сравнение эффективности разных доз ЛС, сравнение переносимости и качества жизни и др. В качестве препарата сравнения может использоваться плацебо или другое ЛС, а также разные дозы одного препарата.

Используются четыре типа контроля:

- контроль исходного состояния;
- плацебо-контроль;
- активный контроль;
- контроль по архивной статистике.

Контроль исходного состояния

Контроль исходного состояния (baseline control) в той или иной форме используется при проведении всех клинических исследований. Клинические измерения (измерения исходного состояния) производятся у каждого испытуемого до проведения лечения с целью получения исходных данных, которые затем будут сравниваться с результатами после окончания лечения. Оценка исходного состояния может осуществляться либо с учетом безлекарственного пе-

риода лечения, либо, что предпочтительнее, с учетом периода лечения плацебо перед проведением рандомизации.

Плацебо-контроль

Способ плацебо-контроля (placebo control), известный как технология «негативного контроля» (negative control), заключается в назначении испытуемому плацебо-неактивного вещества, которое невозможно отличить от экспериментального ЛС ни по каким признакам (по внешнему виду, вкусу, запаху).

Активный контроль

В активный (позитивный) контроль [active (positive) control] включается лечение с применением лекарственного средства, которое является эффективным относительно исследуемого показания (ЛС активного контроля). Как и в случае применения плацебо, ЛС активного контроля не отличается от изучаемого препарата.

Контроль по архивной статистике

Контроль по архивной статистике, или исторический контроль (historical control), позволяет сравнить экспериментальный курс лечения с существующими данными об исходах конкретного заболевания.

При многолетних наблюдениях способ контроля по архивной статистике используется в том случае, когда не существует другого эффективного метода лечения известной патологии или редкого заболевания.

Фаза III – расширенные клинические исследования

Главная цель расширенных клинических исследований – получить дополнительную информацию об эффективности и безопасности новых ЛС у больных в условиях, максимально приближенных к клинической практике. В ходе этих исследований изучаются особенности действия препарата у больных с сопутствующими заболеваниями, нарушениями кровообращения, функции печени и почек, оцениваются терапевтические преимущества, влияние на качество жизни, выявляются относительно редко встречающиеся побочные реакции и осо-

бенности взаимодействия нового препарата с другими ЛС, а также изучаются фармакоэкономические аспекты.

Фаза III клинических исследований завершается представлением препарата на регистрацию, в связи с чем она делится на две фазы:

- **фаза III а** охватывает период до представления заявки на регистрацию;
- **фаза III в** – период с момента подачи заявки на регистрацию и до окончательной регистрации препарата.

Фаза IV – пострегистрационные исследования

После разрешения применения нового препарата в медицинской практике и его внедрения возможно проведение фазы IV – клинических исследований, целью которых является изучение возможностей для расширения показаний к применению ЛС, усовершенствование режимов назначения и схем лечения, а также длительное наблюдение (в течение многих лет).

Особое внимание обращается на сбор и анализ информации о побочных действиях изучаемых ЛС. Еще более важным представляется изучение отдаленной эффективности препаратов на выживаемость, которое проводится у многих сотен и тысяч больных.

Контролируемые исследования фазы IV могут включать разное число больных (от нескольких десятков до тысяч) и быть:

- ретроспективными,
- проспективными.

Ретроспективные исследования проводятся на основе прошлого опыта применения разных ЛС или видов терапии по данным историй болезни.

Проспективные исследования планируются на перспективу (до начала набора больных) и проводятся по общему протоколу в сбалансированных группах больных, что значительно повышает надежность полученных результатов.

Классификация клинических исследований

Все клинические исследования делятся на две основные группы:

I. Обсервационные – исследования без преднамеренного вмешательства

1. Описательные – без контрольной группы сравнения

– Описание случаев – это описание одного или нескольких (менее 10) случаев из клинической практики, которые, по мнению исследователя, должны быть представлены вниманию коллег.

– Описание серий случаев – это описание нескольких (10 и более) случаев одной патологии, которые, в силу своей схожести, могут быть сгруппированы.

– Одномоментные (поперечные) исследования – это проведение оценки распространенности определенных исходов, показателей, факторов риска в определенный момент или в течение короткого промежутка времени.



Рис. 1. Дизайн одномоментного (поперечного) исследования

2. Аналитические – с формированием контрольной группы

– Исследование «случай-контроль» – это исследование, структура которого предусматривает сравнение двух групп участников с развившимся и не развившимся клиническим исходом с целью выявления различий во влиянии определенных факторов (обычно факторов риска) на развитие этого исхода.

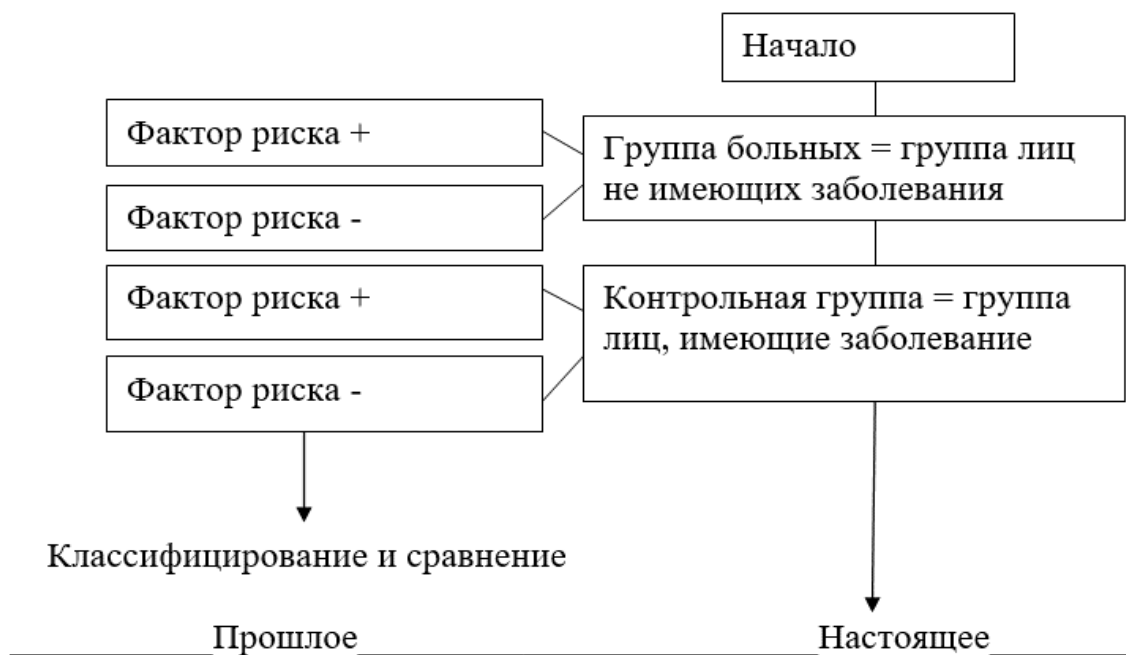


Рис. 2. Схематическое изображение исследования «случай-контроль»

– Когортное исследование – это исследование, структура которого позволяет проследить за группой (когортой) участников и выявить различия в частоте развития у них определенных клинических исходов.

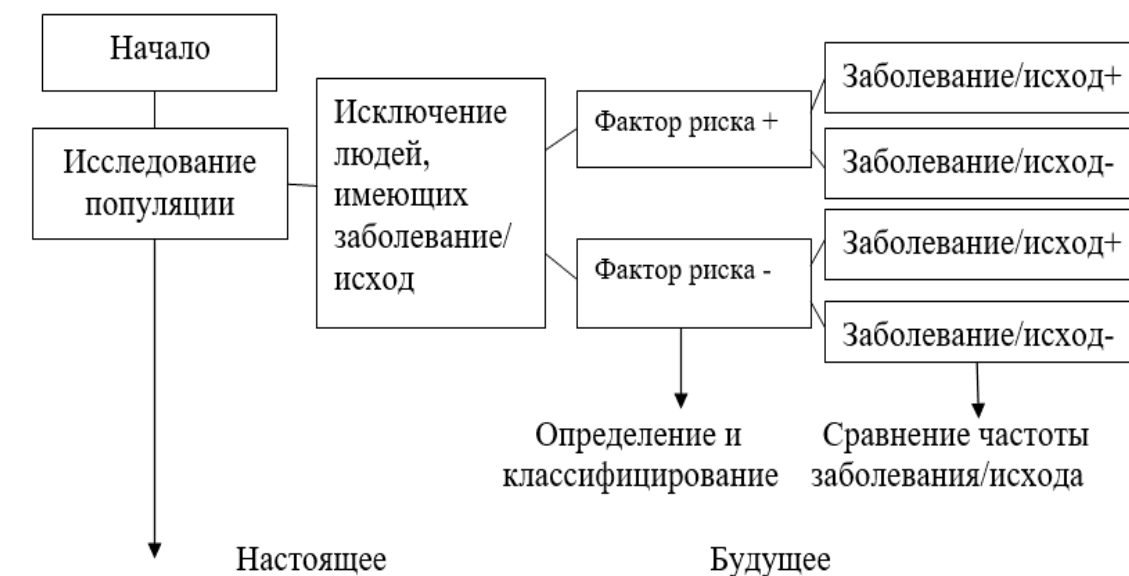


Рис. 3 Структура когортного исследования (проспективного)

Типы когортных исследований.

– Проспективное – группы пациентов сформированы в настоящее время и будут прослежены в будущем.

– Ретроспективное – группы пациентов формируются по данным статистики прошедших лет (в условиях неизвестности их исходов), прослеживается последующая судьба (также по данным статистики).

– Разнонаправленное – формирование групп осуществляется по данным медицинской документации, наблюдение же больных происходит в настоящем времени (обычно применяется при учете двух исходов).

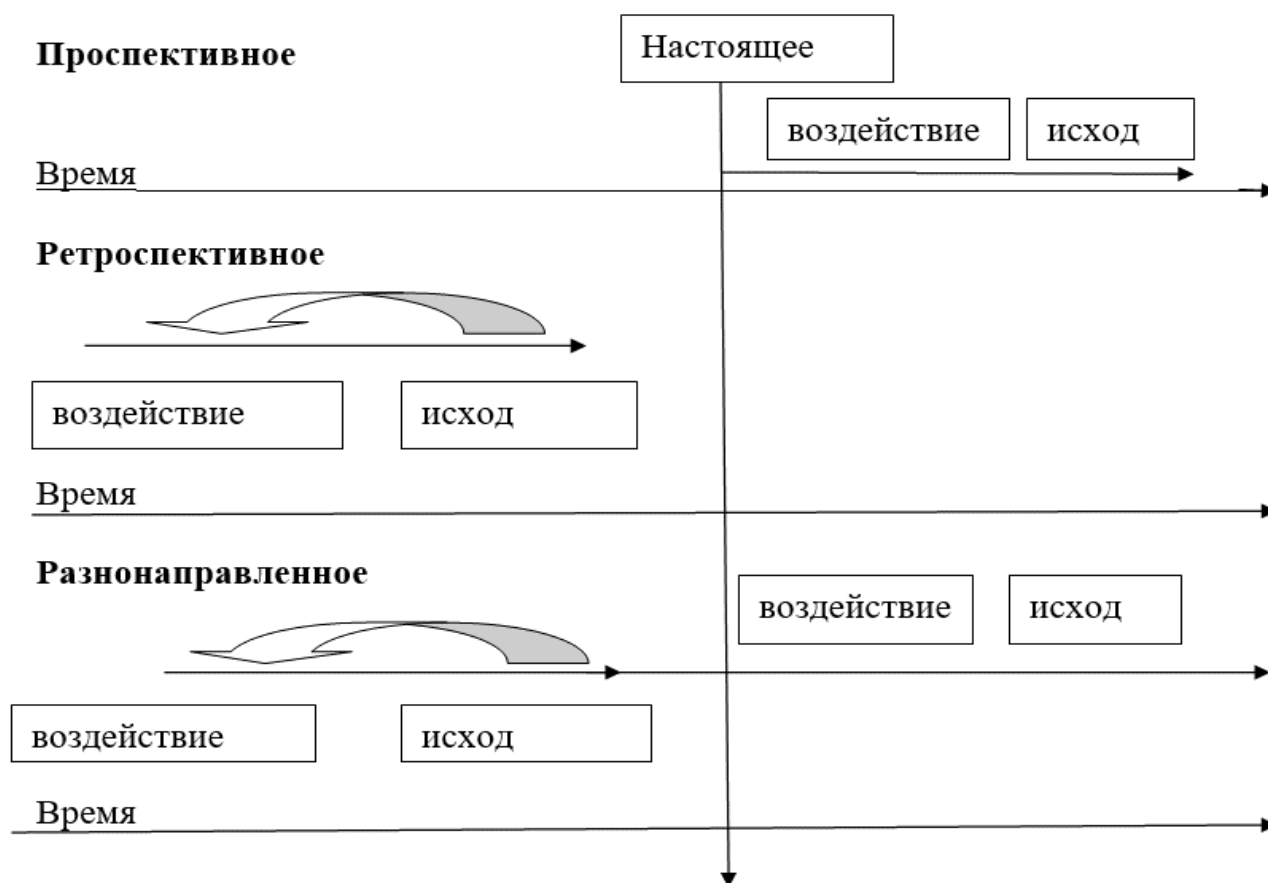


Рис. 4. Схематическое изображение типов когортных исследований

II. Экспериментальные – исследования, в котором изучаются влияния определенного вмешательства.

1. Рандомизированные – проводится технически правильная рандомизация.

Рандомизированное контролируемое исследование – дизайн исследования, в котором участников в случайном порядке (рандомизированно) распределяют, как минимум, на две группы – одну основную (где применяется изучаемое вмешательство) и контрольную (где применяется плацебо или другое вмешательство).

2. Нерандомизированные – рандомизация не проводится или некачественно организована.

