

УДК 615.03

## Клиническая фармакология как наука: роль в современной медицине

В.Н. Коваленко, С.Н. Кожухов

*ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев***КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** *клиническая фармакология, лекарственные средства, доказательная медицина, побочные реакции*

С момента основания принципов доказательной медицины лекарственная терапия стала одним из наиболее динамично развивающихся разделов медицины. На сегодняшний день на фармацевтическом рынке Украины, по данным МЗ, зарегистрировано свыше 12 тысяч лекарственных средств (ЛС), что дает врачу возможность выбрать наиболее эффективную лекарственную стратегию с точки зрения индивидуализированного подхода к пациентам [6].

С другой стороны, большое количество ЛС существенно затрудняет принятие оптимального решения при выборе препарата для обеспечения как клинически и экономически эффективного, так и безопасного лечения.

Следует отметить, что среди зарегистрированных ЛС есть препараты с сомнительной эффективностью и безопасностью, в силу того, что исследования по ним проводились десятки лет назад, когда требования были совсем другими, и с позиции медицины, основанной на доказательствах, не отвечают современным представлениям.

Большое количество генерических ЛС, существенная разница в стоимости препаратов с одним международным названием, информационные материалы сомнительного качества, недобросовестная реклама порой вводят в заблуждение врачей при выборе конкретного препарата [11].

В последнее время в силу принятого нового законодательства в сфере фармакологического надзора, интеграционных процессов в рамках Европейского Союза ситуация кардинально меняется. Активно внедряется в практику врача

формулярная система, как на государственном уровне, так и на локальных уровнях [5]. Происходит жесткий отбор ЛС на основе лучшего мирового опыта [1]. Частично разработаны и утверждены в виде приказов МЗ Украины стандарты оказания медицинской помощи на разных уровнях аккредитации. В процесс вовлечены ведущие специалисты по направлениям, профильные общества и ассоциации. Определен список первоочередных нозологий, по которым необходимо, в первую очередь, разработать и внедрить новые стандарты. Поскольку современный арсенал препаратов постоянно обновляется, проводятся новые рандомизированные клинические исследования (РКИ), меняются подходы к стратегии и тактике лечения, определяются временные интервалы для пересмотра стандартов лечения [8].

Показания и противопоказания к применению ЛС могут существенно изменяться по мере увеличения числа пациентов, у которых они применялись, по мере накопления информации о побочных реакциях/побочных явлениях (ПР/ПЯ) у них, а также накопления новых сведений о фармакологических свойствах ЛС. Общеизвестно, что при проведении РКИ в зависимости от количества пациентов число ПР/ПЯ составляет 5 % и больше, и только использование препаратов в реальной практике дает возможность получить достоверно полную информацию (до 95 %), в том числе в зависимости от гендерных, возрастных особенностей, а также – от сопутствующих заболеваний [4].

Несмотря на существующие строгие рекомендации по лечению тех или иных заболеваний,

необходимо відходити від шаблонів, а при виборі ЛС – використовувати індивідуалізований підхід до кожного пацієнта, що в свою чергу потребує глибоких знань, застосування науково обґрунтованих методів фармакотерапії. Саме ці задачі і забезпечує клінічна фармакологія, яка по своїй суті є методологією вибору лікарської терапії.

По визначенню ВОЗ, клінічна фармакологія – це наука, «занимаючись вивченням лікарських засобів при застосуванні до людини» [2]. Історія клінічної фармакології починається з середини минулого століття [12]. В колишньому СРСР основоположником клінічної фармакології був видатний терапевт і клініцист-фармаколог Б.Е. Вотчал. В Україні про створення відділу клінічної фармакології при Інституті клінічної медицини з часів академіка Н.Д. Стражеско вперше згадується в 1936 р. [7]. На сьогоднішній день в Україні створена міцна база для розвитку клінічної фармакології, її активного впровадження в практичну медицину.

Основні розділи клінічної фармакології:

- фармакокінетика;
- фармакодинаміка;
- взаємодія ЛС;
- ПР/ПЯ ЛС і методи їх профілактики;
- методи контролю ефективності і безпеки ЛС;
- клінічні випробування ЛС;
- фармакогеномічні дослідження;
- фармакогенетика.

