



ВОЛГОГРАДСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

Достижения современной фармакологии



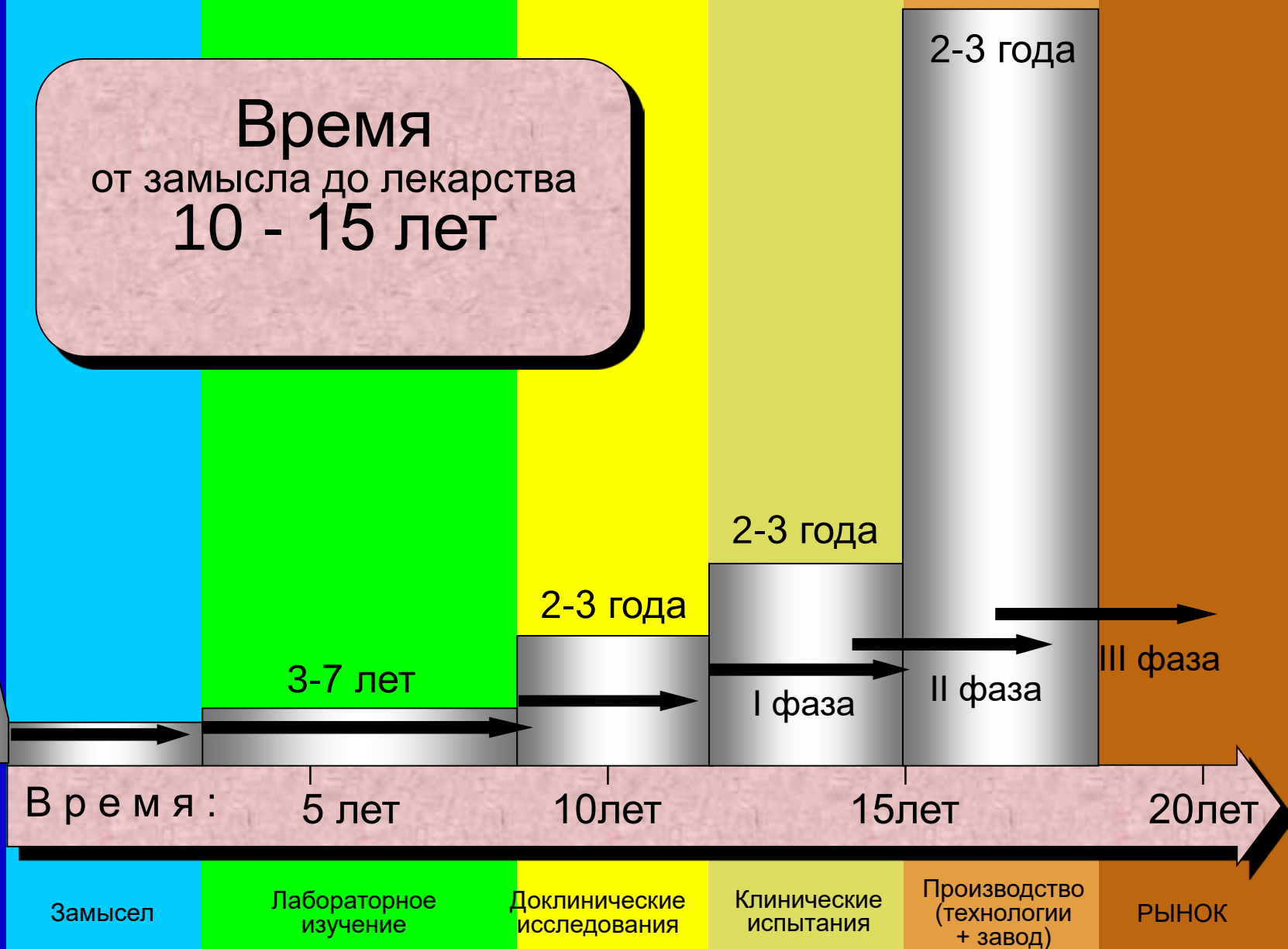
ОРИГИНАЛЬНЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

- Оригинальный препарат (инновационный препарат, «бренд») — впервые синтезированное и прошедшее полный цикл исследований лекарственное средство, активные ингредиенты которого защищены патентом на определенный срок (обычно 20-25 лет).

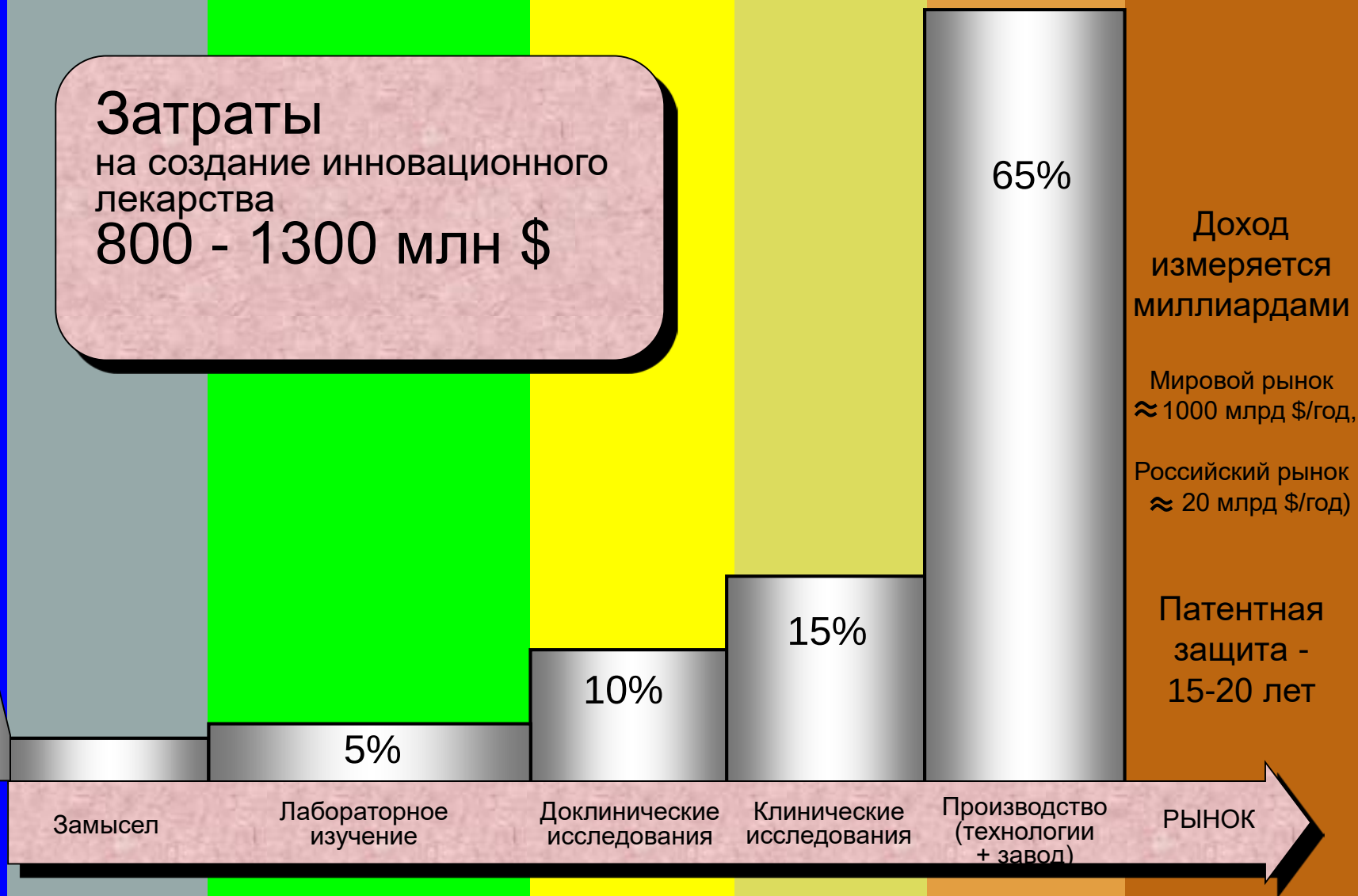
ВОЗ



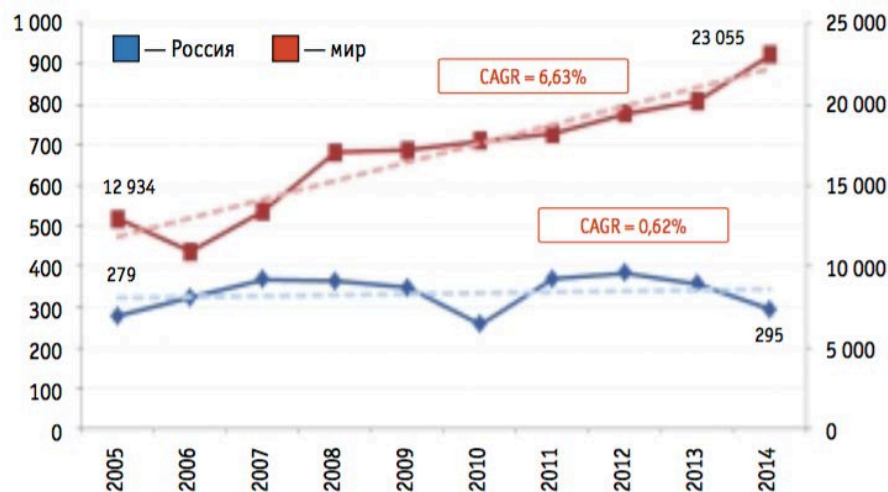
Время
от замысла до лекарства
10 - 15 лет



Затраты
на создание инновационного
лекарства
800 - 1300 млн \$

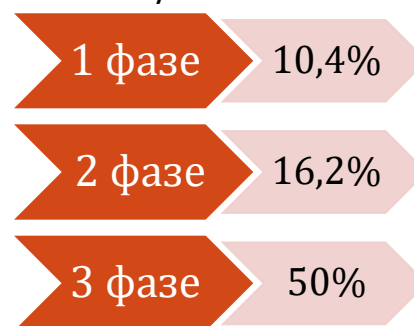


ДИНАМИКА МИРОВОГО И РОССИЙСКОГО РЫНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ



CGRA – среднегодовой темп роста Источник: www.clinicaltrials.gov, www.grls.rosminzdrav.ru.