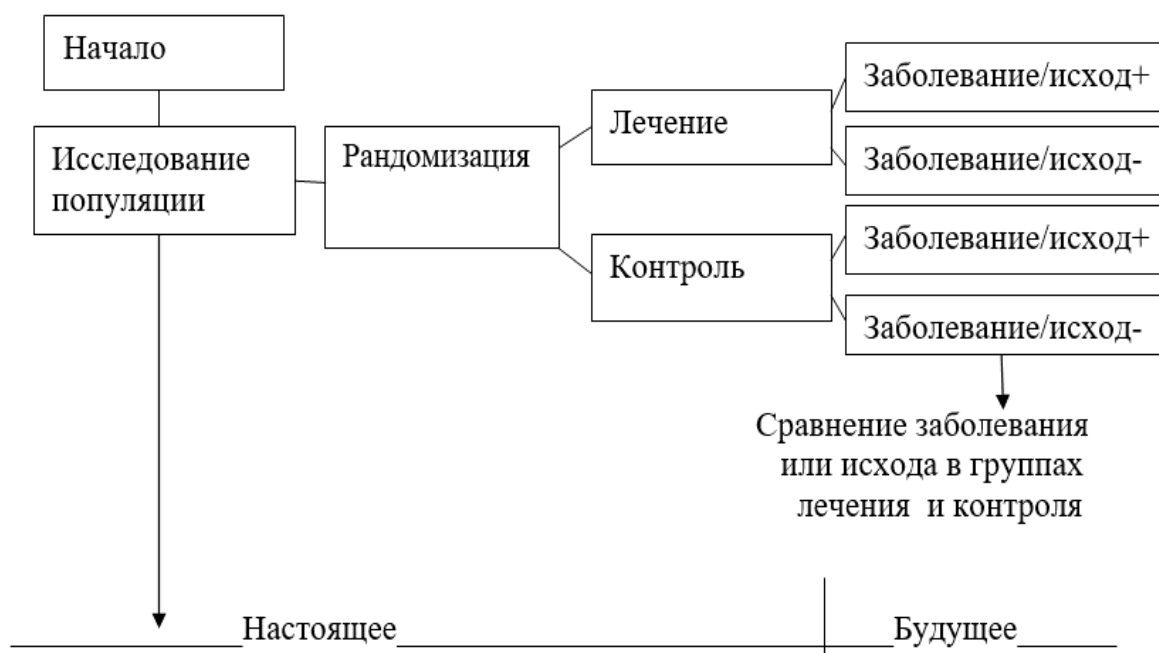


Рис. 5. Дизайн рандомизированного контролируемого исследования

Типовые модели клинических исследований

Выделяют следующие типовые модели клинических исследований:

- исследования в одной группе (single group study);
- исследования в параллельных группах (parallel group study);
- исследования в группах «перекрестной» модели (crossover group study).

Модель исследования в одной группе

При проведении исследования в одной группе все испытуемые получают одно и то же экспериментальное лечение. Вместо сравнения результатов в пределах одной группы с результатами контрольной группы эта модель исследования направлена на то, чтобы сравнить результаты лечения по каждому испытуемому с его исходным состоянием до лечения или, по возможности, с результатами контроля по архивной статистике. Таким образом, испытуемых не рандомизируют по группам лечения, и отсутствует необходимость «маскировки» ЛС.

Модель одной группы может быть использована в фазе I клинических исследований, в которой принимают участие здоровые добровольцы, но обычно

не используются в фазе III испытаний. Тем не менее такие модели полезны при проведении некоторых экспериментальных курсов лечения.

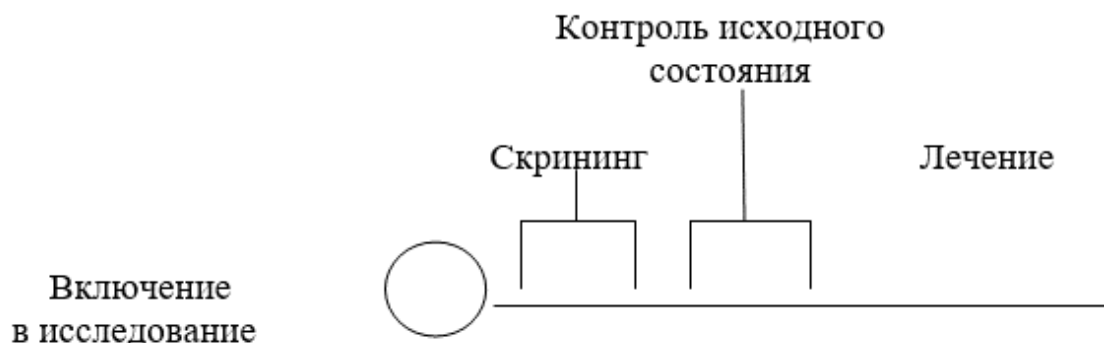


Рис. 6. Схема модели исследований в одной группе

Модель исследования в параллельных группах

При проведении исследований в параллельных группах испытуемые двух или более групп получают различные курсы лечения или различные дозы ЛС. Для достижения статистической достоверности испытуемые распределяются по группам методом случайной выборки.

Модели исследований в параллельных группах считаются оптимальными для определения эффектов лечения и формулирования выводов на основе полученных результатов. В большинстве случаев клинические исследования проводятся в параллельных группах. Контролирующие органы чаще всего отдают предпочтение этой модели исследования ЛС, которая в основном применяется в фазе III испытаний.

В определенных ситуациях клинического тестирования в параллельных группах могут быть использованы два варианта простых исследований:

- факториальные модели;
- неоднородные модели.

Модели реализуются в параллельных группах, и полученные данные обосновываются специфическими приемами сравнения.

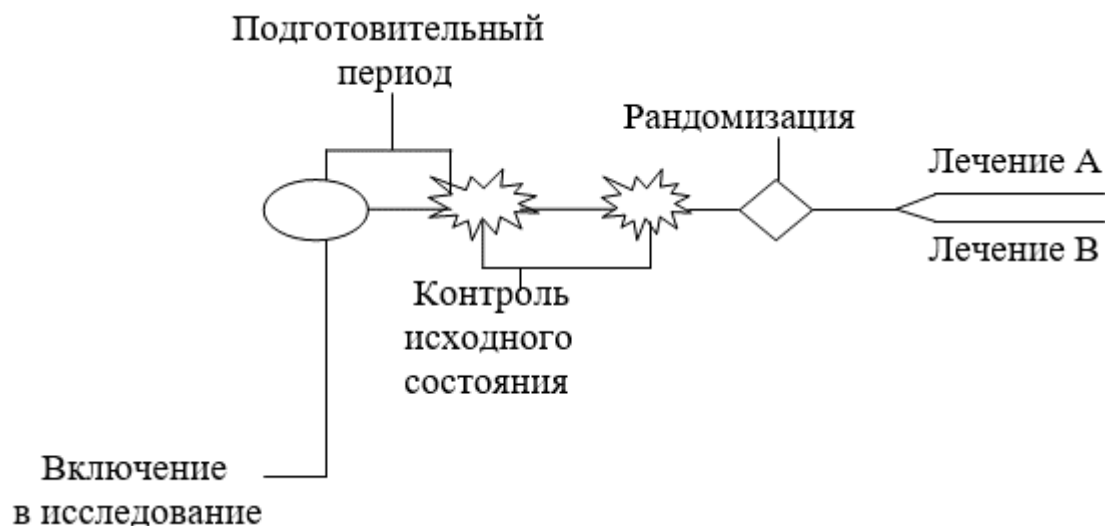


Рис. 7. Схема модели исследования в параллельных группах

Факториальная модель – это модель исследований, в которых принимают участие несколько параллельных групп. Исследования на этой модели полезны, когда предстоит изучить действие комбинации различных препаратов и разработать схемы лечения.

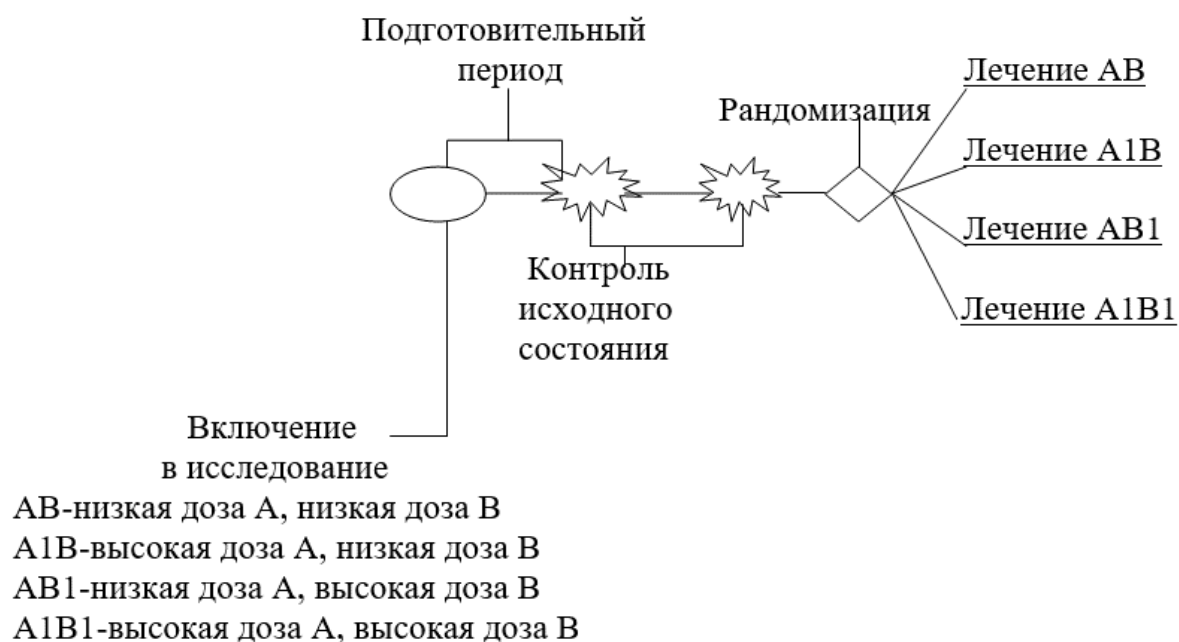


Рис. 8. Схема факториальной модели исследований

Неоднородная (прерываемая) модель «прекращения терапии» [withdrawal (discontinuation) design] – это вариант исследований в параллельных группах, где все испытуемые вначале получают изучаемое лече-

ние; затем для продолжения изучаемого лечения пациенты с соответствующими реакциями рандомизируются в группы с применением метода слепого исследования с двойным контролем или использованием плацебо. Данная модель обычно используется для оценки эффективности экспериментального лечения путем прекращения приема препарата сразу после появления реакции и регистрации рецидива или ремиссии.

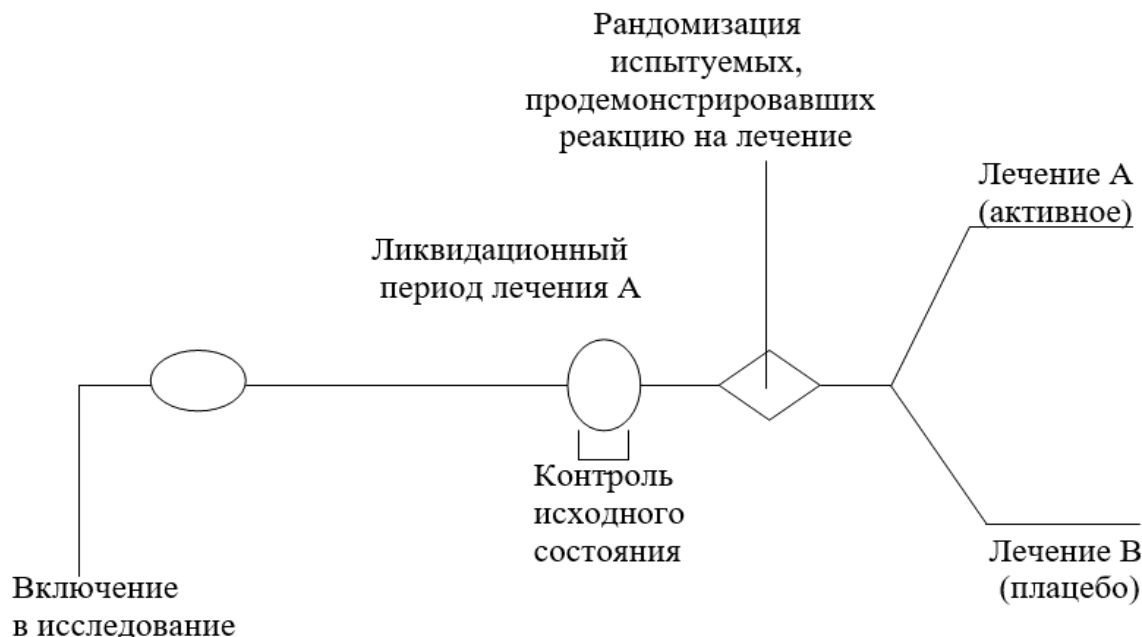


Рис. 9. Схема неоднородной модели исследований

Перекрестная модель

В отличие от исследований в параллельных группах, перекрестные модели позволяют оценить эффекты как изучаемых ЛС, так и сравнительных курсов лечения на одних и тех же испытуемых.

Испытуемых рандомизируют в группы, в которых проводят одинаковое курсовое лечение, но с различной последовательностью. Как правило, между курсами необходим ликвидационный период, чтобы пациенты вернулись к исходным показателям, а также чтобы исключить нежелательное влияние остаточных явлений предшествующего лечения на эффекты последующего. Ликвидационный период необязателен, если анализы индивидуальных реакций испытуемого ограничиваются их

сравнением в конце каждого курса, а период лечения длится достаточно долго.