Фармакокінетика в багатьох пояснює механізми розвитку основних клінічних ефектів і ПР/ПЯ в залежності від віку, статі хворого, характеру основного захворювання і супутньої патології. Знання основ фармакокінетики дозволяє вибрати оптимальний спосіб введення ЛС, його дозу, можливість комбінованого застосування препаратів, дієтичні рекомендації.

Враховуючи високу варіабельність фармакокінетичних характеристик ЛС, пов'язаних з станом організму пацієнта, пов'язаних з генетичними поліморфізмами, тяжкості захворювання, в ряді випадків необхідно проводити визначення концентрації лікарського речовини в крові. Це дозволяє індивідуалізувати лікарську терапію, підвищити її ефективність і безпеку.

Такий підхід має місце при призначенні ЛС з вузьким «терапевтичним вікном», коли існує невеликий інтервал між мінімальною терапевтичною ефективністю і появою перших ознак ПР/ПЯ.

На фармакокінетику і фармакодинаміку ЛС впливають і генетичні фактори. Саме фармакогенетика в багатьох пояснює індивідуальні особливості реакції на застосування ЛС, такі як толерантність, або висока чутливість до препарату, його непереносимість. Фармакогенетика має важливе значення для індивідуалізації фармакотерапії, а також при визначенні доцільності призначення декількох ЛС. Основні положення фармакогенетики були сформульовані в 1950–1970 рр. Термін «фармакогенетика» був введений в 1958 р. німецьким вченим Ф. Фогелем [10].

Використання комбінованої терапії – це реальна практика сучасної медицини. Враховуючи, що зазвичай така терапія підвищує ризик розвитку ПР/ПЯ, існують певні обмеження при призначенні декількох препаратів одному пацієнту. Це пов'язано з складністю визначення користі/ризик таких комбінацій, відповідно – з неможливістю прогнозування результатів взаємодії ЛС. Під лікарським взаємодієм розуміють вплив одного ЛС на ефекти іншого при комбінованому застосуванні. В результаті дії одного з ЛС послаблюється або посилюється вплив іншого ЛС, або виникає новий ефект, не властивий кожному з них окремо [3]. Як показує статистика, чверть застосовуваних комбінацій потенційно небезпечна. Ризик розвитку ПР/ПЯ підвищується пропорційно кількості застосовуваних ЛС. Враховуючи широке поширення поліпрагмації (призначення великої кількості ЛС) і політерапії (одночасне лікування всіх існуючих у пацієнта захворювань), лікарі повинні розуміти потенційну небезпечність і економічну витратність такого підходу.

Застосування будь-якого ЛС завжди несе в собі ризик, при цьому ступінь ризику суттєво змінюється при збільшенні кількості призначуваних препаратів. Разом з тим, необхідно пам'ятати, що ПР/ПЯ – це неотъемлемою властивістю ЛС, а проявлення його шкодливого впливу на організм можна і потрібно прогнозувати.

Задача лікаря – передбачити можливість небажаних побічних реакцій, проводити їх

профілактику, а при розвитку нежелательного ефекта – уметь его устранять. К сожалению, медицинское сообщество в нашей стране недооценивает масштабы данной проблемы. По данным ряда авторов, смертность в результате развития у пациентов неблагоприятных ПР/ПЯ вышла в мире на 4-е место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, травм [13], соответственно, эта проблема носит не только медицинский характер, но и затрагивает социальную и экономическую сторону жизни общества.

В Украине уже накоплен определенный опыт систематизации данных о ПР/ПЯ. Создана законодательная система по выявлению, рапортированию и учету неблагоприятных ПР/ПЯ, однако активность врачей остается на очень низком уровне. Поэтому необходима дальнейшая разъяснительная и методологическая работа на различных уровнях (от студентов и до практикующих врачей, провизоров, фармацевтов) для более глубокого внедрения в практическую медицину знаний о роли и значении ПР/ПЯ.

Еще одной важной составляющей клинической фармакологии является фармакоэкономика, особенно в современных условиях, в преддверии внедрения страховой медицины [9]. В экономической оценке фармакотерапии заинтересованы лица, отвечающие за формирование лекарственной политики в стране, регионе, конкретном лечебно-профилактическом учреждении. Оценка затратности лекарственной терапии важна для всего общества в целом и конкретного пациента в частности. Необходимо придерживаться принципов международного сообщества, которое определило рациональное использование лекарств как «проведение фармакотерапии, адекватной клиническому состоянию пациента, в дозах, соответствующих его индивидуальным особенностям, в течение должного времени и по самой низкой стоимости» [14].