Доходят до
регистрации в качестве препарата
от числа участвовавших в:



По некоторым группам лекарственных
средств:
для лечения болезни Альцгеймера 0,4%

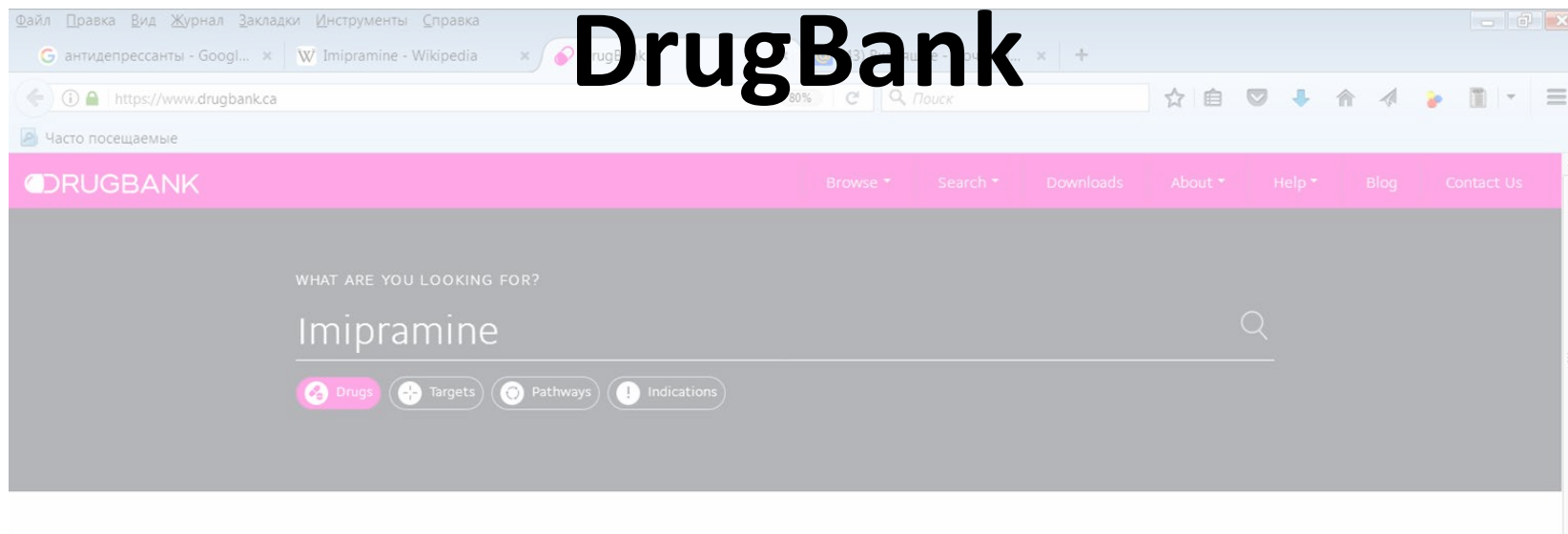


Внедренные ЛП с 1993 г. по 2014 г. НМС - новые молекулярные субстанции, ЗРБ - заявки на регистрацию биопрепаратов

*Nature America, M. Hay et al., 2014;
Alzheimers Res. Ther., J.L. Cummings et
al., 2014.*



Банк лекарственных веществ



<https://www.drugbank.ca/>

The DrugBank database is a unique bioinformatics and cheminformatics resource that combines detailed drug data with comprehensive drug target information.

The latest release of DrugBank (version 5.1.0, released 2019-07-03) contains 11,885 drug entries including 2,527 approved small molecule drugs, 1,118 approved biotech drugs, 129 nutraceuticals and over 5,755 experimental drugs. Additionally, 5,132 non-redundant drug target/enzyme/transporter/carrier interactions are linked to these drug entries. DrugBank also contains more than 200 data fields with half of the information being devoted to drug/chemical data and the other half devoted to drug target or protein data.

[About DrugBank](#)

11,9 тыс. лекарств
5,2 тыс. биомолекул

DRUGBANK TOP DRUGS

1. **Acetaminophen**
For temporary relief of fever, minor aches, and pains.
2. **Acetylsalicylic acid**

FEATURED DRUG



Заболевания, для которых требуется создание новых или оптимизация существующих лекарственных средств

- Сахарный диабет
- Вирусные инфекции
- Бактериальные инфекции
- Гипертоническая болезнь
- Ишемическая болезнь сердца и мозга
- Злокачественные новообразования
- Психические расстройства и расстройства поведения

Современные технологии в создании лекарственных средств

Фундаментальная медицина и фармакология

- ✓ Достижения молекулярной биологии и молекулярной фармакологии
- ✓ Рост числа инновационных мишеней действия лекарственных средств
- ✓ Биоинформационные технологии
- ✓ Геномика, протеомика
- ✓ Omic's технологии
- ✓ Генотерапевтические препараты

Синтез

- ✓ Медицинская химия
- ✓ Новые химические технологии
- ✓ Стереоселективный синтез
- ✓ Комбинаторная химия
- ✓ Биотехнологии

Биоинформатика и компьютерные технологии

- ✓ Компьютерный дизайн лекарств
- ✓ Библиотеки новых химических соединений
- ✓ Привилегированные подструктуры
- ✓ Трансляционная медицина

Скрининг

- ✓ Высокоскоростной скрининг
- ✓ Мишень-ориентированный поиск

Экспериментальная фармакология и токсикология

- ✓ Валидные модели, максимально приближенные к клинической патологии
- ✓ Технологии трансляционной медицины

Клиника

- ✓ Доказательная медицина
- ✓ “Золотые” стандарты клинических испытаний
- ✓ Широкомасштабные многоцентровые клинические исследования
- ✓ Уровни доказательности клинической эффективности лекарственных средств (популяционный уровень исследований)
- ✓ Технологии трансляционной медицины

Регистрация новых лекарственных средств и контроль качества

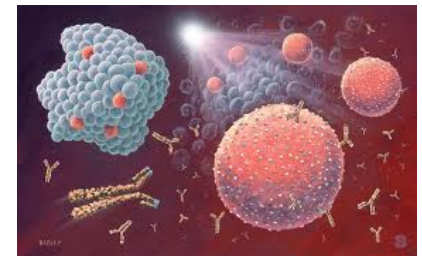
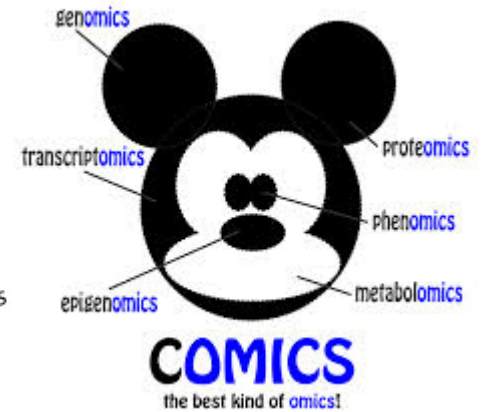
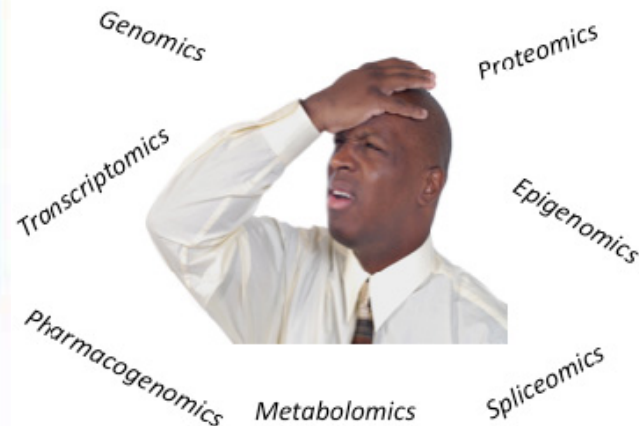
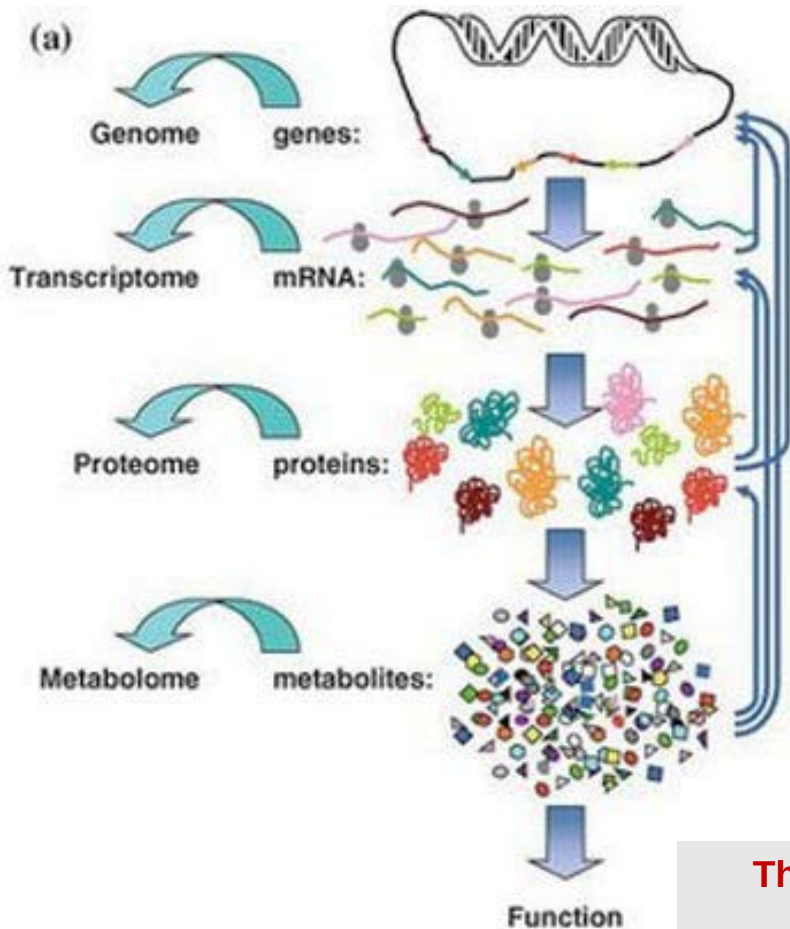
- ✓ Гармонизация стандартов качества (GLP, GCP, GMP и т.д.)
- ✓ Фармакоэкономика
- ✓ Фармакоэпидемиология



