

ДАРЬЯ МИХАЙЛОВА, @ABOUT_АРТЕКА

доказательный фармацевт, провизор

ЛЕКАРСТВА от...

Фармацевт
о препаратах первой
необходимости
и о том, чему
не место в вашей
аптечке

+ СПИСОК
АНАЛОГОВ
ДОРОГИХ
ЛЕКАРСТВ

- ✓ КАКИЕ ПРЕПАРАТЫ ОБЯЗАТЕЛЬНО ВСЕГДА ИМЕТЬ ПОД РУКОЙ?
- ✓ ЧТО ДОЛЖНО БЫТЬ В АПТЕЧКЕ ПОМИМО ЛЕКАРСТВ?
- ✓ КАК СЭКОНОМИТЬ НА ПОХОДЕ В АПТЕКУ?

Про лекарства. Доказательный
фармацевт о лекарствах и фуфломицинах

Дарья Михайлова

**Лекарства от... Фармацевт
о препаратах первой
необходимости и о том, чему
не место в вашей аптечке**

«ЭКСМО»

2022

УДК 615.1
ББК 52.8

Михайлова Д. С.

Лекарства от... Фармацевт о препаратах первой необходимости и о том, чему не место в вашей аптечке / Д. С. Михайлова — «Эксмо», 2022 — (Про лекарства. Доказательный фармацевт о лекарствах и фуфломицинах)

ISBN 978-5-04-177915-3

Тысячи ученых путем проб и ошибок трудились над тем, чтобы лекарство работало, чтобы вам удобно было его проглотить, чтобы оно подействовало как можно скорее и без побочных эффектов. Эта книга от доказательного фармацевта познакомит вас с огромным миром таблеток и пилюль, а еще ответит на множество вопросов, которые задает почти каждый человек, желающий купить лекарство, которое ему поможет. Действительно ли время приема так важно? И дело не только в том, до еды или после еды. Откуда болеутоляющее средство знает, что оно должно оказывать облегчающее действие на голову? Неужели никогда нельзя принимать антибиотики, запивая их молоком? Как справиться с побочными эффектами или как избежать опасного взаимодействия с едой и напитками? Как бонус, в середине книги автор приводит подробный список препаратов, на которых можно безопасно сэкономить (дженерики). **ВНИМАНИЕ!** Информация, содержащаяся в книге, не может служить заменой консультации врача. Перед совершением любых рекомендуемых действий необходимо проконсультироваться со специалистом. В формате PDF A4 сохранен издательский макет книги.

УДК 615.1
ББК 52.8

ISBN 978-5-04-177915-3

© Михайлова Д. С., 2022

© Эксмо, 2022

Содержание

Введение	7
I. Фармацевтическая технология: как создаются лекарственные препараты?	8
Глава 1. Откуда берется таблетка?	8
Выбор лекарственной мишени	8
Поиск и конструирование соединения-лидера	8
Типы исследований	10
Клинические испытания	12
Клинические испытания на детях	14
Конец ознакомительного фрагмента.	15

Дарья Сергеевна Михайлова

Лекарства от... Фармацевт о препаратах первой необходимости и о том, чему не место в вашей аптечке

Моим родителям – моим главным наставникам и продюсерам

© Михайлова Д.С., текст, 2022

© Оформление. ООО «Издательство «Эксмо», 2023



Москва 2023



Введение

Здравствуй, дорогой читатель! Меня зовут Михайлова Дарья, и я провизор. Провизор – это как фармацевт, только чуточку выше рангом в связи с высшим, а не средним профессиональным образованием. Заканчивала я единственный в нашей стране фармацевтический вуз СПХФУ. Начиная еще со студенческой скамьи, работала в аптеке. Прошла путь от разборщика товара до заведующей аптеки. Взяв эту планку, я уехала из маленького города в Санкт-Петербург и начала сотрудничество с частными медицинскими клиниками. Но, конечно, самым ярким опытом была работа в аптеке. Тысячи прошедших через мое небольшое аптечное окошко людей, тысячи запросов, сотни разных историй. А еще огромное количество ошибок. Ошибок, связанных с тем, что человек не понимает, как устроен его организм, как работает таблетка, что может повлиять на ее эффективность, на развитие побочных эффектов. Это все должен знать врач, скажете вы. Должен, но через врача тысячами проходят люди, на каждого из которых порой отведено 10–15 минут (если мы говорим о медицине по ОМС). Как вы думаете, успеет за это время доктор осмотреть пациента, поставить диагноз, назначить терапию и рассказать, как правильно принимать лекарство, какие продукты стоит исключить, чем нельзя запивать, можно или нельзя делить таблетку и т. д.? Кое-что нам все же стоит взять в свои руки. Это базовые вещи, которые я для вас постаралась перевести в своей книге с медицинского на простой человеческий. Надеюсь, после ее прочтения вы не только узнаете удивительный факты о нашем организме и мире таблеток, но и избежите ошибок при приеме лекарств.