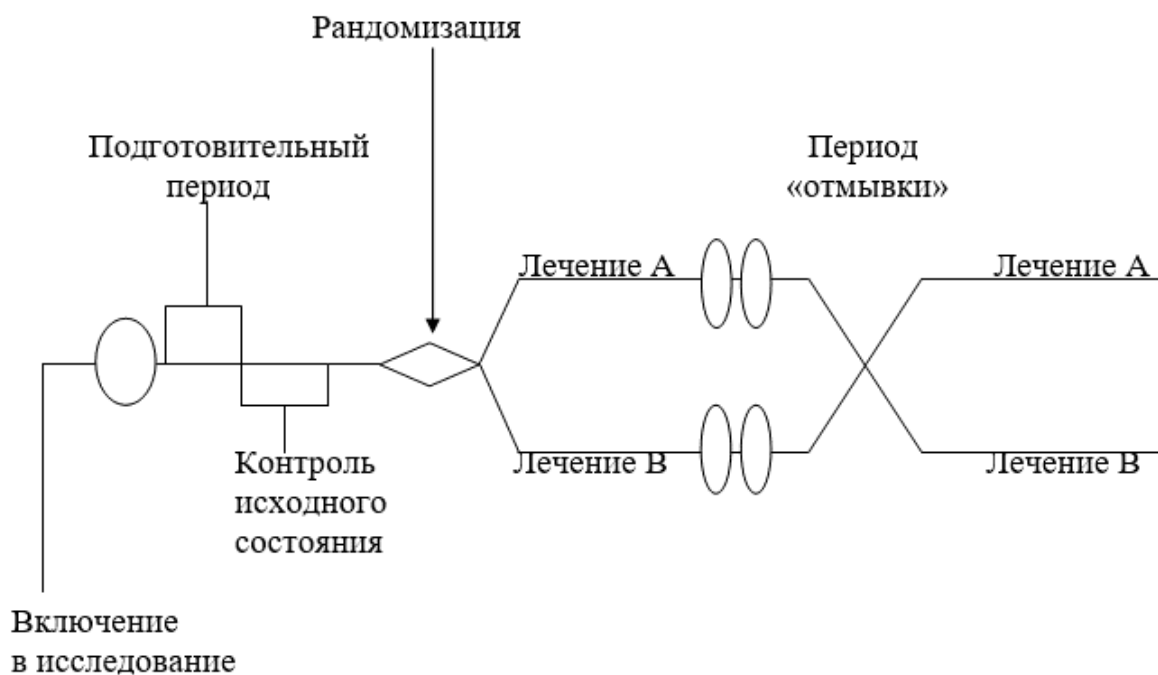


Рис. 10. Схема «перекрестной» модели исследований

В некоторых перекрестных моделях используют предварительное «перекрещивание», которое означает, что пациенты, исключенные из исследований на стадии лечения, могут быть переведены в группы альтернативного лечения раньше запланированных сроков.

Перекрестные модели обычно используют для изучения фармакокинетики и фармакодинамики, когда надо рассматривать изменчивость эффекта внутри популяции испытуемых. Кроме того, справедливо допущение, что эффекты первого курса не оказывают влияние на второй в фармакокинетических и фармакодинамических исследованиях, имеющих достаточный ликвидационный период.

Если имеется явная позитивная корреляция в группах пациентов при снятии характеристик ответных реакций, то перекрестные модели являются более экономичными по сравнению с моделями параллельных групп, поскольку в этом случае требуется меньшее количество испытуемых. При относительно постоянных клинических условиях перекрестная модель является эффективной и надежной. Поскольку все испытуемые получают изучаемое лекарствен-

ное средство, то «перекрестные» исследования также эффективны и для оценки безопасности.

Способы контроля погрешности

Погрешность – это воздействие любого фактора, который систематически приводит к неправильным заключениям в отношении эффектов применяемого лечения.

Наиболее распространенным источником погрешностей являются ожидания исследователей и испытуемых. Погрешность в результате неоправданных ожиданий пациента или исследователя, а также погрешность по другим причинам уменьшается при использовании стандартных способов контроля. Методики контроля включают использование:

- контрольных групп;
- метода слепого исследования;
- рандомизации (со стратификацией или без нее).

О применении контрольных групп указано выше.

Слепое исследование

Слепое исследование (blinding) предполагает, что испытуемый не имеет информации о методах лечения и таким образом исключает влияние на результаты лечения субъективных факторов. В отличие от слепого исследования, открытый метод подразумевает информирование пациента о характере назначенного лечения.

Исследование называется **простым слепым** (single-blind), когда только пациент не информирован в отношении назначенного лечения, а исследователь знает, какое лечение было назначено.

Если пациент и исследователь не знают какое лечение проводится, исследование называют **слепым с двойным контролем или двойным слепым** (double-blind). При проведении испытания с двойным контролем заказчик не раскрывает информацию о сущности лечения членам исследовательской и аналитической групп. Метод слепого исследования требует, чтобы все усло-

вия проведения испытаний были идентичны для всех испытуемых и все нюансы лечения были неразличимы.

Рандомизация

Технология рандомизации предполагает назначение испытуемых в группы методом случайной выборки и одинаковое распределение переменных, которые могут оказать влияние на исходы лечения в группах. Рандомизированные контролируемые исследования сходны с когортными исследованиями, за исключением наличия такого важного момента, как рандомизация в отношении проводимого воздействия.

Преимущества рандомизации:

Исключает систематические ошибки при назначении лечения, что является более важным преимуществом рандомизированных контролируемых исследований. Исключает систематическую ошибку, связанную с выбором лечения для пациента. Исключает систематическую ошибку, вследствие воздействия вмешивающихся факторов. Обеспечивает непредсказуемость порядка распределения участников в группы. Обеспечивает «ослепление» исследователей, участников и аналитиков, в том числе, и при назначении плацебо. Позволяет использовать теорию вероятностей для расчета правдоподобия того, что любые различия в исходах между группами обусловлены случайностью.

Методы рандомизации

- простая (неограниченная) рандомизация
- ограниченная рандомизация
- дизайн «подбрасывания монетки» со смещением
- дизайн «урна»
- стратифицированная рандомизация

Простая (неограниченная) рандомизация

Аналогична киданию кубика, подбрасыванию монеты или вытаскиванию карты из колоды. На практике используют список случайных чисел или специально разработанную компьютерную программу случайных чисел. Но при

небольшом размере выборки при данном методе может произойти нарушение баланса между группами. При выборке более 200 человек эта возможность сводится к минимуму.

Пример 1.

Следуя по таблице случайных чисел, всем нечетным номерам вы определяете вмешательство А, всем четным – Б.

Пример 2.

Номера 00-49 могут определять вмешательство А, а 50-99 – вмешательство Б.

Ограниченная рандомизация

Обеспечивает случайное распределение участников в равные группы в зависимости от общего количества включенных.

Достигается формированием блоков. Например, если блок равен 6, значит из каждых 6 участников, включенных подряд, 3-е будут распределены в группу вмешательства А, другие 3 – в группу вмешательства Б. Порядок же распределения участников по группам сохраняется случайным.

Рандомизация, при которой используются конверты, половина из которых приписывает вмешательство А, а другая – вмешательство Б, также является ограниченной.

Дизайн «смещенной монеты»

Производится простая рандомизация участников между группами с определенной вероятностью (например, в 2-е группы с вероятностью 0,5/0,5). Когда различие между группами достигает определенного предела, вероятность распределения в группы оставшихся участников меняют (например, на 0,6/0,4).

Дизайн рандомизации «урна»

Обозначается как UD (α , β), где α – число синих и зеленых шаров, изначально находящихся в урне, и β – число шаров, добавляемых в урну в процессе рандомизации.

Например, при рандомизации UD (2,1) в урне изначально содержится 2 синих шара и 2 зеленых шара – вероятность $0,5/0,5$ ($\alpha = 2$). Синий шар предписывает вмешательство А, зеленый – Б. Шары перемешиваются, один шар извлекается случайным образом, он определит группу вмешательства 1-го участника. Если из урны был извлечен синий шар, то к ее изначальному содержанию добавляется 1 зеленый шар (дополнительный) ($\beta = 1$). Следовательно, перед вторым изъятием в урне будут находиться 2 синих шара и 3 зеленых шара – вероятности $0,4/0,6$. Если опять будет извлечен синий шар, тогда перед третьим выбором в урне будут 2 синих и 4 зеленых шара – вероятности $0,33/0,67$. Этот процесс позволяет достигнуть баланса между формируемыми группами.

Стратификация (стратифицированная рандомизация)

Иногда формирование групп на основе метода случайной выборки стратифицируется. Стратификация обеспечивает распределение испытуемых по группам лечения с учетом факторов, существенно влияющих на исход, например, возраста, пола, стадии заболевания и др. Стратификация гарантирует равномерное распределение указанных факторов в группах лечения.

Критерии оценки эффективности вмешательства

Для оценки эффективности лекарственной терапии используется концепция конечных точек. **Первичные конечные точки** – основные показатели, связанные с возможностью удлинения жизни больного. В клинических исследованиях к ним относят такие показатели как общая смертность, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, в частности от инфаркта миокарда и мозгового инсульта. **Вторичные конечные точки** – отражают улучшение качества жизни либо вследствие снижения заболеваемости нелетальным инфарктом миокарда, либо из-за облегчения симптомов заболевания, например бронхиальной астмы (уменьшение частоты приступов). В некоторых клинических исследованиях могут оцениваться **третичные конечные точки** – показатели любых лабора-

торных исследований или физикальных данных, которые используются в качестве основы для клинического выражения конечной точки.

Чаще всего выделяют следующие группы критериев:

1. Окончательные, «жесткие», критерии

а) изменение показателей здоровья в группе, на которую направлено действие лекарственного средства или нелекарственной медицинской технологии (смертность, выживаемость, продолжительность жизни, инвалидизация, число сохраненных лет без инвалидности и т.п.);

б) изменение качества жизни, обусловленного здоровьем (например, число сохраненных лет качественной жизни (QALY).

2. Промежуточные, «суррогатные», критерии

а) прямые клинические эффекты (например, сдвиг физиологических и биохимических параметров, на изменение которых направлено действие лекарственного средства или нелекарственного метода лечения – снижение артериального давления, прирост гемоглобина, изменение симптомов заболевания; потеря или восстановление функций);

б) опосредованные клинические эффекты (снижение частоты осложнений, сокращение числа повторных госпитализаций и т.п.).

ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Научная ценность результатов, получаемых в ходе клинических исследований, не должна противопоставляться соблюдению этических норм, направленных на защиту каждого пациента, участвующего в исследовании. Этические стандарты, соответствующие современным требованиям к проведению клинических испытаний, являются результатом международных усилий по согласованию различных методов разработки ЛС и рационализации клинических исследований. Они затрагивают область защиты прав и безопасности испытуемых и должны применяться во всех исследованиях. Возможны лишь небольшие отклонения от этих норм, связанные с особенностями местного законодательства и их толкованием.

Международные научные и исследовательские сообщества совместно отказались от неэтичных и ненаучных методов ведения испытаний. Ряд документов содержит нормативы практики исследований, в которых принимают участие испытуемые, включая клинические испытания ЛС. В перечень этих документов входят:

- Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации врачей «Рекомендации для врачей, проводящих биомедицинские исследования на человеке» от 1964 г.;
- ICH GCP;
- Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes, 18.03.1986);
- Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств евразийского экономического союза. Версия 2.0 от 20.02.2015;
- Федеральный закон от 9.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»;
- Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»;
- Приказ Минздрава России от 01.04.2016 № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики»;

- Приказ Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики»;
- Приказ Минздравсоцразвития России № 750н от 26 августа 2010 г. «Об утверждении правил проведения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения и формы заключения комиссии экспертов»;
- Национальный стандарт РФ ГОСТ Р52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», утвержденный приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27.09.2005 № 23;
- Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания МЗ и СР РФ от 10.08.2004;
- Нормативными документами вышестоящих организаций.

Согласно вышеперечисленным документам при проведении клинических исследований необходимо выполнение ряда условий, которые играют важную роль в защите прав и обеспечении безопасности испытуемых:

- получение одобрения этического комитета (ЭК). Любое биомедицинское исследование с участием людей в качестве испытуемых может быть инициировано только после одобрения этим комитетом;
- получение информированного согласия. Пациенты могут включаться в научное исследование только после того, как они получили полную информацию о нем и дали осознанное и добровольное согласие на участие;
- должна обеспечиваться конфиденциальность информации, касающаяся состояния здоровья пациентов.

Принципы этической оценки клинических исследований

Основные принципы этической экспертизы, реализуемой этическим комитетом, научных исследований на людях включают в себя:

- оценку и минимизацию рисков;
- оценку ожидаемой пользы,
- анализ соотношения риска и пользы;
- рассмотрение информированного согласия и процесса его получения, подбора испытуемых и их стимулирования к участию в исследованиях.

Этический комитет – это независимый компетентный орган, рассматривающий каждое клиническое исследование. Цель работы этического комитета – обеспечение защиты прав и состояния здоровья субъектов, подвергающихся клиническим исследованиям (здоровых добровольцев и больных). Без разрешения этического комитета начинать клиническое исследование нельзя.

Основными задачами Совета по этике являются:

1) проведение этической экспертизы документов, связанных с проведением клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения;

2) выдача заключения об этической обоснованности возможности или невозможности проведения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения.

Для проведения этической экспертизы и получения разрешения на проведение КИ в МЗ РФ представляется комплект документов, основными компонентами которого являются:

1) протокол клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения;

2) брошюра исследователя;

3) информированное согласие пациента;

4) информация о выплатах и компенсациях пациентам (здоровым добровольцам, больным), привлеченным к проведению клинических исследований лекарственного препарата для медицинского применения, исследований биоэквивалентности и (или) терапевтической эквивалентности.

Результаты этической экспертизы оформляются заключением совета по этике.

В региональный этический комитет наиболее часто представляются следующие документы для одобрения при проведении диссертационных исследований:

1. Заявление.
2. Протокол исследования, содержащий дизайн исследования.
3. Информированное согласие пациента.
4. Информация для пациента.

5. Инструкция по препарату или методу вмешательства, разрешающие документы федеральных надзорных органов на их использование.

6. Индивидуальная карта испытуемого.