The “omics” revolution:

holistic ways of looking at complex systems

Genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics, metabonomics, cytomics, epigenomics, ribonomics, oncopeptidomics, lipidomics, glycomics, spliceomics, interactomics



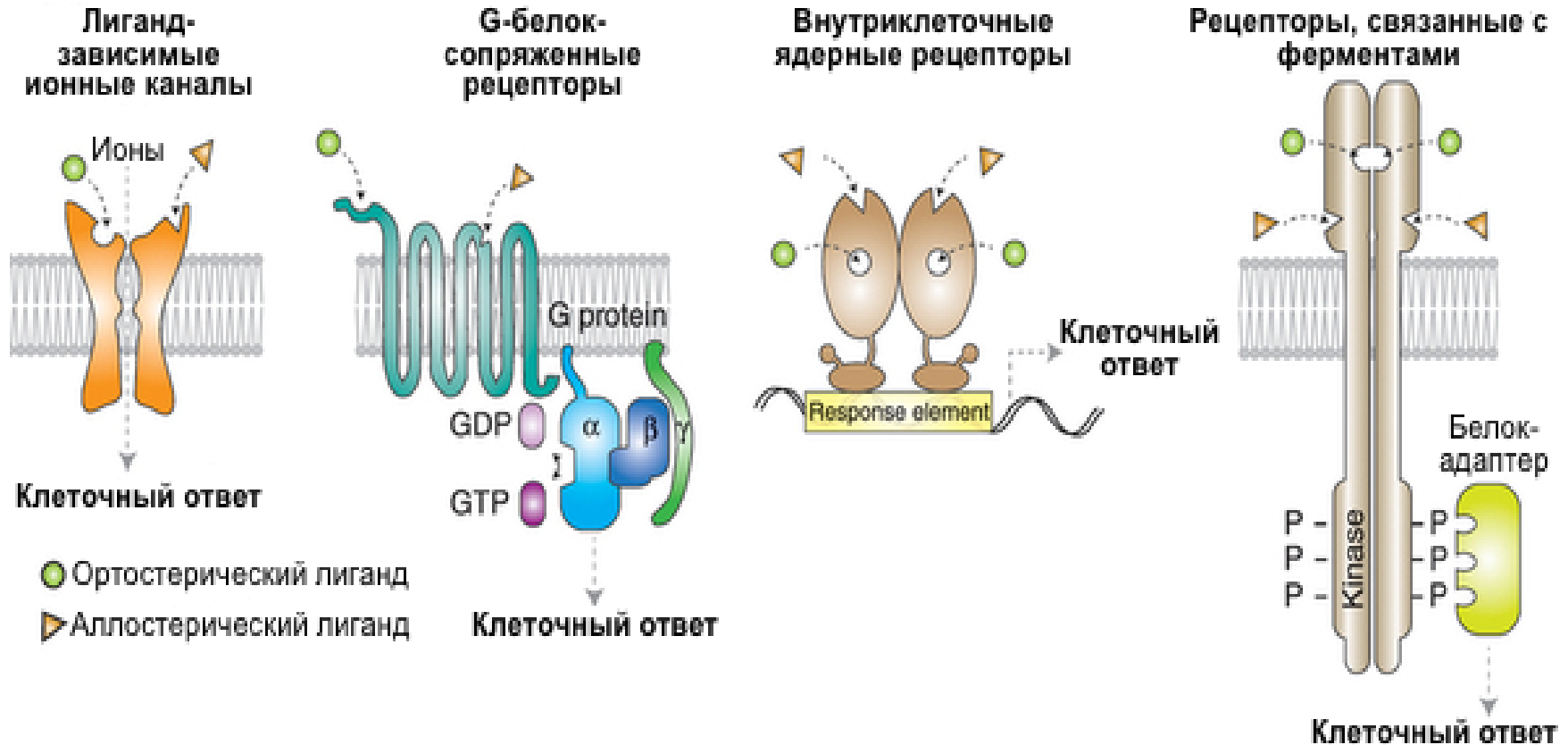
The shift from the “*Hardware*” of Life to the “*Software*” of Life
(Zerhouni, 2012)

UniProtKB

<https://www.uniprot.org/>

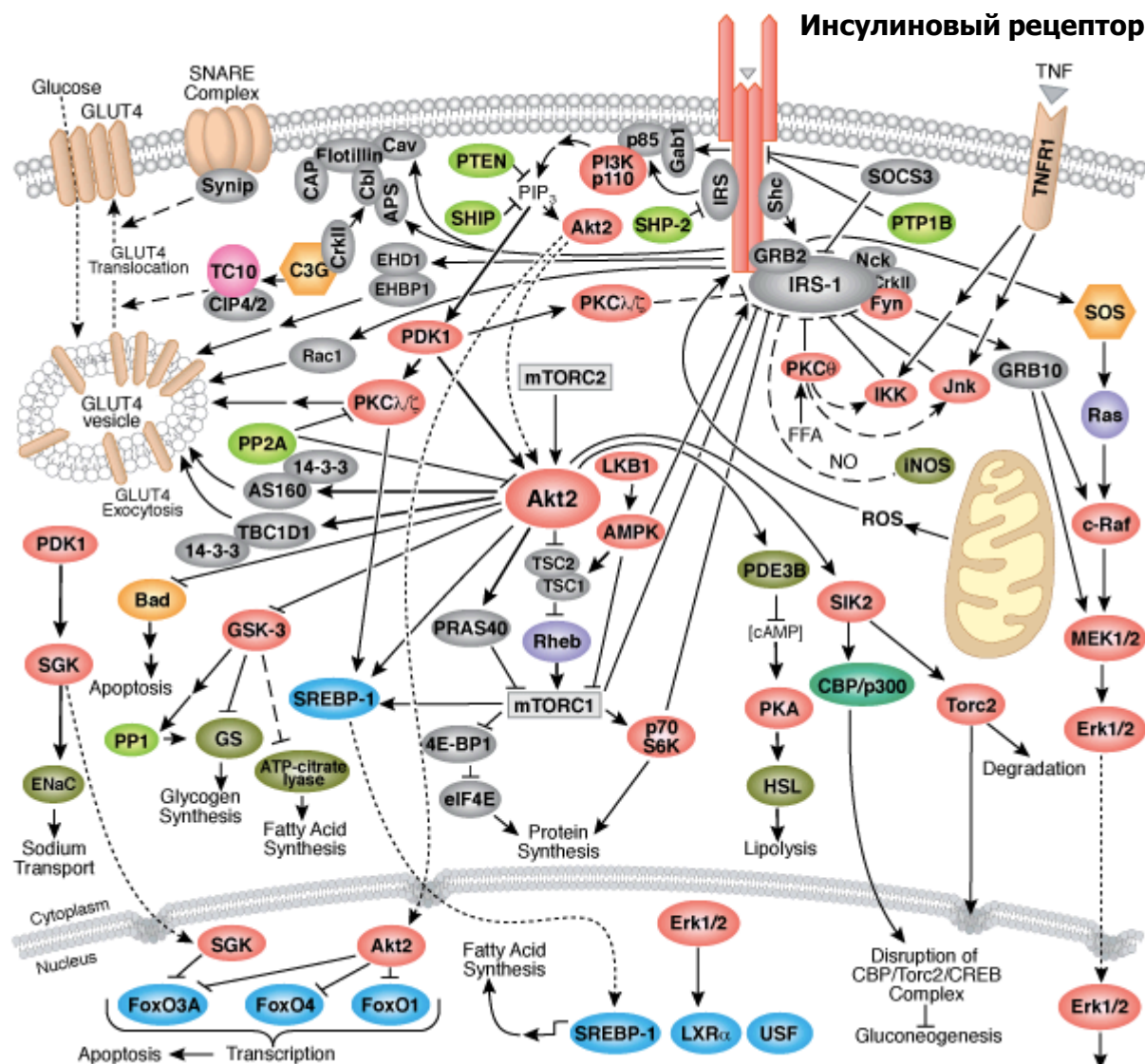
120,8 млн. белков

РЕЦЕПТОРНЫЕ СЕМЕЙСТВА



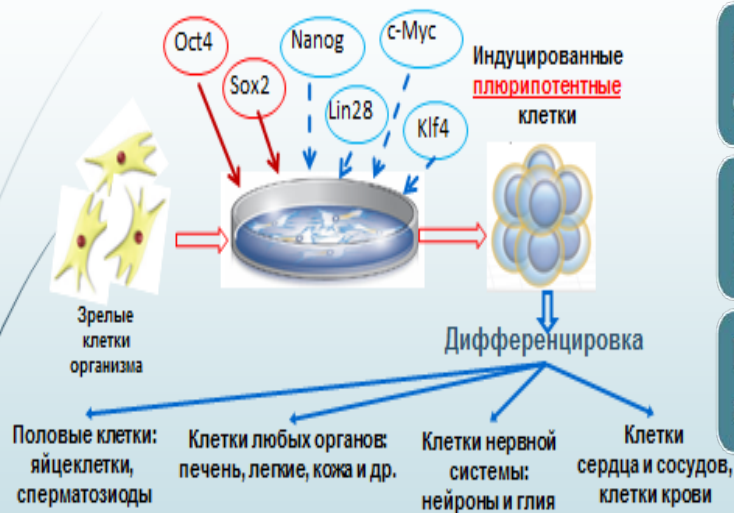
ПРИМЕР ПОСТРЕЦЕПТОРНОЙ ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛА

Тирозинкиназное семейство рецепторов



ГЕНОТЕРАПИЯ И РЕГЕНЕРАТИВНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ:

Обратимость дифференцировки



С. Яманака и Д.Гердон, Нобелевская премия 2012

Внесение «здоровой» копии гена (лечение моногенных заболеваний)

Внесение дополнительных копий гена (экспрессия факторов роста для стимуляции регенерации)

Коррекция генома с целью исправления дефекта (редактирование генома с помощью CRISPR/Cas9)

Подавление экспрессии генов или перепрограммирование клеток с помощью доставки малых РНК

Биоинформатика

**Область науки, в которой решаются
биологические задачи с помощью
вычислительных методов математики и
информационных технологий**

Разделы биоинформатики

Биоинформатика последовательностей

Структурная биоинформатика

Компьютерная геномика

СХЕМА СКРИНИНГА РЕЦЕПТОРНОЙ И ПОСТРЕЦЕПТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ВЕЩЕСТВ

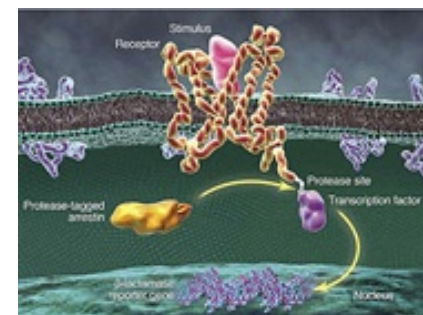
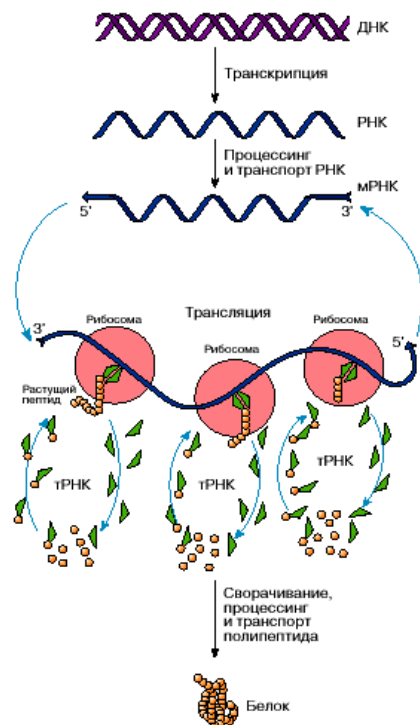
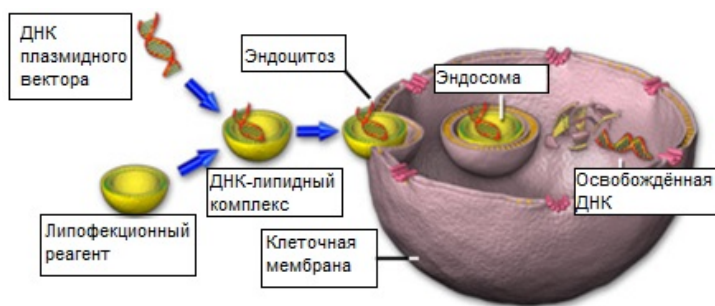
Выделение генов
и
трансфекцирование
клеток человека
in vitro



Воспроизводство в
клетках
рецепторных/пост-
рецепторных
мишеней



Исследование
взаимодействия
веществ с мишенями



АВТОМАТИЗИРОВАННЫЕ СИСТЕМЫ ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНОГО СКРИНИНГА



- Наиболее производительные системы ВПС могут скринировать до 1 млн. образцов в день.
- Лимитирующей стадией становится анализ результатов ВПС.



ВОСПРОИЗВЕДЕННЫЙ (ГЕНЕРИЧЕСКИЙ) ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

- лекарственный препарат, который имеет такой же качественный состав и количественный состав действующих веществ в такой же лекарственной форме, что и референтный лекарственный препарат, и биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которого референтному лекарственному препарату подтверждена соответствующими исследованиями

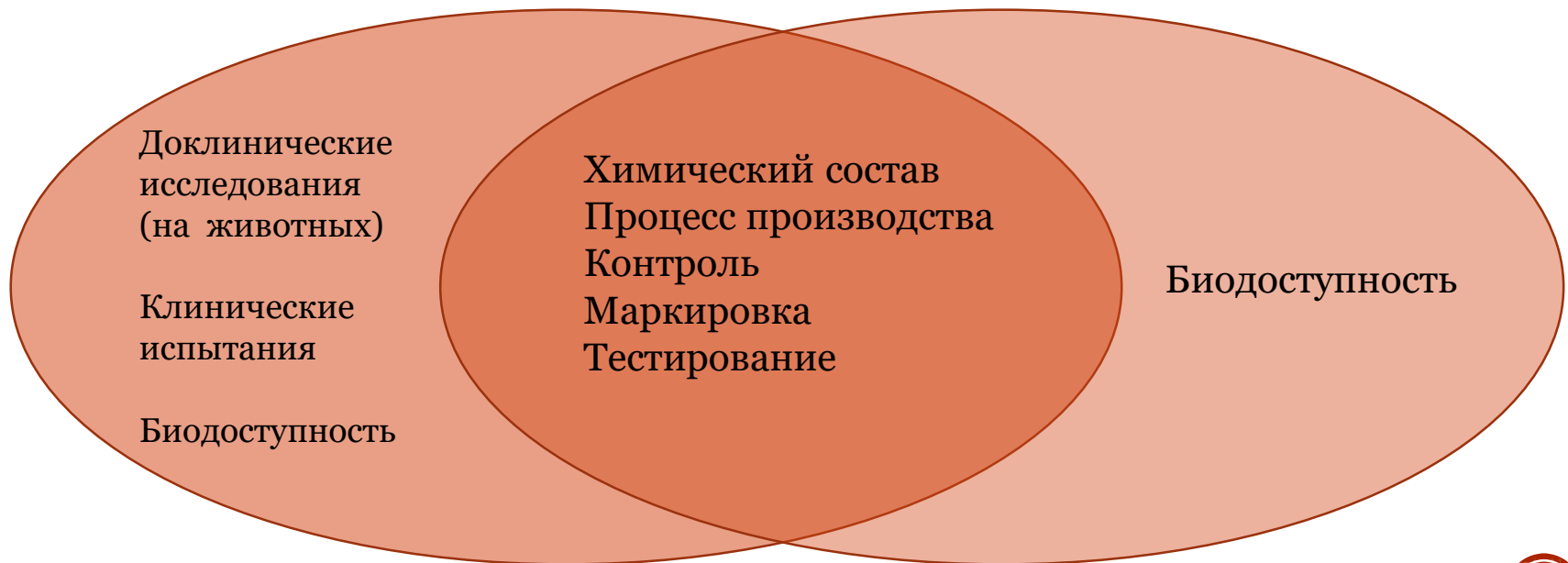
ФЗ N 61-ФЗ от 12.04.10 в ред ФЗ N 429-ФЗ от 22.12.14



НОРМАТИВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ ДЛЯ ПОДАЧИ ЗАЯВКИ НА ОРИГИНАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ И НА ГЕНЕРИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ

Заявка на новый препарат
(NDA): оригинальное
лекарство

Сокращенная процедура
регистрации новых препаратов
(ANDA): генерик,
фармацевтический эквивалент



ГЕНЕРИЧЕСКИЕ ИЛИ МУЛЬТИИСТОЧНИКОВЫЕ ЛП

- В документах ВОЗ ввиду различной в разных странах трактовки термина «генерик» рекомендуется использовать термин «мультиисточниковый лекарственный препарат» (англ. *multisource*)
- ВОЗ определяет их как фармацевтически эквивалентные или фармацевтически альтернативные препараты



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ

- Лекарственные препараты, содержащие одинаковое количество одной и той же активной субстанции (субстанций) в одной и той же лекарственной форме, которая отвечает одинаковым или сопоставимым стандартам качества, и предназначены для одного пути введения

Multisource (generic) pharmaceutical products: Guidelines on registration requirements to establish interchangeability / WHO technical report series, №992 (2015)



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АЛЬТЕРНАТИВА

- Лекарственные средства, содержащие один и тот же активный компонент, но в различной химической форме (соли, эфиры, и др.), либо различные по дозировке или по силе»

EMA (2001)

- Лекарственные средства, содержащие одно и то же действующее вещество, но в различных формах (соли, эфиры, комплексы, комплексоны, клатраты), либо различные по дозировке или по силе»

37-е изд. Оранжевой книги FDA (2017)



НАПРАВЛЕНИЯ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ АЛЬТЕРНАТИВЫ

- новые соли или эфиры
- стереоселективные соединения (энантиомеры) комплексные соединения
- различные по морфологии субстанции
- различные по дозировке или по силе
- клатраты
- и .т.д.



ПРИМЕРЫ «ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ АЛЬТЕРНАТИВЫ» (НОВЫЕ СОЛИ)

Амлодипина
безилат
(патент истек в
2004г.)