I. Фармацевтическая технология: как создаются лекарственные препараты?

Глава 1. Откуда берется таблетка?

Мы, разумеется, покупаем таблетки в аптеке, но как они туда попадают?

Появление на рынке нового лекарственного препарата – сложная и длинная производственная цепочка, к тому же чрезвычайно ресурсоемкая и дорогостоящая. На создание лекарства может потребоваться несколько миллиардов долларов и около 10–15 лет.

Выбор лекарственной мишени

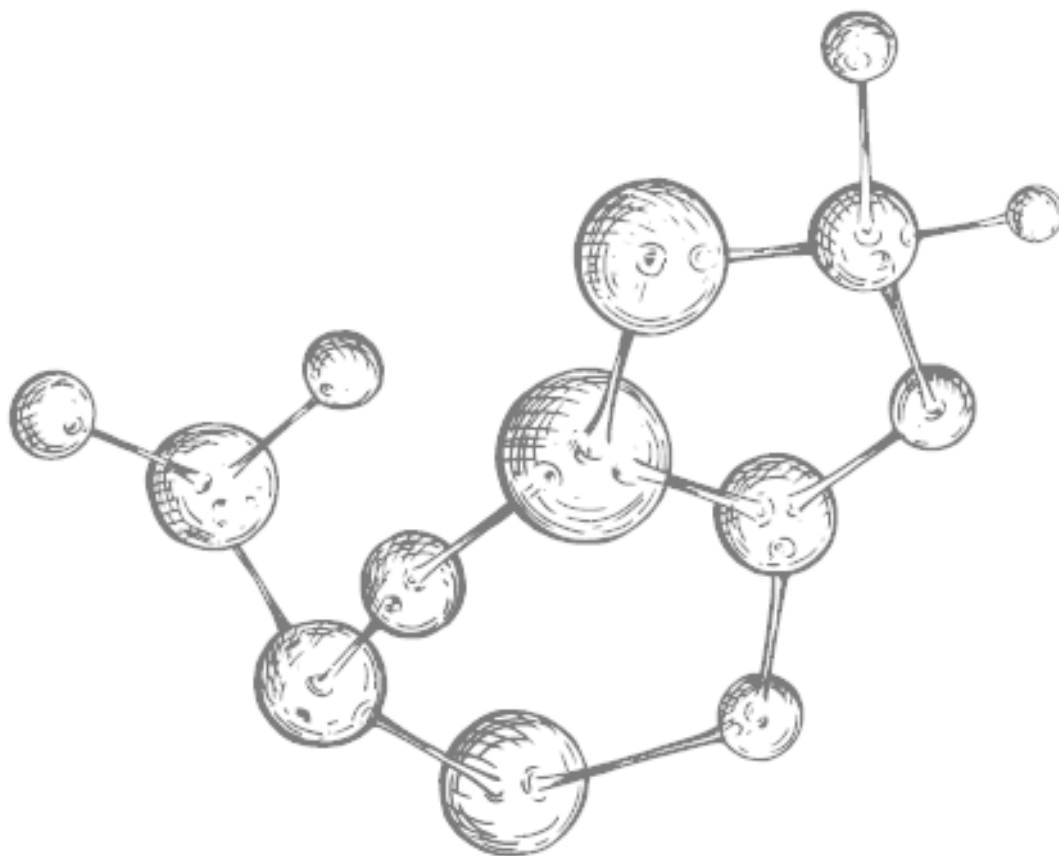
Все начинается с поиска мишени – биологической структуры (или структур), играющей важную роль в развитии конкретной болезни¹. Чтобы выбрать верную мишень, ученые должны иметь четкое представление о механизме заболевания. Необходимо точно знать, на что именно должно воздействовать лекарственное вещество. Нередко при этом оказывается, что биологическая мишень не только участвует в развитии патологии, но и задействована в иммунной защите организма, тогда препарат может даже навредить больному человеку. В таких случаях оценивается соотношение пользы и риска.

Поиск и конструирование соединения-лидера

За определением мишени следует скрининг – отбор химического соединения, обладающего необходимыми терапевтическими свойствами. Его также называют соединением-лидером. Сегодня этот процесс во многом компьютеризирован, так что большую часть работы продельывает не ученый, а специальная программа. Происходит тестирование сотен и тысяч молекул на предмет их физиологической активности по отношению к биомишени.