Экономическая направленность анализа предполагаемых стандартов лечения позволяет прогнозировать затраты и соотнести возможности государства в оплате лекарств при формировании системы реимбурсации, при выборе конкретных препаратов для внесения в формулярные списки, подготовке стандартов лечения. На сегодняшний день эти обстоятельства определили потребность в появлении и развитии фармакоэкономики. По определению Международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR), фармакоэкономика – это «область

исследования, которая оценивает особенности людей, компаний и рынка касательно применения фармацевтической продукции, медицинских услуг, программ и анализирует стоимость (затраты), а также результаты этого применения». Основываясь на опыте европейских стран, в Украине необходима разработка базовых принципов проведения фармакоэкономических исследований на законодательном уровне.

Еще одним направлением современной медицины и фармации, в котором активно используется методология клинической фармакологии, являются РКИ ЛС. От клинических исследователей требуются не только знания и умения в области медицины, соблюдение принципов GCP, но и подготовка по юридическим и этическим вопросам [15].

Учитывая, что РКИ в последние годы имеют тенденцию к расширению и проводятся не только в научно-исследовательских учреждениях, но и во многих лечебно-профилактических учреждениях, этот вопрос должен находиться под контролем регуляторных органов, а на локальном уровне – локальных этических комитетов, что позволит обеспечить высокое качество выполнения исследований и повысить их безопасность для пациентов.

Изменения, произошедшие в социально-экономическом устройстве нашей страны, переход на рыночные отношения ускорили переход от теоретических обоснований рационального применения ЛС к практической реализации этих идей.

Полипрагматизация, отсутствие знаний о взаимодействии ЛС, недостаточное информирование врачей о более эффективных средствах, различная ведомственная принадлежность, отсутствие связующего звена между лечащим врачом и фармацевтом/провизором значительно снижают эффективность фармакотерапии.

Как показывает опыт зарубежных стран, есть реальная целесообразность введения новой врачебной специальности – «врач-клинический фармаколог». Введение в практику здравоохранения специалистов, занимающихся клинической фармакологией, позволило улучшить проведение индивидуальной фармакотерапии, способствовало профилактике, своевременному выявлению и лечению ПР/ПЯ ЛС, обеспечило информацию о более востребованных ЛС и осуществление контроля за правильностью их использования, в рамках существующих формуляров ЛС и клинических протоколов [16].

Таким образом, значимость клинической фармакологии в современной медицине определяется:

- значительным количеством ЛС на фармацевтическом рынке Украины;
- большим количеством ЛС с сомнительной эффективностью и недоказанной безопасностью;
- генетической вариабельностью детерминированных ответов на введение ЛС;
- избытком информации ненадлежащего качества о лекарственных препаратах;
- отсутствием официальных систематизированных данных о клинической эффективности генерических лекарств;
- постоянным появлением новых ЛС;
- экономической затратностью лекарственной терапии.

Таким образом, выявленные положения, на которых формируется значимость клинической фармакологии для медицинского и фармацевтического работника, можно определить как предоставление возможности выбора клинически и экономически эффективного, а также безопасного ЛС для лечения конкретного больного.

Значение клинической фармакологии трудно переоценить при работе по созданию стандартов диагностики и оказания медицинской помощи, при реализации программ реимбурсации лекарственного обеспечения.

*Конфликта интересов нет.*

*Оба автора внесли значительный вклад в написание данной статьи и одобрили ее окончательную версию.*