Амлодипина
малеат
(внутр. химич.
нестабилен)

Амлодипина
аспартат

Периндоприла
аминатретибутил

Периндоприл
L-аргинин

Клопидогрела
бисульфат

Клопидогрела
безилат

Метилэтилпиридинол
(Эмоксипин)

Эмоксипин
+
Сукцинат
(Мексидол)

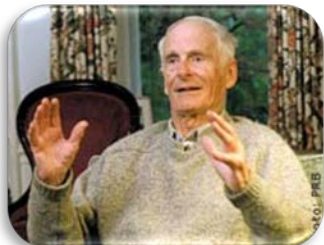


ТИПЫ СТЕРЕОИЗОМЕРИИ

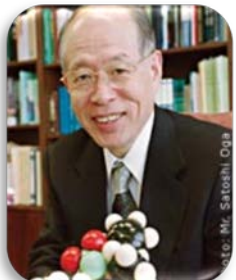
- Геометрическая (цис-транс)
- Конформационная
- Центральная (оптическая)
- Аксиальная
- Планарная
- Спиральная
- Топологическая



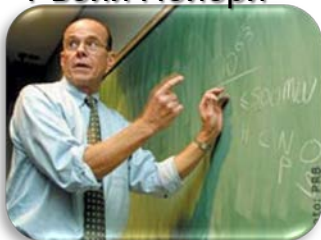
СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ



Уильям Нойлес



Рьёи Нойори



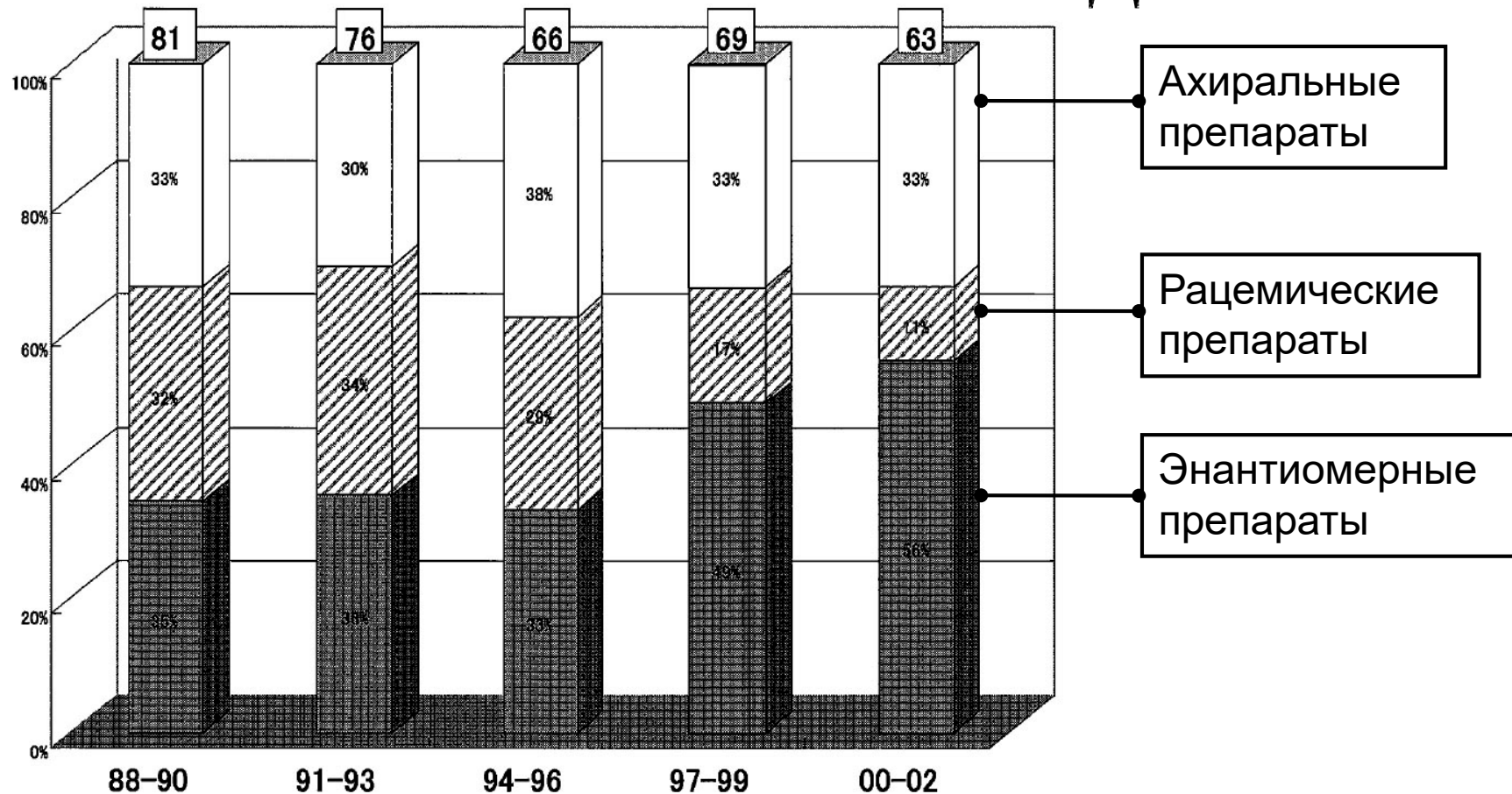
Барри Шарплесс

Группа ученых из США и Японии (У. Ноулес, Б. Шарплесс, Р. Нойори) была удостоена Нобелевской премии по химии 2001 года за создание хиральных катализаторов [The Nobel Prize in Chemistry 2001: Information for the Public (10 October 2001) // Nobelprize.org: Официальный сайт Комитета по Нобелевским премиям. - 2010. URL:

http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2001/public.html.]



ДИНАМИКА РЕГИСТРАЦИИ СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫХ СРЕДСТВ

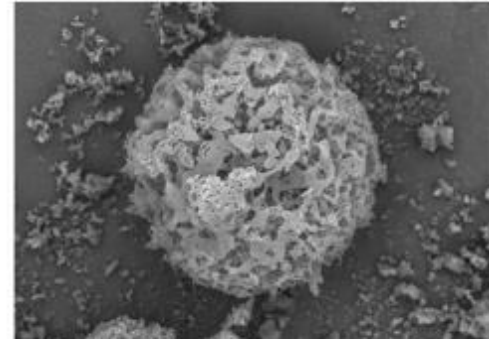
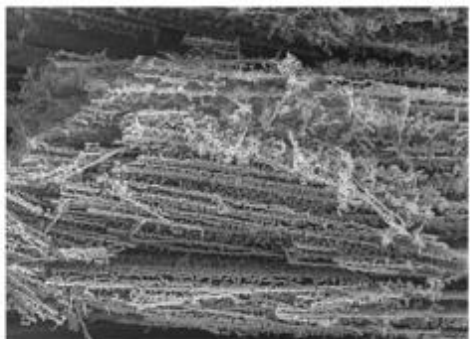
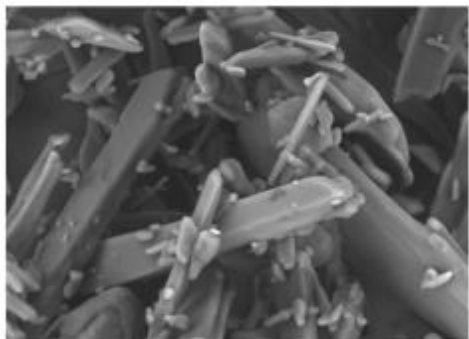


Япония, 1988 – 2002 гг.; J. Health Sci., 2008, 54(1), 23-29.



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АЛЬТЕРНАТИВА (МОРФОЛОГИЯ СУБСТАНЦИИ). СПОСОБЫ ВЛИЯНИЯ НА СВОЙСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

- Варьирование размера частиц (микрометры или нанометры)
- Варьирование формы частиц
- Изменение способа организации частиц в ансамбль
- Варьирование структуры (полиморфизм, полиаморфизм)
- Приготовление солей, сольватов, молекулярных комплексов, со-кристаллов
- Приготовление полифазных систем
- Варьирование пространственного распределения фаз в полифазной системе



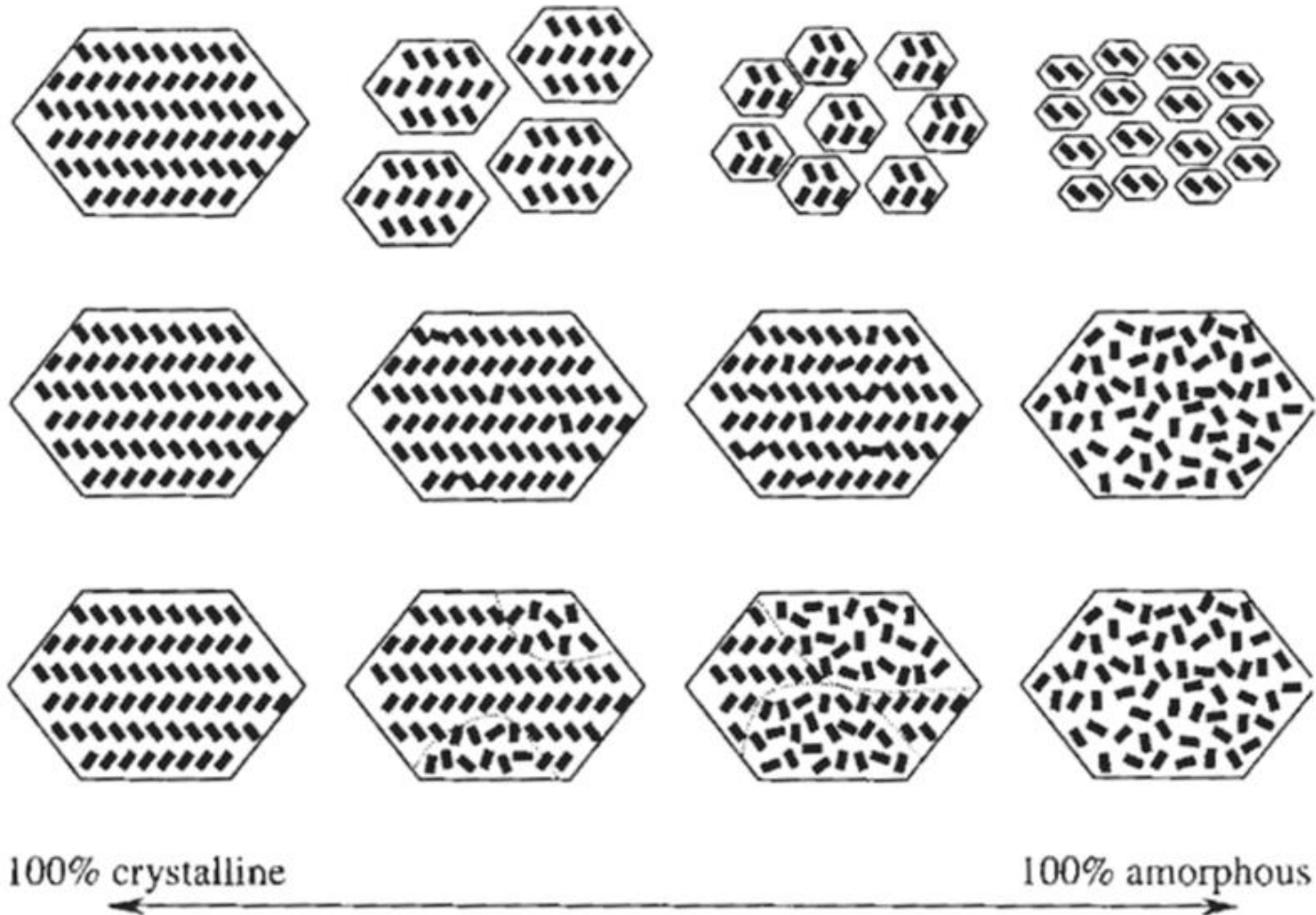
ПОЛИМОРФИЗМ (АЛЛОМОРФИЗМ) ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Одно и то же вещество кристаллизуется в разных структурах