Дизайн исследования – это схематичное представление последовательности действий исследователя по первичному обследованию и отбору пациентов, распределению их по группам (с указанием способа распределения), назначению различных схем терапевтического вмешательства, сроков лечения и методов контроля эффективности и безопасности терапии.

Добровольное информированное согласие (согласие информированного пациента) гарантирует, что будущие испытуемые понимают характер исследования и могут со знанием дела и добровольно принять решение о своем участии или неучастии. Эта гарантия защищает все стороны: как испытуемого, к самостоятельности которого проявляется уважение, так и исследователя, который в противном случае вступает в противоречие с законом.

Основные положения информированного согласия:

- использовать можно только одобренную этическим комитетом версию информированного согласия,
- информацию надо представить в письменном и устном виде,
- предоставьте достаточное время больному или родственникам для принятия решения,
- информированное согласие должно быть получено в письменном виде, раньше любых процедур, связанных с исследованием,
- больной/доброволец и исследователь должны каждый собственной рукой подписать и датировать информированное согласие,
- больной должен получить копию подписанного информированного согласия.

Исследователям, изучающим поведение людей, иногда требуется наблюдать за испытуемыми. Поскольку поведение испытуемых может измениться, если они будут знать, что за ними наблюдают, исследователи могут просить отмены требований по получению согласия.

Когда конкретный вид лечения для испытуемого будет определяться путем рандомизации, испытуемым объясняется процедура выбора по-

нятным для них языком. Простого упоминания о том, что назначение на процедуру будет применяться путем произвольной выборки, математическими методами или при помощи лотереи может быть недостаточно.

Когда испытуемые привлекаются к клиническим испытаниям, в которых они могут получить плацебо вместо экспериментального лечения или когда они могут оставаться в неведении, какой именно из нескольких видов лечения они получают, можно говорить об элементах обмана. Большинство комментаторов в настоящее время придерживается той точки зрения, что, если испытуемых предупредить о возможном получении плацебо или о форме проведения исследования, можно говорить об отсутствии обмана в таком исследовании.

В двойных слепых исследованиях важно, чтобы испытуемые понимали, что ни они, ни исследователи не будут знать, какое лечение они получают. Испытуемые должны понимать, что хотя они могут в любой момент прервать свое участие в исследовании, никто не будет сообщать им никаких сведений о том, какой вид (виды) лечения лучше или хуже до тех пор пока исследование не будет закончено.

Одним из условий отклонения от требований по информированному согласию является сообщение испытуемым всей информации при первом удобном случае после окончания исследования. В каждом случае решается, должен ли состояться отчет исследователей перед испытуемыми после их невольного участия в исследовании или после их информированного участия в исследовании, включавшем отдельные элементы обмана.

Информация для пациента содержит сведения об общей концепции проводимого исследования, методах и схемах лечебного вмешательства, объеме и частоте обследования, положительных и возможных отрицательных аспектах терапии, соотношении польза/риск, способах страхования пациента.

Индивидуальная карта испытуемого представляет собой формализованный бланк, в который вносятся паспортные данные о пациенте, результаты различных методов обследования, критерии контроля эффективности и безопасности проводимой терапии.

ФОРМУЛЯРНАЯ СИСТЕМА ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Принципам доказательной медицины полностью отвечает формулярная система обеспечения лекарственными средствами лечебно-профилактических учреждений, применяемая в течение ряда лет во многих развитых странах (Великобритания, Германия, Норвегия, США, Австрия и др.).

Формулярная система имеет своей целью рациональный отбор, использование лекарственных средств и их клиническую оценку, оптимизацию затрат на оказание медицинской помощи. Она обеспечивает достижение максимального терапевтического эффекта наиболее безопасным и экономичным путем.

Компоненты формулярной системы:

- I. Формулярно-терапевтические комитеты (МО, района, города, области).
- II. Формулярный справочник – руководство по назначению отобранных ЛС.
- III. Формулярные списки лекарственных средств на основе достоверной информации.
- IV. Стандарты (протоколы) лечения заболеваний и синдромов.

Система является гибкой и постоянно подвергается совершенствованию по мере изменения способов и методов лечения, поступления новых эффективных и безопасных лекарственных препаратов, новой информации об используемых препаратах, собственной оценки клинической эффективности лекарств.

Стандарты лечения отражают современные общепринятые принципы и методы лечения заболеваний и синдромов.

Формулярный список («Формуляр») – перечень лекарственных препаратов, подлежащих закупке и использованию в лечебно-профилактическом учреждении. Он носит ограничительный характер. Список формируют эксперты формулярно-терапевтического комитета, отбирая для лечения наиболее распространенных заболеваний жизненно необходимые и важные лекарственные препараты с учетом их фармакоэкономической

эффективности. Исключаются малоэффективные и не доказанные по эффекту лекарственные средства.

Формулярно-терапевтические комитеты (ФТК) могут создаваться в лечебно-профилактических учреждениях и регионах (городские, областные). В МО в состав комитета входят: зам. главного врача по медицинской части, заведующие отделениями, преподаватели клинических кафедр, клинические провизоры, клинические фармакологи, провизоры аптек, обеспечивающих МО препаратами, приглашенные эксперты. Решение комитета оформляется приказом главного врача.

Содержание работы ФТК

- Изучение структуры заболеваемости и использования лекарственных средств.

- ABC-анализ.
- VEN-анализ.
- Формирование формулярного списка.
- Контроль за функционированием системы.

Важным фрагментом работы формулярного комитета лечебного учреждения является анализ использования бюджетных средств, выделенных на обеспечение лекарственными средствами за календарный год. Последний проводится в двух формах:

1. VEN-анализ – распределение лекарств на жизненно-важные (V-vital), необходимые (E-essential) и второстепенные (N - non-essential).

2. ABC-анализ – распределение лекарств на группы по уровню потребления.

При проведении последнего выделяют следующие классы ЛС:

- группа (класс) А: включает 10-20% наименований лекарственных средств, стоимость которых составляет 70-80% от стоимости всех лекарственных препаратов;

- группа (класс) В: включает 10-20% наименований лекарственных средств, стоимость которых составляет 15-20% от стоимости всех лекарственных препаратов;

- группа (класс) С: включает 60-80% наименований лекарственных средств, стоимость которых составляет 5-10% от стоимости всех лекарственных препаратов.

Изучение структуры заболеваемости и использования лекарственных средств с помощью ABC- и VEN-анализа является базовой основой совершенствования качества лечебно-диагностического процесса учреждения в условиях бюджетно-страховой медицины.

Совершенно естественно, что формуляры различных больниц будут существенно отличаться. Содержание формулярного списка определяется профилем структурных подразделений учреждения, местными условиями деятельности и профессиональным опытом врачебного и фармацевтического коллектива.

Опыт здравоохранения экономически развитых стран показал, что введение стандартов лечения и формулярных ограничительных списков для закупки, распределения и использования лекарственных средств делает лечебный процесс более совершенным и экономически менее затратным.

Основное условие успешного лечения заболеваний – правильный выбор лекарственных средств. Исходя из конкретной клинической ситуации, врач осуществляет выбор основного (необходимого или важного) препарата или нескольких основных препаратов из предлагаемых. Назначение других препаратов диктуется специальными показаниями (наличием клинически значимых синдромов, осложнений, обострений сопутствующей патологии, требующими медикаментозного вмешательства). Основное условие любого медикаментозного лечения – постоянный контроль за действием препарата по конкретным объективным признакам (симптомам болезни, данным лабораторных и инструментальных методов исследования).

Стандартизация лечебно-диагностического процесса служит одним из важнейших компонентов управления здравоохранением и призвана способствовать адаптации отрасли к меняющимся социально-экономическим условиям. В стандартах содержится формализованное описание необходимого

минимального объема медицинской помощи надлежащего качества, оказание которого должно быть обеспечено пациентам. Исходя из уровня реализации, выделяют следующие категории стандартов:

- стандарты скорой помощи;
- стандарты амбулаторно-поликлинической помощи;
- стандарты высокотехнологичной помощи;
- стандарты специализированной помощи;
- стандарты санаторно-курортной помощи.

Кроме стандартов, объем и характер медицинской помощи регулируют:

- порядок оказания медицинской помощи – последовательность действий, обоснованная клиническими рекомендациями и протоколами лечения, для проведения эффективных лечебно-диагностических мероприятий;
- клинический протокол – регламентирует процесс лечения для отдельно взятого пациента (модели пациента);
- клинические рекомендации – разрабатываются профессиональными сообществами, должны содержать сведения по профилактике, диагностике, лечению конкретных заболеваний и синдромов.

Федеральный закон № 489 от 25 декабря 2018 г. внес уточнения в соотношение вышеуказанных регулирующих лечебный процесс документов. Выдержки из ФЗ № 489 приведены далее: «клинические рекомендации – документы, содержащие основанную на научных доказательствах структурированную информацию по вопросам профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, в том числе протоколы ведения (протоколы лечения) пациента, варианты медицинского вмешательства и описание последовательности действий медицинского работника с учетом течения заболевания, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний, иных факторов, влияющих на результаты оказания медицинской помощи».

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи, оказываемой в рамках клинической апробации, организуется и оказывается:

1) в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти;

2) в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, утверждаемыми уполномоченным федеральным органом исполнительной власти и обязательными для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями;

3) на основе клинических рекомендаций;

4) с учетом стандартов медицинской помощи, утверждаемых уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Стандарт медицинской помощи разрабатывается на основе клинических рекомендаций и включает в себя усредненные показатели частоты предоставления и кратности применения:

1) медицинских услуг, включенных в номенклатуру медицинских услуг;

2) зарегистрированных на территории Российской Федерации лекарственных препаратов (с указанием средних доз) в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата и фармакотерапевтической группой по анатомо-терапевтическо-химической классификации, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения;

3) медицинских изделий, имплантируемых в организм человека;

4) компонентов крови;

5) видов лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания;

6) иного, исходя из особенностей заболевания (состояния)».

Полный перечень статей указанного закона вступает в силу с 1 января 2022 года.

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Длительный опыт применения того или иного ЛС не всегда служит убедительным доводом в пользу его дальнейшего применения. Кроме того, на практике врачи часто судят об отдаленной эффективности ЛС на основании непосредственных результатов их применения или «суррогатных» критериев (лабораторном или определяемом при физическом исследовании показателе), тогда как наиболее важными являются клинически значимые результаты лечения, так называемые «конечные точки».

В этой связи данные, полученные в РКИ, приобретают весомое значение при выборе ЛС или метода лечения. Однако перенос результатов РКИ на популяцию реальных больных напрямую требует осторожности из-за методологических особенностей проведения таких исследований. Решение этой непростой задачи в значительной мере находится в сфере фармакоэпидемиологии. Ретроспективные фармакоэпидемиологические исследования как один из вариантов проведения лекарственного мониторинга позволяют получать не только информацию о реальной клинической практике, оценивать отдаленные последствия применения ЛС, но также дают возможность в дальнейшем прогнозировать клиническую эффективность ЛС, доказанную в РКИ, в национальной популяции больных и рассчитывать потенциальные затраты на их применение.

Фармакоэпидемиология (ФЭ) – медицинская дисциплина, изучающая использование и эффекты/побочные эффекты ЛС у большого числа людей в целях обеспечения рационального применения наиболее эффективных и безопасных препаратов. ФЭ возникла на стыке двух дисциплин: клинической фармакологии и эпидемиологии, позаимствовав у первой дисциплины цели, у второй – методологические подходы, и может рассматриваться как применение эпидемиологических методов исследования для решения задач клинической фармакологии, т.е. безопасного и эффективного применения ЛС у человека.

Потребность в проведении фармакоэпидемиологических исследований, как правило, возникает после регистрации ЛС и связана с необходимостью

определения соотношения пользы и риска при применении ЛС в реальной клинической практике.

Основные задачи фармакоэпидемиологических исследований:

- уточнение информации об эффективности ЛС, полученной в ходе рандомизированных клинических исследований;
- выявление новых, ранее неизвестных эффектов ЛС (как благоприятных, так и нежелательных) и определение взаимосвязи этих эффектов с приемом ЛС;
- оценка частоты и риска развития выявленных эффектов в популяции;
- изучение существующих моделей использования ЛС как в медицинской практике, так и в обществе с целью разработки мероприятий по улучшению фармакотерапии.

Актуальным разделом фармакоэпидемиологии в настоящее время является «фармаконадзор», представляющий собой деятельность, направленную на выявление, оценку, понимание и предупреждение неблагоприятных побочных эффектов и/или любых других возможных проблем, связанных с применением ЛС.

Законодательными актами предписан мониторинг безопасности зарегистрированного ЛС, включающий как сбор спонтанных сообщений, так и предоставление держателем регистрационного удостоверения сведений, уточняющих режим дозирования и противопоказания на зарегистрированное ЛС. Мониторинг качества ЛС, находящихся в обращении; отчеты по новым ЛС необходимо предоставлять 2 раза в год в первые 2 года исследования, 1 раз в год в последующие 3 года и далее 1 раз в 5 лет, т.е. каждый раз при проведении повторной экспертизы. Служба фармаконадзора предусматривает наряду с федеральным центром мониторинга НЛР организацию региональных центров во всех субъектах Федерации.

Исследования использования ЛС

При проведении данного вида исследования оценивают количественные и качественные аспекты применения ЛС с точки зрения социальных, медицин-

ских и экономических последствий. К качественным исследованиям использования ЛС относят:

- обзор использования ЛС,
- программу оценки использования ЛС.

Обзор использования ЛС предназначен для анализа обоснованности и адекватности применения ЛС.

Программа использования ЛС представляет собой долгосрочный проект, состоящий из нескольких этапов: сбор, анализ и интерпретация данных об использовании ЛС, разработка комплексной программы по рационализации использования ЛС (обучение врачей, образовательные программы для пациентов и т.п.), контроль эффективности проведенных мероприятий путем повторного анализа данных об использовании ЛС.