## Литература

1. Кабачна А.В., Кабачний О.Г., Шелкова Е.В., Рогова О.Г. Впровадження формулярної системи у практику роботи лікувально-профілактичних закладів. Повідомлення I // Фармацевтичний журнал.– 2011.– № 4.– С. 3–9.
2. Клиническая фармакология: задачи, организация обслуживания и подготовка кадров.– Доклад Исследовательской группы ВОЗ.– 1971.– № 446.– С. 8.
3. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману, 2006.– Практика.– 448 с.
4. Матвеева О.В., Вікторов О.П., Бліхар В.Є. та ін. До питання класифікації побічних реакцій лікарських засобів та підходів до їх диференціації (бібліографічний огляд) // Укр. мед. часопис.– 2011.– № 2 (82).– С. 78–84.
5. Наказ МОЗ України від 14.03.2016 № 183 «Про затвердження восьмого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності» // URL: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20160314\\_0183.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20160314_0183.html).
6. Статистична інформація щодо стану реєстрації лікарських засобів та медичних імунобіологічних препаратів // URL: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/ms\\_drugregister](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/ms_drugregister).
7. Стражеско Н.Д. Х лет Украинского института клинической медицины Министерства здравоохранения УССР.– К., 1946.– 30 с.
8. Устінов О.В. Стандартизація надання медичної допомоги в Україні: сучасний стан проблеми // Укр. мед. часопис.– 2014.– № 2 (100).– С. 134–135.
9. Фармакоэкономика в Украине: состояние и перспективы развития // Рац. фармакогер.– 2010.– № 1 (14).– С. 5–8.
10. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека: в 3 т.– М., 1990.
11. Штриголь С.Ю., Товчига О.В. Оригінальні та генеричні препарати // Рац. фармакогер.– 2012 – № 4 (25).– С. 15–18.
12. Goodman L.S., Oilman A. The pharmacological basis of therapeutics, 3 ed. –N. Y., 1965.
13. Mack K.A. Drug-induced deaths – United States, 1999–2010 // MMWR Suppl. – 2013.– Vol. 62 (3).– P. 161–163.
14. Quick J. Managing Drug Supply: The Selection, Procurement, Distribution, and Use of Pharmaceuticals. Kumarian Press, 1997.– 816 p.
15. Vijayanathan A., Nawawi O. The importance of Good Clinical Practice guidelines and its role in clinical trials // Biomedic. Imaging Intervention J.– 2008.– Vol. 4 (1).– P. e5. doi:10.2349/biij.4.1.e5.
16. Williams D. Monitoring medicines use: the role of the clinical pharmacologist // Brit J. Clin. Pharmacology.– 2012.– Vol. 74.– P. 685–690.

Надійшла 15.07.2016 р.

## Клінічна фармакологія як наука: роль у сучасній медицині

В.М. Коваленко, С.М. Кожухов

*ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ*

Клінічна фармакологія – це медична дисципліна, яка на науковій основі вивчає вплив лікарських засобів на організм людини з метою підвищення ефективності та безпечності клінічного застосування ліків. Основними розділами клінічної фармакології є фармакодинаміка – вивчення сукупності ефектів лікарської речовини й механізмів її дії, і фармакокінетика – вивчення шляхів введення, розподілу, біотрансформації та виведення лікарських засобів з організму. Крім того, клінічна фармакологія вивчає побічні явища/реакції, особливості дії лікарських речовин залежно від статі, віку, взаємодію препаратів при їх поєднаному застосуванні, вплив їжі на фармакокінетику лікарських засобів тощо. Фармакогенетика – важлива частина клінічної фармакології, предметом якої є визначення генетичних основ реакцій організму на лікарські речовини. Відносно новий розділ клінічної фармакології – фармакоэкономика. Це пошук нових науково обґрунтованих підходів до оптимізації та раціоналізації лікарської терапії, з точки зору оцінки ефективності й економічної складової.

**Ключові слова:** клінічна фармакологія, лікарські засоби, доказова медицина, побічні реакції.

## Clinical pharmacology as a science: a role in the contemporary medicine

V.M. Kovalenko, S.M. Kozhukhov

*National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

Clinical pharmacology – is the science about drugs and their clinical use, directed at improving efficiency and safety of clinical applying of drugs. The main sections of clinical pharmacology are pharmacodynamics – the study of the cumulative effect of the drug substance and its mechanisms of action, and pharmacokinetics – the study of routes of administration, distribution, biotransformation and excretion of drugs from the body. In addition, clinical pharmacologists study the side effects/reactions, especially the action of drugs, depending on gender, age, interactions of drugs, the effect of food on the pharmacokinetics of drugs, etc. Pharmacogenetics is an important part of clinical pharmacology, studying inherited genetic differences in drug metabolic pathways, which may affect individual responses to drugs. New direction of clinical pharmacology is pharmacoeconomics searching for new, evidence-based approaches to optimize drug therapy in terms of efficacy and economic aspects.

**Key words:** clinical pharmacology, pharmaceuticals, evidence-based medicine, side effects.