- Жесткие молекулы - разные упаковки (глицин)
- Гибкие молекулы - конформационный полиморфизм, (сульфатиазол, хлорпропамид, серин)
- Полиморфизм, сопровождающийся перераспределением электронной плотности, цвиттер-ионной или валентной изомерией (пироксикам)
- Полиморфные модификации при Р, Т: равновесная + неравновесные (нестабильные и метастабильные)



АМОРФНЫЕ СОСТОЯНИЯ



ПОВЫШЕНИЕ РАСТВОРИМОСТИ ЗА СЧЕТ ПОЛУЧЕНИЯ АМОРФНЫХ ФОРМ В ХОДЕ МЕХАНИЧЕСКОЙ АКТИВАЦИИ

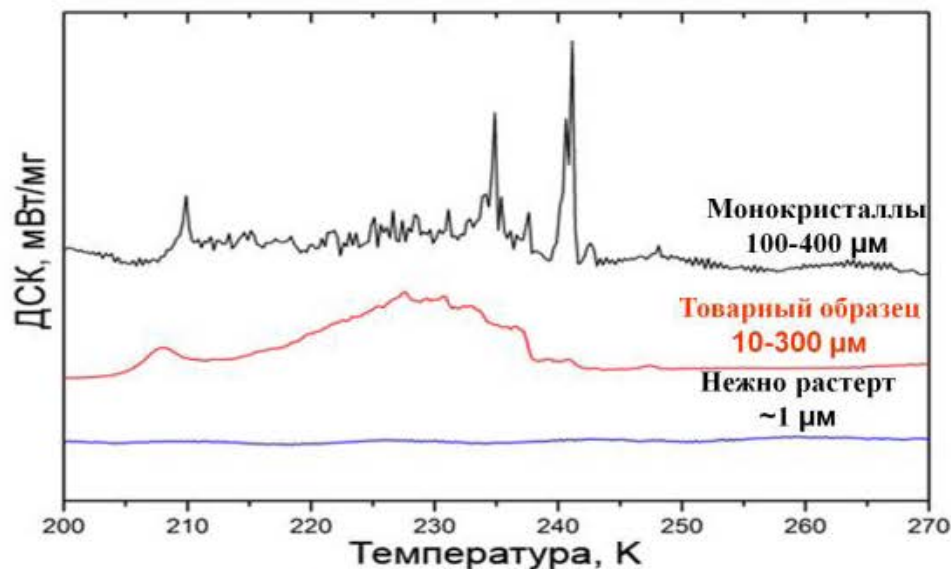
Лекарственное вещество	Класс препаратов	Растворимость без активации / после активации	Ссылка
Глибенкламид	Антидиабетическое средство	0.3 мг / см ³ 12.4 мг / см ³	<i>Fukami et al, 2006</i>
Гликвидон	Корректировка гипогликемии	0.14 мг / см ³ 9 мг / см ³	<i>Miro et al, 2004</i>
Медротестрона пропионат	Противо-опухолевый	1.2 мг / см ³ 340 мг / см ³	<i>Grassi et al, 2000</i>
Нифедипин	Вазодилатор, блокатор Са каналов	5 мг / см ³ 89 мг / см ³	<i>Sugimoto et al, 1998; Yang et al, 2004</i>

Образованию и сохранению аморфных состояний способствует обработка со вспомогательными веществами

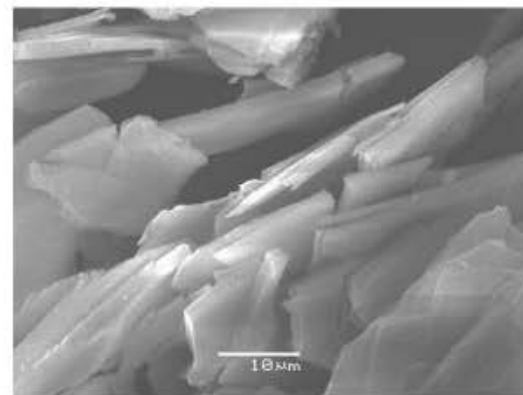


ВЛИЯНИЕ МИКРОНИЗАЦИИ НА ФАЗОВЫЙ ПЕРЕХОД

Дифференциальная сканирующая калориметрия

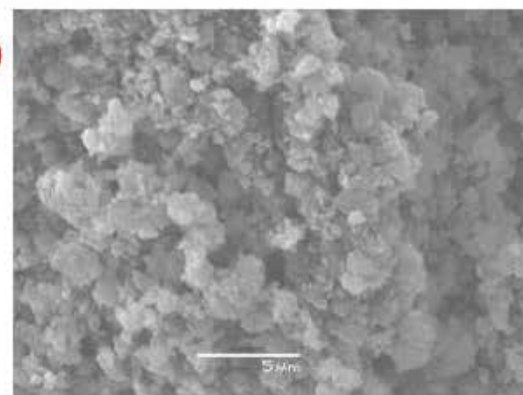
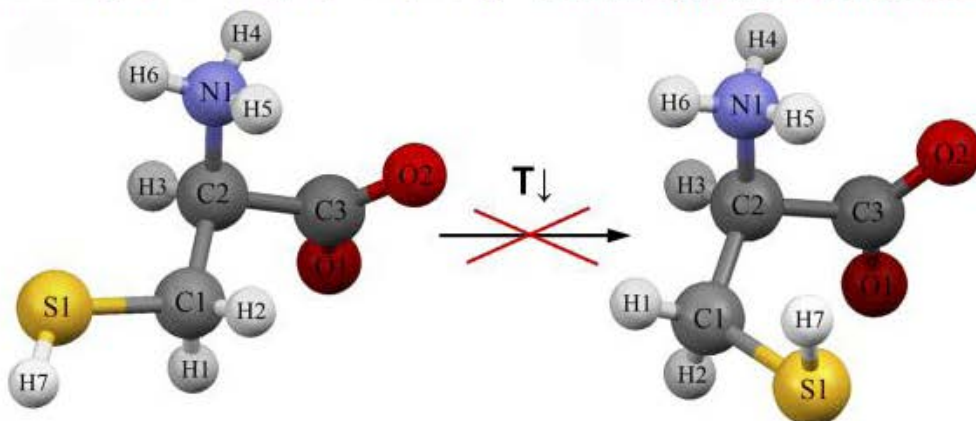


Сканирующая электронная микроскопия



Разрушившиеся монокристаллы после 20 циклов охлаждения / нагрева

Полиморфная модификация (I) Полиморфная модификация (II)



Нежно растертый образец



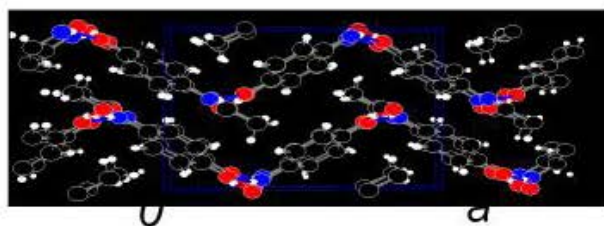
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВЫСОКОГО ДАВЛЕНИЯ



Высокое давление P



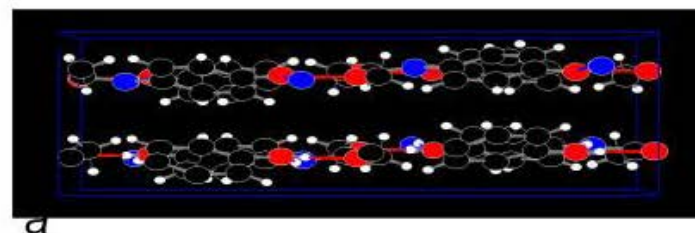
Полиморфное превращение формы I ($P2_1/n$) в форму II (Pbca)



давление



мельница



Обработка в мельнице (P, σ)



Полиморфное превращение формы II (Pbca) в форму I ($P2_1/n$)



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АЛЬТЕРНАТИВА

Повышение
эффективности

Снижение токсичности

«Обновление» патента



Биофармация - это научная дисциплина фармации, занимающаяся исследованием влияния физических и физико-химических свойств действующих и вспомогательных веществ в лекарственных препаратах, производимых в различных лекарственных формах, но в одинаковых дозах, на их терапевтический эффект.



ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ -ЭТО ГРУППА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С ИЗМЕНЕННЫМИ, ПО СРАВНЕНИЮ С ОБЫЧНОЙ ФОРМОЙ, МЕХАНИЗМОМ И ХАРАКТЕРОМ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ.

В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ УПРАВЛЕНИЯ ПРОЦЕССОМ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ РАЗЛИЧАЮТ:

- I - ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ С КОНТРОЛИРУЕМЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ;
- II - ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ПРОЛОНГИРОВАННЫЕ.

ОБЕ ЭТИ ГРУППЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КИНЕТИКИ ПРОЦЕССА МОГУТ ПОДРАЗДЕЛЯТЬСЯ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ:

- С ПЕРИОДИЧЕСКИМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ;
- С НЕПРЕРЫВНЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ;
- С ОТСРОЧЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ.