Объектом качественных исследований использования ЛС обычно являются дорогостоящие или часто применяемые ЛС, а также ЛС с узким терапевтическим диапазоном или группы ЛС с высокой частотой нерациональных назначений.

Исследования потребления ЛС

Данный вид исследования позволяет получить количественные данные об использовании ЛС на разных уровнях (лечебно-профилактическое учреждение, регион, государство).

Исследования потребления ЛС используют для выявления чрезмерного или, наоборот, недостаточного их применения; это хороший инструмент для контроля эффективности программ по улучшению лекарственной терапии. Данные о потреблении ЛС позволяют получить представление о распространенности ряда хронических заболеваний (сахарный диабет, бронхиальная астма и др.), определить перспективы производства и приоритетные направления продвижения ЛС на рынок, в сочетании с информацией об исходах лечения широко используются в аналитических исследованиях.

В частности, для стандартизации исследований потребления ЛС разработана концепция DDD (Defined Daily Dose) – средняя поддерживающая доза ЛС

при использовании по основному показанию у взрослых. DDD – расчетная величина, которая определяется на основании информации о реально применяемых дозах ЛС. Данные о потреблении ЛС обычно представляют как:

- DDD/1000 жителей в день или
- DDD/житель в год (для ЛС, применяемых короткими курсами)
- Для стационаров потребление ЛС обычно выражается в виде DDD/100 койко-дней.

Система GMP. Оригинальные и воспроизведенные ЛС

Существенным фактором, влияющим на качество ЛС, является выполнение в процессе производства препаратов требований GMP – надлежащей (качественной) производственной практики.

Основные требования GMP:

1. Обеспечение качества
2. Персонал
3. Помещения и оборудование
4. Документация
5. Производство
6. Контроль качества
7. Контракты на производство продукции и проведение анализов
8. Рекламации и отзыв продукции
9. Самоконтроль

Важность выполнения правил GMP приобретает особенное значение при производстве воспроизведенных препаратов.

Оригинальный препарат – это лекарственный препарат, который создан на основе новой, впервые синтезированной или полученной из природного сырья субстанции, прошел полный курс доклинических и клинических исследований эффективности и безопасности и защищен патентом на определенный срок. В разных странах этот срок составляет от 10 до 20 лет.

Генерик (дженерик) – непатентованный лекарственный препарат, являющийся воспроизведением оригинального препарата, на активный фармацевтический ингредиент которого истек срок патентной защиты. Он может выпускаться любой фармацевтической компанией как под международным непатентованным наименованием, так и коммерческим (торговым) названием.

Согласно определению ВОЗ, «два фармацевтических продукта биоэквивалентны, если они эквивалентны фармацевтически и параметры их биодоступности (скорость и степень доступности) после введения в одинаковой молярной дозе сходны в такой степени, которая позволяет предполагать, что их воздействие будет одинаковым».

Наибольшую степени качества демонстрируют генерики, для которых доказанна фармацевтическая, фармакокинетическая и терапевтическая эквивалентность с оригиналом.

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Это наука, целью которой является экономическая оценка эффективности использования ресурсов здравоохранения, направленных на фармакотерапию, другие медицинские и фармацевтические услуги.

Для объективной оценки экономической целесообразности применения того или иного лекарственного средства используются различные фармакоэкономические методы анализа.

Среди наиболее часто используемых следует отметить:

1. **Анализ «затраты – эффективность» (*cost-effectiveness*)**. Используется для оценки альтернативных технологий при условии, что два или более метода вмешательства дают различный (неравноценный) клинический эффект. Указанный метод позволяет одновременно учесть и сопоставить как расходы, так и эффективность вмешательства, при этом одновременно оценивает только один показатель эффективности. Затраты и эффективность оцениваются в различных единицах измерения. Затраты имеют денежное выражение, эффект – неценовой показатель (выраженный, например, в единицах снижения артериального давления, снижения смертности, увеличения количества вылеченных больных и т.п.).

2. **Анализ прироста эффективности затрат**. Метод аналогичен анализу «затраты – эффективность», но в отличие от последнего, позволяет оценивать оправданность использования какого-либо из альтернативных методов лечения, существенно различающихся друг от друга по экономическим затратам и по полученным эффектам.

3. **Анализ «минимизации затрат» (*cost-minimization analysis*)**. Используется для оценки альтернативных технологий при условии, что два или более метода вмешательства дают одинаковый (равноценный) клинический эффект. Этот анализ выявляет наиболее экономный метод вмешательства (является вариантом анализа «затраты – эффективность»).

4. **Анализ «затраты – полезность (утилитарность)» (*cost-utility*)**. Метод служит для определения эффективности медицинской помощи (является

вариантом анализа «затраты – эффективность»). Используется для оценки альтернативных технологий при условии, что два или более метода вмешательства дают различный клинический эффект. При данном анализе результаты вмешательства оцениваются в единицах «полезности» с точки зрения потребителя медицинской помощи (больного), при этом наиболее часто используется интегральный показатель «сохраненные годы качественной жизни» (QALY).

5. **Анализ «затраты – выгода (польза)» (cost-benefit).** Метод служит для определения эффективности медицинской помощи. Используется для оценки альтернативных технологий при условии, что два или более метода вмешательства дают различный (неравноценный) клинический эффект. Имеется возможность сравнивать экономическую эффективность различных вмешательств с результатами, выраженными в различных единицах. При данном анализе и затраты, и результаты вмешательства (все имеющиеся выгоды, весь экономический эффект) оцениваются в денежном выражении.

6. **Анализ «стоимости болезни».** Используется для расчета затрат, связанных с тем или иным заболеванием без соотнесения с результатами (эффективностью) вмешательства. Наиболее оправдан в рамках отдельных ЛПУ для определения тарифов на медицинскую помощь (оценивает затраты понесенные ЛПУ при проведении диагностики и лечения определенного заболевания). Является вспомогательным методом анализа.

Методология выполнения фармакоэкономического анализа

Методология выполнения фармакоэкономического анализа, в целом, заключается в определении соотношения финансовых затрат к полученным результатам. Более детально методика расчетов показателей наиболее часто используемых типов клинико-экономического анализа представлена в табл. 4.

Методика оценки основных параметров различных вариантов фармакоэкономического исследования

Вариант анализа	Методика расчета показателя
Анализ «затраты-эффективность»	$CEA = DC + IC / Ef$
Анализ прироста эффективности затрат (показатель приращения эффективности затрат)	$CEA = [(DC1+IC1) - (DC2+IC2)]/(Ef1 - Ef2)$
Анализ «минимизации затрат»	$CMA = (DC1 + IC1) - (DC2 + IC2)$
Анализ «затраты-полезность (утилитарность)»	$CUA = [(DC1+IC1) - (DC2+IC2)]/Ut1 - Ut2$
Анализ «стоимости болезни»	$COI = DC + IC$

Примечание:

- СЕА – соотношение затраты – эффективность (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности) или показатель приращения эффективности затрат;
- СМА – показатель разницы затрат;
- СUA – соотношение затраты – полезность (т.е. стоимость единицы полезности, например, одного года качественной жизни);
- СОI – показатель стоимости болезни;
- DC – прямые затраты;
- IC – непрямые затраты;
- DC1 и IC1 – соответственно прямые и непрямые затраты при применении 1-го метода лечения;
- DC2 и IC2 – соответственно прямые и непрямые затраты при применении 2-го метода лечения;
- Ef – эффективность лечения (в выбранных единицах);
- Ef1 и Ef2 – соответственно эффекты лечения при использовании 1-го и 2-го метода терапии;
- Ut1 и Ut2 – утилитарность (например, QALY – сохраненные годы качественной жизни), полученная при 1-м и 2-м методах лечения.

Характеристика параметров, используемых при проведении фармакоэкономического анализа

Оценка эффективности изучаемого метода терапии, как правило, проводится в сопоставлении с альтернативным вмешательством, которое представляет собой один из следующих вариантов:

1. «Типичная практика» – вмешательство, чаще всего используемое по аналогичным показаниям.

2. Оптимальный метод – вмешательство, являющееся наиболее эффективным на современном уровне развития медицины среди используемых по аналогичным показаниям (при этом для определения оптимальных, наиболее эффективных вмешательств применяются результаты научных исследований, выполненных в соответствии с современными принципами клинической эпидемиологии, вмешательства, рекомендуемые стандартом, иным нормативным документом).

3. Наименее затратный метод лечения – наиболее дешевое вмешательство среди используемых по аналогичным показаниям.

4. Отсутствие терапии – отсутствие вмешательства (лечения) в тех случаях, когда оно может иметь место в клинической практике.

При проведении расчетов параметров любого варианта фармакоэкономического анализа определяют величину экономических потерь, которая складывается из нескольких составляющих:

1. Прямые медицинские затраты (включают в свой состав все издержки, понесенные системой здравоохранения):

– затраты на диагностические, лечебные, реабилитационные и профилактические медицинские услуги, манипуляции и процедуры, в том числе оказываемые на дому (включая оплату рабочего времени медицинских работников);

– затраты на лекарственные препараты (для оценки структуры затрат на лекарства и услуги используются ABC-анализ, VEN-анализ, анализ частоты применения медицинских вмешательств);

– затраты на содержание пациента в лечебном учреждении;

- затраты на транспортировку больного санитарным транспортом;
- плата за использование медицинского оборудования, площадей и средств (распределение фиксированных затрат из статей бюджета), и др.

2. Прямые немедицинские затраты:

- наличные («карманные») расходы пациентов (например, оплата сервисных услуг в медицинском учреждении);
- затраты на немедицинские услуги, оказываемые пациентам на дому (например, услуги социальных служб);
- затраты на перемещение пациентов (личным транспортом, общественным – не санитарным) и т.п.

3. Косвенные (альтернативные) затраты (издержки упущенных возможностей):

- затраты за период отсутствия пациента на его рабочем месте из-за болезни или выхода на инвалидность, включая затраты на оплату листков нетрудоспособности, пособия по инвалидности и иные социальные выплаты, предусмотренные действующим законодательством;
- «стоимость» времени отсутствия на работе членов его семьи или друзей, связанная с его болезнью;
- экономические потери от снижения производительности на месте работы;
- экономические потери от преждевременного наступления смерти.

4. Нематериальные (неосязаемые) затраты – затраты, связанные с болью, страданиями, дискомфортом, которые испытывает пациент вследствие проходящего им курса лечения. Для оценки нематериальных издержек в последнее время используют анализ качества жизни.

Для определения размера прямых затрат на медицинские вмешательства в денежном выражении рационально использовать следующие источники информации: 1) тарифы на медицинские услуги, действующие в регионе в рамках системы обязательного медицинского страхования; 2) бюджетные расценки на медицинские услуги, действующие в конкретном учреждении; 3) цены на плат-

ные медицинские услуги, в том числе в рамках добровольного медицинского страхования или иной коммерческой деятельности; 4) усредненные тарифы нескольких медицинских учреждений (не менее 3-5 с обоснованием их выбора); 5) результаты собственных экономических расчетов цен на медицинские услуги (с описанием методики расчета).

При определении размера прямых затрат на лекарственные средства в денежном выражении используют: 1) розничные цены на лекарственные средства в аптечной сети (при анализе расходов на амбулаторное лечение, а также в случаях, когда лекарственные средства приобретаются непосредственно пациентом); 2) оптовые цены фирм-дистрибьюторов при анализе расходов на лечение в стационаре (не менее 3-5 дистрибьюторов с обоснованием выбора). Предпочтительно использовать усредненные показатели цен.

Расчет затрат (определение размера расходов) в процессе экономического анализа осуществляется в четыре этапа: 1) идентификация и описание использованных ресурсов (перечень методов диагностики и лечения, лекарственных средств, времени затраченного медицинским, административным и вспомогательным персоналом, койко-дни в отделении определенного профиля и др.); 2) количественная оценка указанных ресурсов в физических единицах (число койко-дней, сделанных хирургических операций, число посещений врачом больного и число дополнительных консультаций специалистов, инструментальных и лабораторных тестов, сестринских манипуляций и т.д.); 3) оценка каждого из использованных ресурсов в денежном выражении (затраты на 1 день содержания койки, штатов, проведение лабораторного или инструментального теста); 4) внесение поправок на неопределенность и время (дисконтирование). Рекомендуемый уровень дисконтирования без учета инфляции – 5% в год.

Второй частью формулы, необходимой для расчета исследуемых фармакоэкономических показателей, являются результаты вмешательства (полученная польза), которые могут оценивать по окончательным («жестким») или промежуточным («суррогатным») критериям.

Таким образом, клинико-экономическое исследование располагает достаточным количеством методов анализа, позволяющим проводить адекватную оценку рентабельности фармакотерапии.

Дополнительные методы клинико-экономического анализа

Моделирование – способ изучения различных объектов, процессов и явлений, основанный на использовании математических (логических) моделей, представляющих собой упрощенное формализованное описание изучаемого объекта (пациента, заболевания, эпидемиологической ситуации) и его динамику при использовании медицинских вмешательств.

Моделирование проводится при невозможности получить реальные данные, необходимые для проведения клинико-экономических расчетов в исследовании или наблюдении.

Моделирование может использоваться:

- в случае, когда в клинических исследованиях не изучались опосредованные и отдаленные результаты лечения – результаты клинических исследований дополняются данными из других источников (нерандомизированные исследования, исследования-наблюдения, экспертное мнение и др.);
- при использовании результатов исследований, проведенных в других странах, для принятия клинических и управленческих решений в России;
- при необходимости сделать заключение о целесообразности применения лекарственных средств, схем и методов лечения у групп пациентов, не включавшихся ранее в исследования (например, пациенты с осложненным течением заболевания);
- при необходимости учесть различия в потреблении ресурсов в исследовании и на практике.

Наиболее часто используются следующие виды моделирования:

- построение древа решений;
- модель Маркова.

При представлении результатов клинико-экономических расчетов, основанных на моделировании, исследователи должны обосновать необходимость выбора этого типа анализа, сформулировать все условия построения модели (допуски, гипотезы), описать и обосновать выбор литературных источников, данные которых были положены в основу анализа.