Когда соединение-лидер наконец идентифицировано, приступают к стадии оптимизации: синтезируются различные модификации структуры активного вещества. Иными словами, ученые конструируют идеальную молекулу-кандидата для будущего лекарства. Ту, что сможет эффективнее всего воздействовать на биологическую мишень, иметь наименьшее количество побочных эффектов, а также обладать оптимальными фармакокинетическими свойствами (растворимость в воде, всасываемость, химическая стабильность и т. д.).

¹ Биологической мишенью могут выступать ферменты, рецепторы, ионные каналы, белки-переносчики, нуклеиновые кислоты, липиды мембран и др. – Здесь и далее примечания редактора, если не указано иное.



Бывает также, что препарат, предназначавшийся для одних целей, во время клинических испытаний показывает свою эффективность в совершенно другой области. Например, как было в истории с «Виагрой».

В 1989 году два британских ученых, Питер Дан и Альберт Вуд, работавших на компанию Pfizer, открыли вещество силденафила цитрат, которое, по их предположениям, должно было помогать в лечении артериальной гипертензии и стенокардии. В 1992 году Pfizer начинает исследования влияния силденафила цитрата на сердечную мышцу. Однако волонтеры, принимавшие участие в испытаниях, обнаружили, что кровь приливала вовсе не к сердцу.

Естественно, Pfizer не могла оставить без внимания столь любопытный побочный эффект. Масштабные клинические испытания, проведенные в 1993–1996 годах на 3 000 пациентах разного возраста с проблемами эрекции, продемонстрировали действительно отличные результаты.

Назвали препарат «Виагра». Предположительно, основывается название на таких словах, как энергия, мужество, победа и Ниагара.

В 1998 году Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США² одобрило применение «Виагры» в качестве препарата для лечения эректильной дисфункции. За первый год доход от продажи «Виагры» составил 1 млрд долларов.

Но вернемся к более стандартным вариантам получения соединения-лидера, к которым относятся следующие три направления:

- 1) химический синтез в лаборатории;

² U.S. Food and Drug Administration (FDA) – агентство Министерства здравоохранения и социальных служб США, один из федеральных исполнительных департаментов.

- 2) получение вещества из растительного сырья;
- 3) выделение действующего вещества из продуктов жизнедеятельности грибов и микроорганизмов;
- 4) клеточная и генная инженерия.

Безусловно, полную картину можно будет увидеть лишь во время клинических испытаний, но на первой ступени важно отсеять бесперспективные варианты, ведь каждый этап разработки лекарственного препарата требует больших материальных затрат.

Три международных отраслевых стандарта GXP, на которых строится производство любого лекарственного препарата:

1) **GLP** (good laboratories practice) – надлежащая лабораторная практика³. Этим сводом правил регулируются доклинические исследования;

2) **GCP** (good clinical practice) – надлежащая клиническая практика⁴. Научный и этический стандарт проведения клинических испытаний, гарантирующий надежность и достоверность полученных данных и обеспечивающий защиту прав человека;

3) **GMP** (good manufacturing practice) – надлежащая производственная практика⁵. Стандарт, устанавливающий требования к производству и контролю качества лекарств для человека и животных. Аббревиатуру GMP вы могли часто видеть на упаковках препаратов.

GMP гарантирует, что:

- состав продукта соответствует заявленному на упаковке;
- фармацевтическая субстанция, из которой был изготовлен препарат, не токсична и безопасна;
- при производстве соблюдались санитарные нормы в отношении персонала, помещения и оборудования;
- на всех этапах производства велась надлежащая документация;
- упаковка продукта также соответствует требованиям и гарантирует сохранность продукта;
- препарат прошел контроль качества.

Типы исследований

Исследования бывают разные по качеству. Существует даже рейтинговая система оценки клинических испытаний.

УРОВЕНЬ I (А). Крупные двойные слепые рандомизированные плацебоконтролируемые исследования, а также данные, полученные в результате метаанализа нескольких рандомизированных контролируемых исследований.

Слепое исследование – тип клинического исследования, при котором испытуемые остаются в неведении относительно получаемого лечения, полной информацией располагает лишь экспериментатор.

Двойное слепое подразумевает, что не только пациент не владеет информацией о том, какое лечение он получает и к какой группе относится, но и сам исследователь.

Слепой метод позволяет предотвратить намеренное или ненамеренное допущение погрешностей во время разработки и проведения клинического исследования.

³ Национальным аналогом GLP в РФ является стандарт ГОСТ 33044–2014 – Межгосударственный стандарт «Принципы надлежащей лабораторной практики», текст которого идентичен GLP.