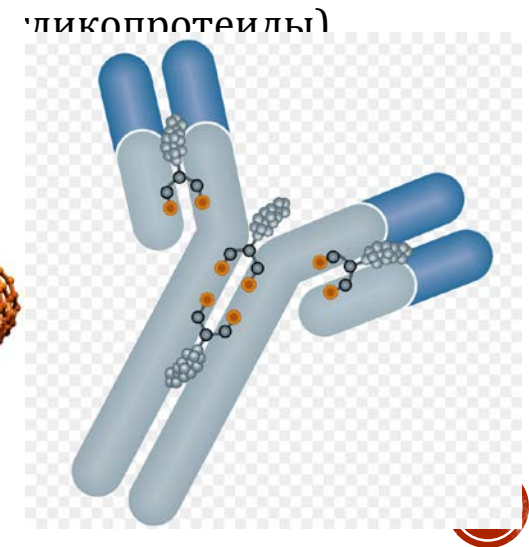
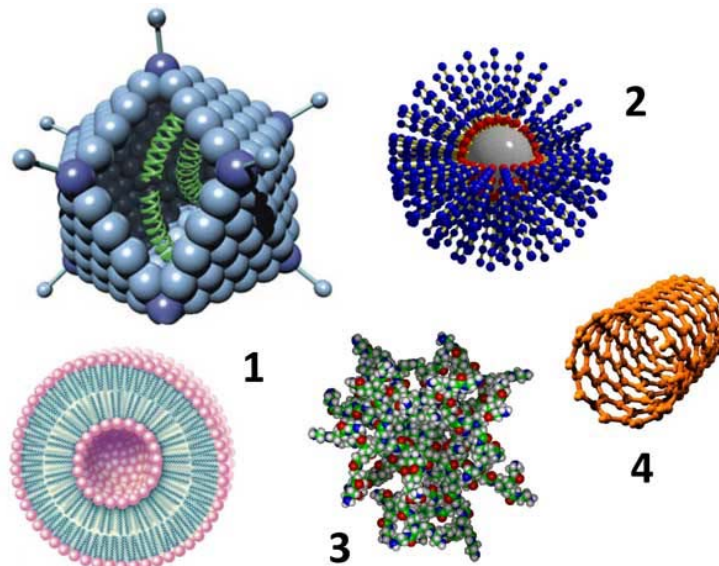
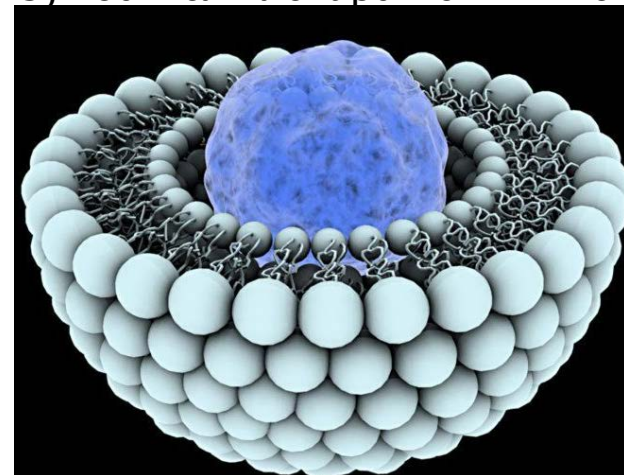
Smart Insulin или просто умный инсулин



Терапевтические системы с направленной доставкой лекарственных веществ

- 1) носители лекарственных веществ первого поколения (микрокапсулы, микросферы) предназначены для внутрисосудистого введения вблизи определенного органа или ткани;
- 2) носители лекарственных веществ второго поколения (нано-капсулы, липосомы) размером менее 1 мкм объединяются в одну группу под названием коллоидных носителей. Они распределяются преимущественно в селезенке и печени – тканях, богатых клетками ретикуло-эндотелиальной системы. Разработаны методы получения нано-капсул с фенобарбиталом, diaзепамом, преднизолоном, инсулином, простагландинами; нано-сфер с цитостатиками, кортикостероидами; изучаются липосомы для доставки ферментов, хелатирующих и химиотерапевтических, противовоспалительных, противовирусных и белковой природы (инсулина) веществ;

3) носители лекарственных веществ

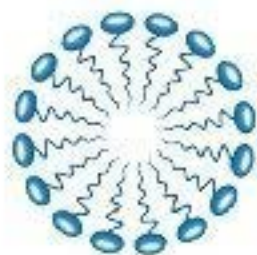
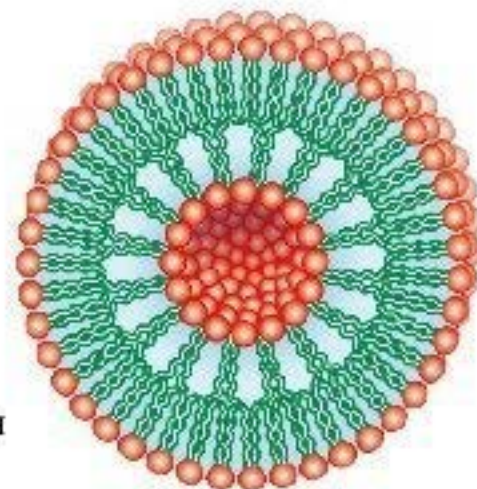


Нанотехнологии в адресной доставке лекарственных препаратов:

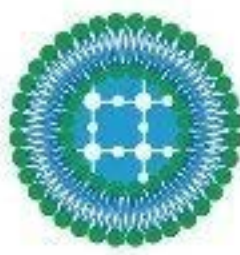
- Липосомы
- Нанокапсулы



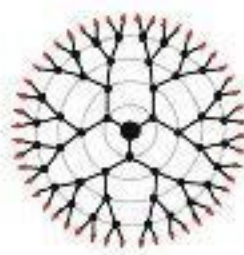
фосфолипидная молекула



мицеллы



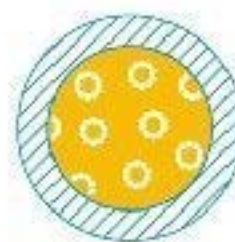
везикулы



дендримеры



жидкие кристаллы



нанокапсулы



наносферы



УРОВНИ ДОСТОВЕРНОСТИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛС

А. Высокая достоверность

- ❑ Основана на заключениях систематических обзоров
- ❑ Систематический обзор - системный поиск данных из всех опубликованных клинических испытаний, критической оценки их качества и обобщения методом мета-анализа

В. Умеренная достоверность

- ❑ Основана на результатах по меньшей мере нескольких независимых рандомизированных контролируемых клинических испытаний (*РКИ*)

С. Ограниченная достоверность

- ❑ Основана на результатах по меньшей мере одного клинического испытания, не удовлетворяющего критериям качества (например, без рандомизации)

Д. Неопределенная достоверность

- ❑ Утверждение основано на мнении экспертов (клинические исследования отсутствуют)



**«Золотым стандартом» клинического
испытания признано
рандомизированное двойное слепое
плацебо-контролируемое исследование**

ТРЕБОВАНИЯ GCP К МЕТОДИЧЕСКОМУ УРОВНЮ И ХОДУ РКИ (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

❑ **Контрольная группа**

плацебо-контроль, ЛП сравнения, контроль с отсутствием лечения, параллельный контроль, исторический контроль

❑ **Рандомизация**

простая, последовательность номеров, блочная, стратификация на группы, мультицентровая и т.д.

❑ **«Слепота»**

открытое исследование, одиночный слепой, двойной слепой, тройной слепой

❑ **Структура исследования**

❑ **Определение клинического фенотипа**

критерии включения/не включения в исследование на пациентах, однородных по возрасту, полу, сопутствующей патологии и т.д.

❑ **Границы исследования (жесткие, мягкие)**



СТАДИИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

(ПРОВОДЯТСЯ ТОЛЬКО В КЛИНИКАХ, ИМЕЮЩИХ СЕРТИФИКАТ И ПОДГОТОВЛЕННЫЙ ПЕРСОНАЛ)

I фаза – клинико-фармакологическое исследование

- (служит для изучения фармакокинетических свойств и подтверждения безопасности нового лекарственного средства (5-10 добровольцев))

II фаза – пилотные (фаза IIa) и контролируемые (фаза IIб) исследования (100-200 больных)

IIa – поиск дополнительных фармакологических свойств изучаемых веществ

IIб – контролируемые исследования (контроль исходного состояния, плацебо-контроль, активный контроль); обязательна рандомизация для исключения отличий больных в группах по половому признаку, возрасту, тяжести заболевания и т.д.

- Открытые исследования – врач и больной знают способ лечения.
- Слепые исследования – простые и двойные.
- Заранее определяются критерии эффективности – клинические, лабораторные и инструментальные

СТАДИИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- III фаза – расширенные клинические исследования (рандомизация, плацебо-контролируемые, неконтролируемые, иногда многоцентровые)
- IV фаза – пострегистрационные исследования
 - Ретроспективные исследования проводятся на основании прошлого опыта.
 - Проспективные исследования планируются на перспективу (до начала набора больных) и проводятся по общему протоколу. Используются для проведения многоцентровых международных исследований с последующим мета-анализом.