Результаты экономического анализа, основанного на моделировании, рассматриваются как предварительные, однако они могут использоваться для обоснования экономической целесообразности применения лекарственных средств, схем и методов лечения при отсутствии исследований или наблюдений.

Анализ чувствительности – анализ, направленный на определение того, в какой степени будут меняться результаты исследования при изменении исходных параметров (колебаниях цен на лекарственные препараты, изменении показателей эффективности, частоты побочных эффектов и т.п.).

Дисконтирование – введение поправочного коэффициента при расчете затрат с учетом влияния временного фактора: затраты, которые предстоит понести в будущем, менее значимы, чем понесенные сегодня; выгода, приобретенная сегодня, более ценна, чем предстоящая в будущем.

Практическое применение различных методов фармакоэкономического анализа представлено в следующем разделе на примере важных заболеваний сердечно-сосудистой системы – артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности.

Стратегия клинико-экономического анализа

Порядок проведения клинико-экономического анализа представлен на рис. 11.

Оценка полученных результатов исследования строится не только исходя из характера изучавшихся критериев эффективности медицинских вмешательств, но и с учетом соответствия выполненного исследования принципам медицины, основанной на доказательствах.

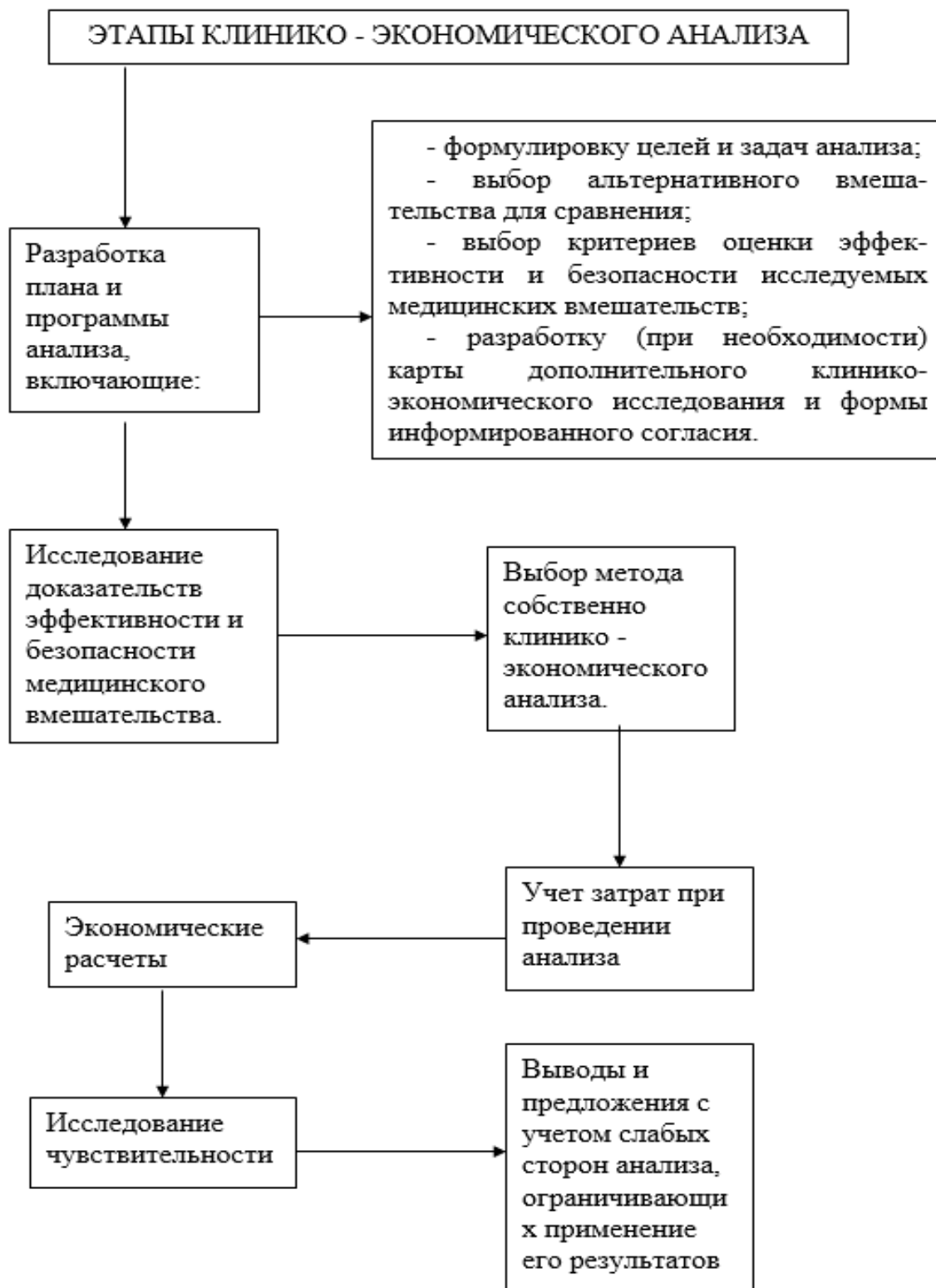


Рис. 11. Основные этапы клинико-экономического анализа

Основы клинической фармакологии

Клиническая фармакология (КФ) – наука, изучающая принципы и методы эффективной и безопасной фармакотерапии, способы определения клинической ценности и оптимального применения лекарственных средств (ЛС).

КФ включает в себя два основных раздела: фармакокинетику и фармакодинамику.

Фармакокинетика

Это наука, изучающая процессы движения ЛС в организме человека, а именно:

- всасывание (абсорбцию);
- распределение;
- биотрансформацию;
- выведение.

Общая схема фармакокинетических процессов отражена на рис. 12.



Рис. 12. Общая схема фармакокинетики ЛС

Характеристика этапов фармакокинетики

I. Всасывание – процесс поступления ЛС из места их введения в системный кровоток.

Введение ЛС в организм осуществляется следующими путями:

1. Энтеральный (пероральный), сублингвальный, ректальный, буккальный.
2. Парентеральный – подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутриартериальный, ингаляционный, аппликационный (трансдермальный).

Прохождение ЛС через клеточные мембраны, основу которых составляют фосфолипиды и белки, может осуществляться следующими механизмами:

1. Пассивная диффузия (проникновение лекарств по градиенту концентрации).
2. Облегченная диффузия (осуществление транспорта ЛС с помощью специальных переносчиков, которые имеют белковую природу и обычно переносят ионы и большие водорастворимые молекулы. Облегченная диффузия подчиняется законам диффузии и не может осуществляться против градиента концентрации).
3. Активный транспорт (перенос ЛС против градиента концентрации, осуществляемый с затратой метаболической энергии).
4. Фильтрация (проникновение ЛС через поры в мембранах клеток).
5. Пиноцитоз (поступление ЛС в кровоток путем адсорбции его мембраной клетки с последующим впячиванием мембраны и образованием пузырька в клетке, из которого ЛС, освобождаясь, попадает в системное кровообращение).

Факторы, влияющие на всасывание ЛС

1. Форма лекарственного вещества.
2. Физико-химические свойства ЛС:
 - а) липофильность, гидрофильность;
 - б) степень диссоциации (ионизации);
 - в) молекулярная масса;
 - г) химическая природа вещества – основание или кислота.

3. Путь введения ЛС.
4. Интенсивность кровоснабжения места всасывания ЛС.
5. Сочетанный прием нескольких ЛС.
6. Прием с ЛС жидкости.
7. Прием с ЛС пищи.
8. Состояние ЖКТ:
 - а) рН содержимого желудка и кишечника;
 - б) скорость опорожнения желудка;
 - в) время прохождения ЛС через кишечник;
 - г) заболевания ЖКТ.
9. Возраст, пол пациентов.

Общие закономерности процесса всасывания

- лучше всего всасываются жидкие лекарственные формы;
- большая степень абсорбции характерна для неионизированных ЛС;
- в ЖКТ в большей мере всасываются липофильные ЛС, т.к. они лучше проникают через клеточные мембраны;
 - при парентеральном (в/м, п/к) введении быстрее и в большем объеме всасываются гидрофильные ЛС;
 - прием жидкости ускоряет всасывание ЛС;
 - прием пищи замедляет и снижает абсорбцию ЛС (в основном гидрофильных препаратов; всасывание липофильных ЛС может не меняться или повышаться);
 - замедление опорожнения желудка снижает скорость всасывания ЛС (за исключением тех случаев, когда длительное пребывание ЛС в желудке (нитрофураны, парацетам) способствует более полному растворению препарата или наполнителя).

Основные способы оптимизации всасывания ЛС

(при пероральном приеме)

1. ЛС органического происхождения рационально применять в фазу отсутствия активного пищеварения.

2. ЛС минерального происхождения можно назначать независимо от времени приема пищи.

3. Ферментные препараты, витамины оптимально принимать во время еды.

4. ЛС, для которых характерен эффект «первичного прохождения через печень» (биотрансформация ЛС после всасывания в кишечнике и поступления в печень, до попадания в системный кровоток), рекомендуется принимать после еды, т.к. их биодоступность увеличивается за счет снижения пресистемной элиминации.

5. ЛС – слабые кислоты лучше всасываются в более кислой среде желудка, т.к. меньше диссоциируют при этом. Наиболее кислой среда желудка бывает во время и непосредственно после еды.

6. ЛС – слабые основания лучше всасываются в менее кислой среде. Их рекомендуется запивать щелочными водами, молоком и принимать в фазу отсутствия активного пищеварения (за 1 час до или через 2-3 часа после еды).

II. Распределение – процесс поступления ЛС из кровеносного русла в органы и ткани, характер которого зависит от того, какой фармакокинетической модели соответствует распределение данного ЛС в организме.

Выделяют следующие фармакокинетические **модели распределения ЛС:**

1. Однокамерная модель – при этом подразумевается фармакокинетическая однородность тканей, и распределение ЛС в организме является равномерным.

2. Двухкамерная модель – при этом ЛС, попав в центральную камеру (под которой обычно подразумевают кровь, интенсивно кровоснабжаемые органы и межтканевую жидкость), затем переходит в периферическую камеру (которая включает умеренно и слабо кровоснабжаемые органы и ткани).

3. Трехкамерная модель – при этом наблюдается кумуляция ЛС в каком-либо органе или ткани.

После проникновения ЛС в системный кровоток часть препарата связывается с белками плазмы (альбумины связываются преимущественно с ЛС – слабыми кислотами; липопротеины и кислый α_1 -глобулин связываются пре-

имущественно с ЛС – слабыми основаниями), образуя связанную (фармакологически инертную) фракцию ЛС. Свободная (фармакологически активная, способная к диффузии через мембраны, подвергающаяся метаболизму и экскреции) фракция ЛС, проходя через сосудистую стенку, поступает в ткани (и часть препарата может связываться с тканевыми структурами) и органы-мишени, в которых связывается с рецепторами, оказывая тем самым фармакологический эффект. Обмен ЛС между камерами организма, связывание с белками плазмы, тканевыми субстратами, специфическими рецепторами и разрыв этих связей является динамичным процессом.

Факторы, влияющие на распределение ЛС в организме

1. Состояние системной гемодинамики.
2. Уровень белков плазмы и степень связи с ними ЛС.
3. Липо- или гидрофильность ЛС.
4. Одновременный прием нескольких ЛС.
5. Возраст, вес, пол пациентов.

III. Биотрансформация – совокупность физико-химических и биохимических процессов, способствующих превращению ЛС в метаболиты, пригодные к удалению из организма.

Выделяют два основных типа биотрансформации

1) микросомальный (катализируемый ферментами, находящимися на мембранах эндоплазматического ретикулаума печени и других тканей, способными преобразовываться в везикулы-микросомы);

2) немикросомальный (осуществляемый ферментами другой локализации).

Основным органом метаболизма является печень. Биотрансформация в ней ЛС протекает **в две фазы:**

I – несинтетические реакции – окисление, восстановление, гидролиз, в результате которых образуются метаболиты, которые по своей фармакологической активности могут соответствовать исходному ЛС, превосходить его, быть неактивными.

II – синтетические реакции – конъюгирование ЛС (или их метаболитов) с эндогенными субстратами (глюкуроновая кислота, глицин, метильные группы, сульфат и др.), образование неактивных соединений, как правило, готовых к выведению.

Факторы, влияющие на скорость и объем биотрансформации ЛС

1. Уровень печеночного кровотока.
2. Активность ферментных систем печени (генетически детерминированная).
3. Наличие заболеваний печени.
4. Липо- или гидрофильность ЛС.
5. Совместный прием нескольких ЛС:
 - а) индукторов печеночных ферментов (барбитураты, транквилизаторы, кофеин, дифенин, рифампицин);
 - б) ингибиторов печеночных ферментов (циметидин, левомецетин, тетрациклин, индометацин).
6. Курение (никотин является индуктором печеночных ферментов).
7. Характер питания (вегетарианская пища снижает скорость метаболизма ЛС, белковая пища повышает скорость биотрансформации).
8. Прием алкоголя (индуцирует процесс метаболизма).
9. Возраст, пол, вес пациента.

IV. Элиминация – процесс выведения ЛС из организма в виде метаболитов или неизменном виде, осуществляемый метаболическим и/или экскреторным способом. Основные пути элиминации – через почки и ЖКТ.

Факторы, определяющие скорость и объем элиминации ЛС

1. Уровень кровотока в элиминирующих органах.
2. Наличие заболеваний элиминирующих органов.
3. Почечные факторы:
 - а) клубочковая фильтрация;
 - б) канальцевая секреция;

в) канальцевая реабсорбция;

г) рН мочи (ощелачивание мочи приводит к усилению элиминации кислых соединений, т.к. они больше ионизируются; закисление мочи дает обратный эффект).

4. Липо- или гидрофильность ЛС, их константа диссоциации.

5. Одновременный прием нескольких ЛС.

6. Возраст, пол пациента.