⁴ Национальным аналогом GCP в РФ является стандарт ГОСТ Р 52379–2005 «Надлежащая клиническая практика», текст которого идентичен GCP.

⁵ Национальным аналогом GMP в РФ является стандарт ГОСТ Р 52249–2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств», текст которого идентичен GMP.

Контролируемое исследование подразумевает наличие контроля или контрольной группы, что позволяет избежать погрешностей в результатах лечения, обусловленных влиянием тех или иных факторов. Выделяют 4 типа контроля.

1. *Контроль исходного состояния*. Проводится при любых клинических исследованиях. Клинические измерения проводятся у пациентов до начала лечения и по его окончании с целью сравнения результатов.

2. *Плацебо-контроль*. Пациенту назначается плацебо – неактивное вещество, которое невозможно отличить по каким-либо параметрам (запах, вкус, цвет) от настоящего лекарства. Безусловно, использование такого метода не всегда возможно. Плацебо-контроль этичен только тогда, когда испытуемые не наносят себе значительного вреда.

3. *Активный контроль*. Пациенту назначается препарат с доказанной эффективностью против исследуемого показания. Как и в случае с плацебо, препарат активного контроля нельзя отличить от изучаемого нового лекарства.

4. *Контроль по архивной статистике*. Позволяет сопоставить экспериментальный курс лечения с имеющимися данными об исходах конкретного заболевания.

Рандомизация – это метод, при котором распределение или выбор осуществляются бессистемно и носят случайный характер. Рандомизация позволяет устранить предвзятость при формировании групп пациентов. Как правило, используют метод рандомизации 50/50. То есть каждый участник имеет равное количество шансов получить как реальное лечение, так и плацебо.

Метаанализ – это систематический и статистический обзор данных, полученных в ходе сопоставимых исследований. Иными словами, в ходе метаанализа с помощью методов статистики ученые объединяют результаты нескольких крупных исследований, чтобы проверить одну или несколько взаимосвязанных научных гипотез.

УРОВЕНЬ II (B). Рандомизированные контролируемые исследования, в которых статистические расчеты проводятся на ограниченном количестве пациентов.

УРОВЕНЬ III (C). Нерандомизированные клинические исследования на ограниченном количестве пациентов. Сюда относятся когортные исследования и исследования «случай – контроль».

Когортное исследование подразумевает отбор группы (когорты) людей, объединенных каким-либо общим признаком: заболеванием, возрастом, образом жизни, привычками и т. д. Исследователи наблюдают когорту на протяжении установленного отрезка времени, отслеживая интересующие их события. Например, влияние курения на ход болезни. Целью когортных исследований является поиск причин и факторов риска развития конкретного заболевания.

Исследование «случай – контроль» – это тип наблюдательного исследования, при котором сравнивают пациентов с определенным заболеванием («случай») и здоровых пациентов («контроль»). Ретроспективно изучается предполагаемый фактор риска: насколько часто он встречался в обеих группах и мог ли привести к развитию заболевания.

УРОВЕНЬ IV (D). Сведения, содержащиеся в отчетах экспертных групп и консенсусах специалистов. По сути, это личные наблюдения экспертов и отзывы пациентов. Такие сведения нельзя приравнивать к исследованиям.

Доклинические исследования. После того как молекула кандидата в лекарственное средство оптимизирована и получена, проводят испытания на эффективность и безопасность *in vitro* («в пробирке»), и, получив желаемый результат, молекулу регистрируют и защищают патентом.



Следующим этапом доклинических испытаний являются исследования на лабораторных животных – *in vivo* («на живом»). Чаще всего это крысы или кролики. Обычно используют особей с моделью соответствующего заболевания либо животных с патологическими симптомами, вызванными искусственно в условиях лаборатории. Но также существуют испытания на интактных, здоровых животных, чтобы оценить токсичность препарата. Если наблюдается хороший эффект от применения соединения-лидера, при этом побочные действия остаются в рамках допустимого и не перетягивают чашу весов в соотношении риска/пользы, то приступают к следующему этапу.

Клинические испытания

Проведение испытаний на людях требует разрешения от органов здравоохранения и этических комитетов. В России таким экспертным органом выступает Фармакологический комитет Министерства здравоохранения. На рассмотрение комиссии предоставляют результаты предыдущих этапов и сам протокол клинического исследования, где подробно прописаны цели и методы исследования, место проведения эксперимента, размер выборки пациентов и критерии их отбора, этические вопросы, процедуры и способы сбора и анализа данных.