КРУПНОМАСШТАБНЫЕ (МЕЖДУНАРОДНЫЕ И НАЦИОНАЛЬНЫЕ) КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ

- Мультицентровые клинические исследования
- Систематические обзоры и мета-анализ

КРУПНОМАСШТАБНЫЕ РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ КОНТРОЛИРУЕМЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (МУЛЬТИЦЕНТРОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)

План мультицентрового исследования включает на основе клинической гипотезы:

- Цель исследования
- Единый протокол исследования
- Выборку из нескольких тысяч пациентов во всех точках мира
- Наблюдение за выбывшими из исследования больными
- Электронную карту с круглосуточной технической поддержкой
- Аудит центров, проводящих исследования

Преимущества:

- Сокращение сроков сбора необходимого объема информации
- Число пациентов возрастает не пропорционально

P.S. Некоторые авторы приравнивают результаты подобных исследований к мета-анализу

СИСТЕМАТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

Совокупность результатов всех рандомизированных контролируемых исследований нового препарата позволяет провести адекватные обобщения научных результатов

Этапы обобщения результатов рандомизированных контролируемых исследований:

- Выявление всех надежных источников
- Оценка каждой статьи по установленным критериям (GCP: рандомизация, слепота и т.д.)
- Объединение количественных результатов многих исследований (с учетом числа наблюдений)
- С помощью статистических методов выводится объединенный результат (мета-анализ)

(проводят, как правило, крупные международные или национальные центры доказательной медицины объединенные международной организацией «Кокрановское Сотрудничество»)

Трансляционные исследования – мост, связывающий достижения биомедицины и клиническую практику



Основная цель
трансляционной
медицины состоит в
**скорейшем
превращении
достижений
фундаментальных
медико-биологических
наук в новые
медицинские
технологии**



Основной девиз трансляционной медицины

BENCH



Биомедицинские
исследования

BEDSIDE



Клинические
исследования

COMMUNITY



Общественное
здоровье

Трансляционны
е исследования

Трансляционны
е исследования

**From bench to
bedside to
community**

**«От лабораторного стола к
постели больного и
общественному здоровью»**



ОПРЕДЕЛЕНИЯ

- **Трансляционная медицина** – наука об управлении процессом скорейшего переноса достижений биомедицинских исследований в медицинскую практику и общественное здравоохранение
- **Translational medicine** (also referred to as translational science) is a discipline within biomedical and public health research that aims **to improve the health of individuals and the community by "translating" findings into diagnostic tools, medicines, procedures, policies and education**
(https://en.wikipedia.org/wiki/Translational_medicine)
- **Перенос открытий**, сделанных в результате фундаментальных исследований в биомедицине, в медицинскую практику с целью улучшения диагностики и лечения
- Трансляционные исследования должны сократить сроки между академическими научными исследованиями и отраслевыми разработками, т.е. **ускорить перевод фундаментальных исследований в практическое приложение**

(Пальцев М.А., Белушкина Н.Н. (2012). Трансляционная медицина – новый этап развития молекулярной медицины. Трансляционная медицина, 2012, №4)



Этапы трансляции

Этап	Содержание	Примеры
T1. Перенос на человека (FTIH)	Оценка применимости технологии	Human Physiology and Pharmacology Proof of Concept (POC) First in Humans (FIH) (healthy volunteers) Phase 0 Clinical Trials Phase 1 Clinical Trials
T2. Перенос на пациента	Оценка эффективности технологии в оптимальных контролируемых условиях клинических исследований	Phase 2 Clinical Trials Phase 3 Clinical Trials
T3. Перенос в медицинскую практику (real-world practice)	Оценка эффективности технологии в условиях реальной медицинской практики	Phase 4 Clinical Trials Health Services Research Dissemination Communication Implementation Clinical Outcomes Research
T4. Перенос в популяцию (global health, общественное здравоохранение)	Оценка влияния технологии на здоровье популяции. Мероприятия в области охраны здоровья.	Population level Outcome Studies Social Determinants of Health

ТРАНСЛЯЦИОННАЯ МЕДИЦИНА



Инициатива критического пути (Critical Path Initiative): формат проведения исследований, согласно которому процессы тестирования по безопасности, верификации медицинской полезности и запуска малого, а затем массового производства предлагается вести параллельно.



- Персонализированная медицина представляет собой подход к оказанию медицинской помощи на основе знания индивидуальных характеристик пациентов (биомаркеров), которые позволяют стратифицировать пациентов в зависимости от предрасположенности к болезням и / или предполагаемому ответу на то или иное вмешательство (в т.ч. лекарство).
- Одной из основ персонализированной медицины является клиническая фармакогенетика, которая является внедрением в реальную клиническую практику. Одно лишь применение клинической фармакогенетики уже сегодня повышает эффективность и безопасность фармакотерапии у части пациентов.



ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА В КОНЦЕПЦИИ 3-5-7Р МЕДИЦИНЫ (*BY LEROY HOOD*)



ФАРМАКОЭКОНОМИКА

медицинская наука, определяющая возможность эффективного использования ресурсов и средств в здравоохранении. Учитывает прежде всего соотношение между затратами на лечение лекарственным средством и его эффективностью.

Основным инструментом является фармакоэкономический анализ – комплексный клинико-экономический анализ результатов использования медицинских вмешательств.

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

наука, изучающая эффективность, безопасность и использование лекарственных средств в реальных условиях на уровне популяции или больших групп людей, способствуя при этом рациональному и приемлемому, с точки зрения соотношения «стоимость/эффективность», применению наиболее эффективных и безопасных лекарственных средств.

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- Проведение мониторинга обращения ЛС в системе здравоохранения (больница, врач, пациент) и/или в фармацевтическом секторе (больница, врач, фармацевт). Используют различные количественные и качественные показатели.
- Анализ результатов и выбор приоритетов областей работы
- Разработка программы по организации лекарственного обеспечения
- Внедрение этих программ
- Оценка результатов внедрения программ

ФОРМУЛЯРНАЯ СИСТЕМА

система управления лекарственным обеспечением, строго регламентирующая применение лекарственных средств с целью оптимизации фармакотерапии наиболее распространенных заболеваний и снижения финансовых затрат на ее применение с использованием принципов доказательной медицины, фармакоэкономического анализа и фармакоэпидемиологии

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТАНДАРТЫ (РЕКОМЕНДАЦИИ)

- схемы лечения определенных заболеваний и синдромов, разработанные и утвержденные главными и ведущими специалистами с целью достижения максимального терапевтического эффекта с наименьшими финансовыми затратами

ФОРМУЛЯРНЫЙ СПИСОК

- Особый список лекарственных средств, который носит ограничительный характер и позволяет использовать только те лекарства, которые входят в данный список.
- Формуляры разрабатываются отдельно для каждого типа лечебного учреждения.



ВИДЫ ФОРМУЛЯРОВ

- Национальный /федеральный/ формулярный справочник или формулярный список;
- Территориальный формулярный справочник или формулярный список субъекта федерации (*региональный, областной,*);
- Формуляр ЛПУ;
- Формуляр для льготной категории населения;
- Формуляр системы медицинского страхования;
- Формуляр для амбулаторных больных;
- Формуляр для специалистов узкого профиля и т. д.



ПЕРЕЧЕНЬ ЖИЗНЕННО НЕОБХОДИМЫХ И ВАЖНЕЙШИХ ЛС

- перечень ЛС, которые рассматриваются "как наиболее важные и, следовательно, основные, незаменимые и необходимые для здоровья населения".
- Жизненно-важные ЛС - средства, без применения которых может наступить смерть больного или развиться тяжелые, опасные с точки зрения жизни осложнения /АБ, инсулины, стероиды и т.д./.
- Необходимые ЛС - средства, эффективные при лечении менее опасных, но серьезных заболеваний;
- Второстепенные ЛС - средства, предназначенные для лечения легких заболеваний, средства сомнительной эффективности и дорогостоящие ЛС с симптоматическими показаниями.



ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТАНДАРТЫ

- Схемы лечения определенных заболеваний и синдромов, разработанные и утвержденные главными и ведущими специалистами с целью достижения максимального терапевтического эффекта с наименьшими финансовыми затратами



ФОРМУЛЯРНЫЕ СТАТЬИ ЛС

- Стандартизированные клинические сведения о лекарственном препарате, содержащие как фармакологические данные, так и исчерпывающие сведения о клинических особенностях применения ЛС / биоэквивалентность, фармакокинетика, особенности применения у беременных и др./, данные фармакоэкономического анализа.



ФОРМУЛЯРНЫЕ СТАТЬИ ЛС

- номер и наименование типа и класса фармакотерапевтической группы;
- международное название ЛС;
- все синонимы ЛС;
- основные фармакотерапевтические действия и эффекты;
- краткие сведения о доказательствах эффективности ЛС;
- краткие результаты фармакоэкономических исследований;
- фармакодинамика, фармакокинетика и биоэквивалентность;
- показания к применению ЛС;
- противопоказания к применению ЛС;



ФОРМУЛЯРНЫЕ СТАТЬИ ЛС

- критерии эффективности, принципы подбора, изменения дозы, отмены ЛС;
- предостережения и информация для медицинского персонала;
- ограничения при беременности, кормлении грудью, у детей, в пожилом возрасте, при недостаточности функции почек, печени, при отдельных заболеваниях и др.;
- побочные эффекты и осложнения при применении ЛС;
- передозировка лекарственного препарата и методы ее коррекции;
- взаимодействие с другими ЛС;
- формы выпуска, дозировка, применение ЛС;
- особенности хранения ЛС;



ФОРМУЛЯРНЫЙ СПРАВОЧНИК

- формулярный список, дополненный информацией формулярных статей и другой клинически важной информацией по органотерапевтическому принципу.



ИНСТРУКЦИЯ НА ЛС

- Научным центром экспертизы средств медицинского назначения одобрены инструкции:
 - инструкция по применению для специалистов;
 - инструкция по применению для потребителей (листок-вкладыш);



Инструкция на ЛС для специалистов

- название препарата на русском и латинском языке;
- регистрационный номер;
- торговое название, международное название, химическое рациональное название препарата;
- основные характеристики лекарственной формы;
- фармакологические свойства;
- показания к применению;
- противопоказания;
- способ применения и дозы;
- взаимодействие с другими ЛС;
- побочное действие;
- передозировка;
- форма выпуска;
- условия хранения;
- условия отпуска из аптек /по рецепту, без рецепта/;
- название и адрес изготовителя (импортера) и сведения о разработчике.



Листок-вкладыш для потребителя

- название препарата на русском языке;
- регистрационный номер;
- общие сведения для идентификации препарата;
- состав;
- фармакотерапевтическая группа;
- показания к применению;
- противопоказания;
- предупреждения;
- способ применения и дозы;
- побочное действие;
- форма выпуска;
- условия хранения;
- срок годности;
- условия отпуска из аптек;
- название и адрес изготовителя (импортера) и сведения о разработчике.