Резюмируя вышеизложенные сведения по фармакокинетике, можно выделить некоторые закономерности: липофильные ЛС, по сравнению с гидрофильными препаратами, как правило, обладают большей всасывающей способностью, большей степенью связи с белками плазмы, имеют больший объем распределения, более интенсивно метаболизируются в печени, выводятся преимущественно с желчью (через почки выводятся их водорастворимые метаболиты), обладают большей кумулятивной способностью. Основные параметры фармакокинетики и их практическое значение представлены в таблице 5.

Таблица 5

Основные параметры фармакокинетики и их практическое значение

Фармакокинетический параметр	Определение	Практическое значение
Биодоступность	Относительное количество (%) вещества от введенной дозы ЛС, достигшее системного кровотока	Служит для подбора дозировки ЛС при пероральном приеме
Объем распределения	Гипотетический объем жидкости, необходимый для равномерного распределения введенной дозы ЛС в концентрации, аналогичной таковой в плазме крови	Служит для подбора «нагрузочной дозы» ЛС, необходимой для создания эффективной концентрации ЛС в крови
Период полувыведения	Время, в течение которого концентрация ЛС в крови уменьшается на 50%	Служит для определения интервала времени, необходимого для достижения равновесной концентрации (обычно 5-7 периодов полувыведения)

Равновесная концентрация	Количество ЛС в организме, которое достигается при одинаковой скорости поступления и выведения препарата	Служит для оценки полного терапевтического эффекта
Клиренс (общий клиренс включает почечный и печеночный)	Объем плазмы или крови, освобождающийся от ЛС за единицу времени	Служит для подбора поддерживающей дозы ЛС
Константа элиминации	Процент снижения концентрации ЛС в крови в единицу времени	Служит для подбора поддерживающей дозы ЛС

Фармакодинамика

Это наука, изучающая механизм действия и фармакологические эффекты ЛС.

Действие ЛС может осуществляться за счет следующих механизмов:

- 1) влияние на специфические рецепторы (например, стимуляция или блокада α - или β -адренорецепторов);
- 2) повышение или угнетение активности мембранных или внутриклеточных ферментов (для многих ЛС характерно влияние на аденилатциклазную систему через изменение активности аденилатциклазы или фосфодиэстеразы, регулирующих уровень внутриклеточного цАМФ);
- 3) физико-химическое действие на мембраны клеток (изменение трансмембранного электрического потенциала за счет влияния на трансмембранный ионный транспорт, что имеет существенное значение для нервной и мышечной систем и наблюдается при использовании ААП, противосудорожных средств, средств для наркоза);
- 4) прямое химическое взаимодействие (например, взаимодействие некоторых антибиотиков с внутриклеточными структурами, или внеклеточные реакции – нейтрализация соляной кислоты антацидами).

Фармакотерапия

Фармакотерапия (ФТ) – это раздел клинической медицины, базирующийся на принципах, закономерностях и достижениях КФ и решающий практические вопросы лечения конкретного заболевания у конкретного больного.

Виды фармакотерапии:

- 1) этиотропная – устраняет причину болезни;
- 2) патогенетическая – подавляет механизм развития болезни;
- 3) симптоматическая – устраняет отдельные проявления болезни;
- 4) заместительная – восполняет недостаток эндогенных биологически активных веществ;
- 5) профилактическая – используется для предупреждения заболевания.

Основные принципы ФТ

- эффективность,
- безопасность,
- экономичность,
- сохранение и улучшение качества жизни пациентов,
- увеличение выживаемости больных.

Общий алгоритм фармакотерапии больного представлен на рис. 13.

В последние годы при проведении фармакотерапии стремятся реализовать концепцию «5 П медицины», а именно:

- предиктивная медицина,
- превентивная медицина,
- профилактическая медицина,
- персонализированная медицина,
- партнерская медицина.

Общий алгоритм фармакотерапии больного

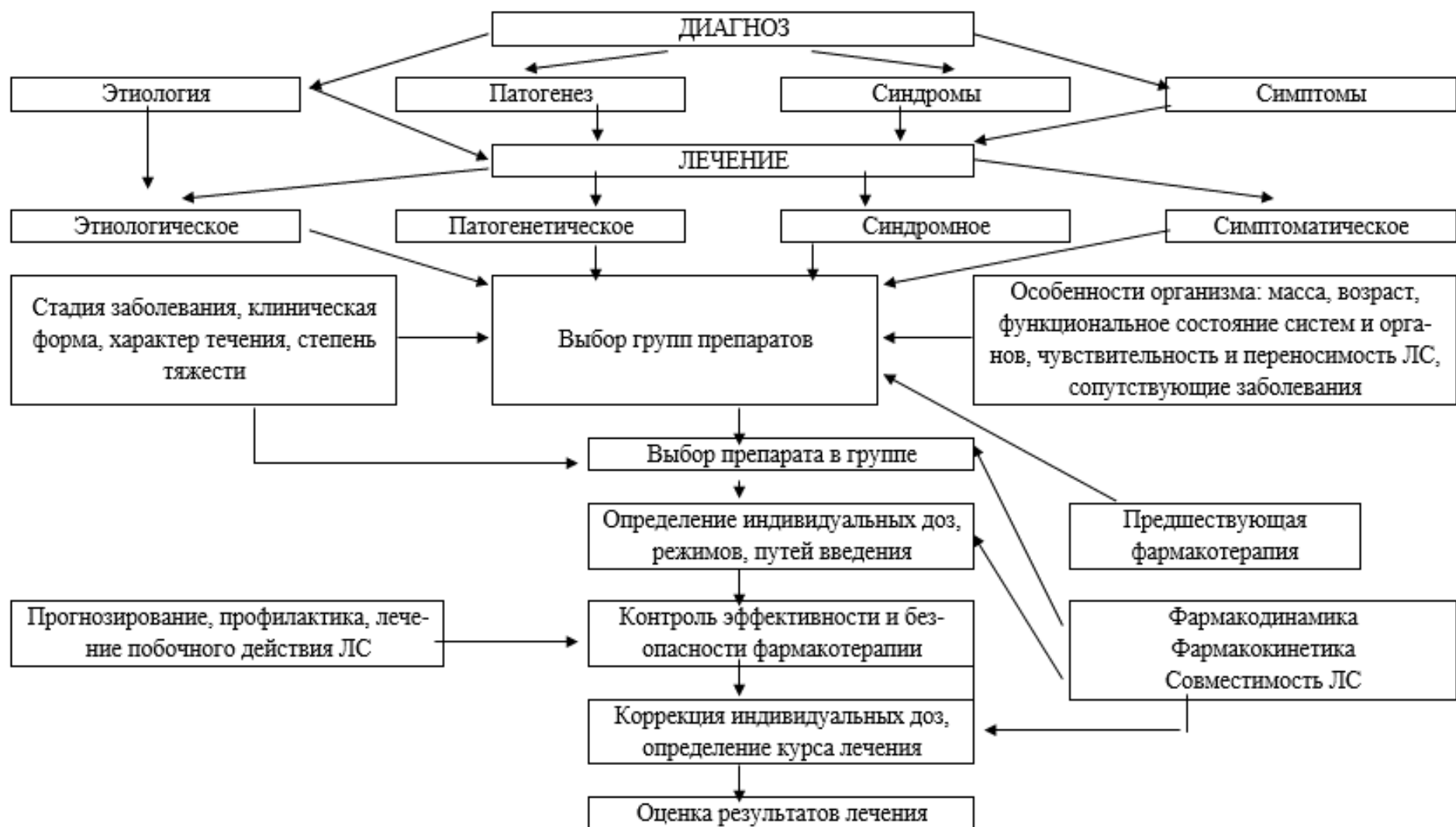


Рис. 13. Алгоритм фармакотерапии больного.

ВЗАМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Взаимодействие лекарственных средств – это изменение фармакологического эффекта одного или нескольких ЛС при одновременном или последовательном их приеме.

Виды взаимодействия ЛС

1. Фармацевтическое (до введения в организм):

- а) физическое;
- б) химическое.

2. Фармакологическое:

а) фармакокинетическое (может осуществляться на любом этапе фармакокинетики);

б) фармакодинамическое – осуществляется на этапе взаимодействия ЛС с рецепторами в виде конкуренции за него (взаимодействие адреномиметиков и адреноблокаторов и т.п.) или изменения кинетики ЛС на уровне рецепторов (например, трициклические антидепрессанты нарушают поглощение гуанетидина симпатическими нейронами и тем самым устраняют его гипотензивный эффект); за счет влияния на медиаторы (например, устранение гипотензивного эффекта резерпина при совместном назначении его с ингибиторами МАО); взаимодействие эффектов ЛС (например, усиление гипотензивного эффекта бета-блокаторов и диуретиков за счет различия в механизмах действия).

В зависимости от конечного результата взаимодействия ЛС выделяют следующие варианты:

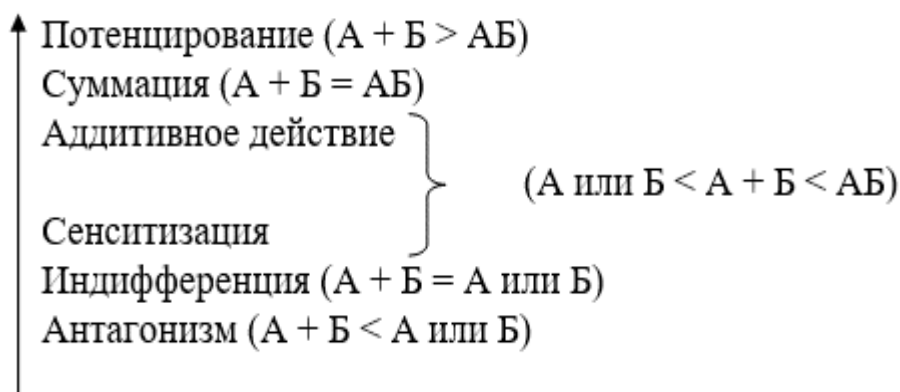
1. Синергизм:

- а) сенситизация;
- б) аддитивное действие;
- в) суммация;
- г) потенцирование.

2. Антагонизм.

3. Индифференция.

Схематическое изображение изменения конечного терапевтического эффекта при различных вариантах взаимодействия двух препаратов (препарат А и В) приведено ниже.



НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) – это любая реакция на прием ЛС, не отвечающая цели его применения.

Классификация НЛР

- тип А – частые (90% НЛР), предсказуемые, дозозависимые реакции, связанные с фармакологической активностью ЛС (могут наблюдаться у любого индивидуума). Механизмами развития НЛР тип А могут быть фармакокинетические (дисфункция печени, почек, взаимодействие с другими ЛС, фармакогенетические факторы) и фармакодинамические (заболевание может изменить реакцию организма на ЛС, что не связано с изменением концентрации);
- тип В – нечастые, непредсказуемые, дозозависимые реакции (встречаются у чувствительных людей);
- тип С – реакции, связанные с длительной терапией («химические»);
- тип D – отсроченные.

Характеристика типов НЛР

Тип А

- токсичность, связанная с передозировкой ЛС;
- второстепенные (сопутствующие) фармакодинамические эффекты;
- вторичные побочные эффекты (дисбактериоз, кандидоз);

- токсичность, связанная с лекарственным взаимодействием препаратов.

Тип В

- лекарственная непереносимость;
- идиосинкразия;
- гиперчувствительность (иммунологическая);
- псевдоаллергические реакции (неиммунологические).

Тип С

- лекарственная зависимость.

Тип D

- канцерогенные эффекты;
- мутагенные эффекты;
- тератогенные эффекты.

Кроме вышеприведенной классификации НЛР может использоваться деление побочного действия на следующие категории:

I. Абсолютная и относительная передозировка ЛС.

II. Непереносимость ЛС (повышенная чувствительность к ЛС, обусловленная замедлением разрушения ЛС ферментными системами или повышением чувствительности рецепторов к обычным дозам препаратов).

III. Прямые побочные эффекты:

1) местное отрицательное действие ЛС;

2) рефлекторное отрицательное действие ЛС;

3) резорбтивное отрицательное действие ЛС;

4) лекарственная зависимость и пристрастие;

5) привыкание, лекарственная устойчивость (снижение ответной реакции организма на регулярный прием ЛС);

6) тератогенное действие ЛС;

7) бластомогенное действие ЛС.

IV. Вторичные побочные эффекты:

1) дисбактериоз;

2) кандидоз;

3) гипо- и авитаминоз.

V. Идиосинкразия (наследственная, приобретенная) – в ее основе чаще лежит дефект ферментных систем организма.

VI. Аллергические реакции.

VII. Токсическое действие ЛС.

VIII. Синдром «отмены».

IX. Синдром «обкрадывания».

Возможность назначения того или иного ЛС у беременных (с учетом вероятного развития НЛР, обуславливающей в первую очередь тератогенное действие) определяется по категории риска применения лекарств у данного контингента, разработанные американской администрацией по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами – FDA (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION):

A – в результате адекватных строго контролируемых исследований не выявлено риска неблагоприятного действия на плод в I триместр беременности (и нет данных, свидетельствующих о подобном риске в последующих триместрах);

B – изучение репродукции на животных не выявило риска неблагоприятного действия на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено;

C – изучение репродукции на животных выявило неблагоприятное действие на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено, однако потенциальная польза, связанная с применением лекарственного средства у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск;

D – имеются доказательства риска неблагоприятного действия лекарственного средства на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике, однако потенциальная польза, связанная с применением лекарственного средства у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск;

X – испытания на животных или клинические испытания выявили нарушения развития плода и/или имеются доказательства риска неблагоприятного действия лекарственного средства на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике; риск, связанный с применением лекарственного средства у беременных, превышает потенциальную пользу.

ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

К особенностям фармакодинамики крайних возрастных групп можно отнести:

- 1) повышение чувствительности организма к большинству ЛС;
- 2) парадоксальное действие ряда ЛС;
- 3) изменение числа активных рецепторов и их чувствительности к ЛС.