Как только разрешение получено, приступают к тестированию препарата на добровольцах, прочитавших протокол и подписавших информированное согласие. Клинические испытания включают в себя четыре фазы, каждая из которых представляет собой отдельное исследование. Первые три фазы являются обязательными.

ФАЗА I

Результаты доклинических исследований не являются исчерпывающими: организмы животного и человека отличаются, соответственно, эффект от препарата может оказаться иным. Вот для чего нужна первая фаза – убедиться, что препарат можно применять на людях.

В первой фазе, как правило, задействовано 20–100 здоровых добровольцев. Что примечательно, в первой и второй фазе чаще всего принимают участие мужчины. Вопрос об участии женщин до сих пор остается открытым, хотя уже общепризнано, что действие препарата на мужской и женский организм неодинаково, так же как и ход развития заболеваний.

При тестировании особо токсичных препаратов (например, для химиотерапии) к участию привлекаются пациенты с конкретным заболеванием. Добровольцы обычно хотят внести свой вклад в науку либо, что тоже нередко бывает, заработать денег, ведь за участие в первой фазе клинических испытаний может полагаться денежное вознаграждение.

Оно может представлять собой выплату за участие, а может быть компенсацией за понесенные расходы. Также в РФ участников испытаний обязательно страхуют. А вот размер вознаграждения за участие и вообще возможность его получить зависит от решения спонсора.

Основными задачами первой фазы являются определение максимально переносимой дозы (той, что не навредит организму) и оценка фармакокинетических (всасывание, распределение, выведение) и фармакодинамических свойств (механизм действия, локализация, сила и длительность эффекта) лекарства.

ФАЗА II

Количество участников во второй фазе испытаний составляет от одной до нескольких сотен человек. На этом этапе для тестирования отбирают испытуемых, имеющих соответствующее заболевание. Главные цели второй фазы – разработать схему лечения и убедиться, что лекарство действительно помогает. Разумеется, как и во всех фазах, оценивается безопасность нового препарата.

ФАЗА III

В ходе третьей фазы исследования проводятся масштабные испытания – количество пациентов здесь от нескольких сотен до нескольких тысяч человек. В одних странах минимальное количество участников может быть строго регламентировано, в то время как в других, в том числе и в России, такие требования отсутствуют вовсе.

Основная задача третьей фазы – подтвердить предварительно оцененные в ходе второй фазы эффективность и безопасность выбранной схемы лечения в условиях, максимально приближенных к клинической практике. Кроме того, может изучаться зависимость эффекта от дозы препарата, его применение у лиц с заболеваниями различной степени тяжести, а также новые побочные действия, проявляющиеся у испытуемых по ходу эксперимента. Пока длятся клинические испытания третьей фазы, документы на регистрацию препарата подаются в регуляторные органы.

Наиболее показательными являются рандомизированные многоцентровые исследования. Это испытания, проводимые по единому протоколу сразу в нескольких исследовательских центрах и клиниках. Многоцентровые исследования позволяют охватить большее количество людей, различающихся по многим факторам.

Также одним из критериев качества исследований является случайное разделение на контрольную группу и плацебо-группу.

ФАЗА IV

Четвертую фазу также называют пострегистрационными исследованиями. Их проводят далеко не всегда, однако в некоторых случаях препарат могут продолжить изучать после выхода на рынок, чтобы отследить отсроченные реакции или чтобы изучить отдельные группы пациентов. Также в числе целей может быть оценка сроков лечения, взаимодействие с другими препаратами или продуктами питания. Порой случается так, что в ходе четвертой фазы выявляются опасные побочные эффекты и препарат отзывают с рынка.

Только успешно завершив первые три фазы клинических испытаний и пройдя экспертную проверку Министерства здравоохранения, препарат допускается к продаже. Конечно, до финишной прямой доходят далеко не все. Лишь 5–7 % препаратов проходят четыре фазы КИ и получают одобрение.

Клинические испытания на детях

Раз мы затронули сферу медицинской этики, хотелось бы коснуться вопроса о проведении клинических испытаний на детях. До сих пор ведутся жаркие споры на эту тему, но давайте посмотрим правде в глаза: любой родитель хотел бы использовать для лечения своего ребенка только хорошо исследованные препараты.

Как правило, испытания на детях запускают только после получения данных о безопасности и эффективности терапии исследуемым препаратом у взрослых, то есть в рамках III фазы.

Еще одно важное отличие – испытания не проводятся на здоровых детях. Проведение фармакокинетических исследований оригинальных лекарственных средств или сравнительной фармакокинетики дженериков у детей возможно, когда имеющееся у ребенка заболевание служит показанием к применению данного лекарства.

Комитет по этике допускает проведение исследования на детях только при соблюдении следующих условий.

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.