Особенности клинической фармакологии в детском возрасте

«Число групп ЛС, применяемых у детей, ограничено: так, из 19 тыс. препаратов, зарегистрированных в России, разрешено к применению в педиатрии чуть более 1000.

Возрастные периоды у детей

Период новорожденности (неонатальный период) – первые 4 недели.

Грудной период: от 4-х недель до 1 года.

Раннее детство: 1-3 года.

Дошкольный возраст: 3 года – 6-7 лет.

Младший школьный возраст: 6-7 – 10-12 лет.

Подростковый период:

девочки: 10 – 17-18 лет;

мальчики: 12 – 17-18 лет».

Особенности физиологического развития детей наиболее ярко выражены в двух возрастных группах:

– раннем (до 3 лет);

– подростковом периодах.

Особенности фармакокинетики в детском возрасте

Особенностями детей грудного возраста являются:

- 1) высокое содержание жировой ткани;
- 2) высокое содержание внеклеточной жидкости в организме;
- 3) высокая проницаемость гематоэнцефалического барьера (от периода новорожденности до года она постепенно снижается и достигает взрослого уровня к 3 годам).

У детей грудного возраста по сравнению со взрослыми препараты более активно всасываются через кожу, слизистые оболочки носа и желудка, но медленнее идет всасывание из кишечника.

Для детей от 1 года до 3 лет характерны:

- 1) высокое кровоснабжение;
- 2) небольшая мышечная масса;
- 3) низкое содержание жировой ткани;
- 4) быстрое всасывание;
- 5) активная перистальтика на фоне уже сформированных и созревших механизмов транспорта через кишечную стенку.

Фармакологический эффект наступает быстро при всех путях поступления лекарств. По сравнению со взрослыми лекарства депонируются в меньшей степени.

В возрасте от 1 до 3 лет полностью завершается формирование и созревание рецепторного клеточного аппарата, в связи с чем на фоне разбалансированности различных звеньев (например, завершение формирования альфа- и бета-адренорецепторов происходит с большим разрывом во времени) высок риск развития извращенных эффектов и характерен неадекватный ответ в виде гиперреакции на введение адреномиметиков.

Особенности подбора доз ЛС у детей

1. Расчет дозы ЛС по массе тела (при условии соответствия индивидуальной массе ребенка должной). Чаще используется у детей первого года жизни.

$$\text{Доза ребенка} = \frac{\text{Доза взрослого}}{70} \times \text{массу ребенка в кг}$$

2. Расчет дозы ЛС по площади поверхности тела (при несоответствии должной и индивидуальной массы тела ребенка).

$$D_{\text{реб}} = D_{\text{взр}} \times \frac{S_{\text{реб}}}{S_{\text{взр}} (1,73 \text{ м}^2 \text{ для } 70 \text{ кг})}$$

3. Расчет дозы ЛС по возрасту (чаще используется у детей старше 1 года).

$$\text{Доза ребенка} = \frac{\text{Доза взрослого}}{24} \times \text{число лет ребенка}$$

4. Расчет по дозис-фактору (исходя из средней дозы ЛС для взрослого на 1 кг его массы тела с последующим перерасчетом на возраст и массу тела ребенка). Для возрастной категории до 1 года – дозис-фактор равен 1,8; от 1 до 6 лет – 1,6; от 7 до 10 лет – 1,4; 11-12 лет – 1,2.

Особенности фармакокинетики в пожилом возрасте

Особенности дозирования ЛС у лиц пожилого возраста:

- 1) уменьшение средней суточной дозы на 30-50% от указанных в справочниках;
- 2) уменьшение кратности приема ЛС;
- 3) использование наименьшего достаточного количества ЛС для достижения эффекта.

Вышеуказанные рекомендации по дозировке ЛС у пожилых больных обусловлены рядом факторов, в первую очередь, фармакокинетическими особенностями, имеющимися у данной когорты (табл. 6).

Фармакокинетические особенности пожилых пациентов

Фармакокинетические этапы	Характеристика
Всасывание	Атрофия слизистой и снижение кровотока в ЖКТ. Снижение секреции соляной кислоты в желудке. Снижение моторики ЖКТ. Низкий уровень кровотока в мышцах (при внутримышечном введении ЛС).
Распределение	Снижение уровня белков плазмы. Относительное увеличение жировой ткани в организме. Ухудшение кровотока в органах и тканях. Снижение относительного содержания воды и мышц в организме.
Метаболизм	Снижение кровоснабжения печени, ее белоксинтезирующей и дезинтоксикационной функции, активности микросомальных ферментов.
Выведение	Снижение почечного кровотока, клубочковой фильтрации, канальцевой секреции.

Следует помнить, что в пожилом возрасте особенно недопустима полипрагмазия, которая существенно увеличивает риск НЛР. О полипрагмазии идет речь при одновременном назначении пяти и более лекарственных препаратов одному пациенту или свыше десяти наименований при курсовом лечении.

ФАРМАКОГЕНЕТИКА

Это наука, изучающая индивидуальные особенности метаболизма и распределения ЛС в организме, определяемые на генетическом уровне, которые задают биологический базис индивидуальной чувствительности к фармакотерапии.

Основная задача фармакогенетики – изучение индивидуальной вариабельности ответа на введение лекарственного вещества и предсказание особенностей индивидуального ответа. Под генетическим контролем находятся фармакокинетические и фармакодинамические процессы с участием различных белков организма человека (ферментов, ионных каналов, молекул-переносчиков, рецепторов и т.д.). Любые спонтанные изменения в генах (мутации) приводят к изменению фармакокинетики и/или фармакодинамики ЛС, в результате чего изменяются эффективность и безопасность терапии.

Генетический полиморфизм – это вариабельность фармакологического ответа на ЛС в популяции, обусловленная наследованием мутаций в генах белков, ответственных за фармакокинетику и фармакодинамику ЛС.

Генотипирование – определение мутаций в генах белков, ответственных за фармакокинетику и фармакодинамику ЛС с помощью метода полимеразной цепной реакции. Генотипирование позволяет прогнозировать ответ на введение ЛС, а значит, повысить эффективность и безопасность лечения, так как выявленная мутация у больного требует коррекции терапии (доза, кратность введения, путь введения, замена ЛС и т.д.). Новое направление генетики, занимающееся разработкой подобных методик, называется фармакогеномикой.

Генетические факторы влияют на все этапы фармакокинетики ЛС. Наибольшее клиническое значение имеет генетический полиморфизм ферментов метаболизма ЛС. Генетический полиморфизм свойствен как ферментам I фазы метаболизма (изоферменты цитохрома P450 и др.), так и ферментам II фазы метаболизма (N-ацетилтрансфераза и др.).

В зависимости от скорости метаболизма ЛС популяцию разделяют на следующие группы:

- экстенсивные (активные) метаболитаторы, имеющие нормальный ген того или иного фермента. К активным метаболитаторам принадлежит большинство населения;

- медленные метаболитаторы – носители мутаций гена, либо приводящих к синтезу дефектного фермента, либо вовсе не синтезирующих данный фермент. У медленных метаболитаторов ЛС накапливаются в высоких концентрациях, что приводит к появлению нежелательных лекарственных реакций вплоть до интоксикации. В связи с этим медленным метаболитаторам нужно тщательно подбирать дозу ЛС;

- сверхактивные, или быстрые, метаболитаторы – носители мутаций, приводящих к синтезу фермента с высокой метаболизирующей активностью. Следствием этого становится недостаточная для достижения терапевтического эффекта концентрация ЛС в крови. Для сверхактивных метаболитаторов доза ЛС должна быть выше среднетерапевтической.

Генетические факторы могут оказывать влияние и на фармакодинамику ЛС. Причиной изменения фармакодинамики ЛС могут быть мутации в генах ряда белков – фармакологических мишеней для ЛС (рецепторы, ферменты, ионные каналы и др.).

Хорошо изучена мутация гена бета 2-адренорецептора, результатом которой стала замена в положении 16 аргинина глицином. У гомозигот по этой мутации в 5 раз, а у гетерозигот в 2 раза чаще отсутствует бронхолитический эффект короткодействующих агонистов бета 2-адренорецепторов (сальбутамол), что объясняется снижением плотности бета 2-адренорецепторов в бронхах при применении этих препаратов («down»-регуляции).

Полиморфизм гена АПФ связан с наличием (вставка, insertion, I) или отсутствием (выпадение, deletion, D) 287-й пары нуклеотидных оснований и получил название I/D полиморфизма. У лиц с II-генотипом ингибиторы АПФ вызывают более значительное снижение уровня ангиотензина II и альдостерона.

Примерами практического использования фармакогенетического тестирования для персонализации фармакотерапии может служить лечение варфари-

ном. Как известно, биотрансформация варфарина зависит от активности CYP2C9 и субъединицы 1 витамин К эпоксидредуктазного комплекса (VKORC1). В зависимости от выявленных генотипов эффективные дозы препарата могут существенно различаться (табл. 7).

Таблица 7

Генотип <i>VKORC1</i>	Генотип <i>CYP2C9</i>					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
<i>GG</i>	5–7 мг	5–7 мг	3–4 мг	3–4 мг	3–4 мг	0,5–2 мг
<i>AG</i>	5–7 мг	3–4 мг	3–4 мг	3–4 мг	0,5–2 мг	0,5–2 мг
<i>AA</i>	3–4 мг	3–4 мг	0,5–2 мг	0,5–2 мг	0,5–2 мг	0,5–2 мг

Начальная доза варфарина в соответствии с результатами фармакогенетического тестирования может быть рассчитана с помощью on-line-калькулятора (<http://www.warfarindosin.org>) или с помощью модуля «Фармакогенетика» программы PharmSuite (<http://pharmsuite.ru>)

Проведение фармакогенетического тестирования рационально для выбора начальной дозы варфарина у пациентов с тромбозами и у пациентов с высоким риском тромботических осложнений.

Другим примером использования фармакогенетического тестирования в практической медицине может служить клопидогрел. Препарат является пролекарством, метаболизируется с помощью CYP2C19. Показанием для применения фармакогенетического теста является необходимость прогнозирования развития резистентности к клопидогрелу и персонализированный выбор других антиагрегантов у пациентов:

- с острым коронарным синдромом с/без подъема сегмента ST;
- с другими формами ИБС при непереносимости ацетилсалициловой кислоты;
- с ишемическим инсультом;
- с диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий.

При выявлении у пациента носительства аллельных вариантов CYP2C19*2 или CYP2C19*3 рекомендуется применение клопидогрела в нагрузочной дозе 600 мг (в первый день), далее по 150 мг/сутки. Альтернативой для данной категории пациентов служит выбор другого антиагреганта - прасугрела или тикагрелора. При выявлении генотипа CYP2C19*1/*1 клопидогрел применяется в стандартных дозах: нагрузочная – 300 мг, далее по 75 мг/сутки.

Литература

1. Белоусов, Ю.Б. Введение в клиническую фармакологию / Ю.Б. Белоусов, М.В. Леонова. – М. : МИА, 2002. – 126 с.
2. Булатов, В.П. Клиническая фармакология в педиатрии / В.П. Булатов, Т.П. Макарова, И.Н. Черезова. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2006. – 240 с.
3. Клинические рекомендации Минздрава России. Электронный ресурс: <http://cr.rosminzdrav.ru>
4. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство / под ред В.Г. Кукеса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 432 с.
5. Клиническая фармакология : учеб. для вузов / под ред В.Г. Кукеса. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1056 с.
6. Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепяхина, В.И. Петрова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 976 с.
7. Клиническая фармакология и фармакотерапия в таблицах, схемах и алгоритмах (доказательная медицина, формулярная система лечения заболеваний, основы клинической фармакологии, кардиология) // Н.Г. Филиппенко, С.В. Поветкин, Г.С. Маль, О.В. Левашова, А.А. Корнилов, Н.Г. Дементьева, А.А. Степченко. – Курск, 2009. – 165 с.
8. Петров, В.И. Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной врачебной практике: мастер-класс: учебник / В.И. Петров. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 880 с.
9. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28 февраля 2019 г. № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации». Электронный ресурс: <https://img.rg.ru/pril/169/07/02/54588.pdf>

10. Приказ Минздрава России от 20 декабря 2012 г. № 1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения».
11. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2 ноября 2012 г. № 575н г. Москва «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «Клиническая фармакология».
12. Российский национальный педиатрический формуляр / под ред. Баранова А.А. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 912 с.
13. Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации / Н.С. Андреева, О.Ю. Реброва, Н.А. Зорин, М.В. Авксентьева, В.В. Омеляновский // Медицинские технологии. – 2012. – № 4. – С. 10-24.
14. Старческая астения. Клинические рекомендации. Российская ассоциация геронтологов и гериатров. – 2018. – 106 с.
15. Сычев Д.А. Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике // Качественная клиническая практика. – 2011. – № 1. – С. 3-10.
16. Сычев Д.А. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. Учебно-методическое пособие. – М., 2016. – 250 с.
17. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика: учебное пособие / под ред В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 248 с.
18. Сычев Д.А., Отделенов В.А., Краснова Н.М., Ильина Е.С. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога // Терапевтический архив. – 2016. – № 12. – С. 94-102.
19. Филиппенко Н.Г., Поветкин С.В. Доказательная медицина и фармакоэкономика как основа формулярной системы лечения заболеваний. – Курск: КГМУ, 2005. – 18 с.

20. Филиппенко Н.Г., Поветкин С.В. Методология клинико-экономического исследования (фармакоэкономический анализ в таблицах и схемах). – Курск: КГМУ, 2005. – 22 с.

21. Федеральный закон № 489 от 25 декабря 2018 г. О внесении изменений в статью 40 федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций. Электронный ресурс: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=314269&fld=134&dst=1000000001,0&rnd=0.6258959452067374#0782460369798017>

22. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. Чучалина А.Г. – Выпуск XVII. – М.: Видокс, 2016. – 1045 с.

23. Sackett D.L., Haynes R.D., Guyatt G.H., Tugwell P. Clinical Epidemiology Basic Science for Clinical Medicine. Boston: Little Brown; 1991.