

КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА



СПЕЦВЫПУСК:

Клиническая фармакология
в здравоохранении,
образовании и науке

№ S2 2020

19
Лет работы

230+
Исследований

220+
Публикаций

38
Партнёров

Комплексная оценка для включения в ограничительные перечни



Оценка эффективности и безопасности

- систематический обзор и метаанализ
- сетевой метаанализ



Фармакоэкономический анализ

- анализ "затраты-эффективность"
- анализ "затраты-полезность"
- анализ "минимизации затрат"
- анализ влияния на бюджет



Разработка моделей в MS Excel

- модель "дерево решений"
- модель Маркова
- гибридная модель
- калькулятор



Подготовка досье на включение в

- перечень ЖНВЛП
- перечень ОНЛС
- перечень ВЗН
- минимальный ассортимент

Также Центр занимается:

- оценкой технологий здравоохранения
- фармакоэпидемиологическими исследованиями
- изучением качества жизни, связанного со здоровьем
- неинтервенционными исследованиями

По вопросам сотрудничества обращаться к:



Белоусов Дмитрий Юрьевич
Ведущий специалист
+ 7 (910) 449-22-73
clinvest@mail.ru



Чеберда Алексей Евгеньевич
Исполнительный директор
+ 7 (963) 999-77-69
aecheberda@healtheconomics.ru



Афанасьева Елена Владимировна
Генеральный директор
+ 7 (910) 400-88-87
eva88@list.ru



**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Зырянов С. К.**

**Зам. главного редактора
Колбин А. С.**

**Научный редактор:
Белусов Д. Ю.**

Редакционная коллегия

Ашихмин Я. И.	Омельяновский В. В.
Батурич В. А.	Решетько О. В.
Верлан Н. В.	Спаский А. А.
Вольская Е. А.	Сычёв Д. А.
Гуревич К. Г.	Ушкалова Е. А.
Елисеева Е. В.	Фитилёв С. Б.
Звартау Э. Э.	Фролов М. Ю.
Карпов О. И.	Хохлов А. Л.
Кетова Г. Г.	Чеберда А. Е.
Крысанов И. С.	Чельцов В. В.
Морозова Т. Е.	Явелов И. С.
Незнанов Н. Г.	

Выпускающая группа

Афанасьева Елена Владимировна
Генеральный директор
ООО «Издательство OKI»
подписка
+7 (916) 986-04-65
e-mail: eva88@list.ru
сайт: www.izdat-ok.ru

Дизайн и верстка: **Design2pro.ru**

Смирнова Людмила Борисовна
Корректор

NEICON (лаборатория Elpub)

Создание и поддержка сайта на платформе PKP OJS
Подписано в печать: 19.06.2020 г.
Типография: ООО «Буки Веди», www.bukivedi.com
115093, г. Москва, Партийный переулок,
д. 1, корп. 58, стр. 3, пом. 11.
Тираж: 3700 экз. Свободная цена.

Учредитель: Общество клинических исследователей

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций 28.05.2001 г.

Номер свидетельства о регистрации № 77-9142.
ISSN 2588-0519

Журнал включен в перечень ВАК.

Оформить подписку можно через «Агентство «Книга-Сервис»
или каталог «Пресса России» — **подписной индекс 45071**

Авторские материалы не обязательно
отражают точку зрения редакции.
Редакция не несет ответственности
за достоверность информации,
содержащейся в рекламных материалах.

Сайты

PharmacoKinetics.ru
ClinVest.ru
Hospital-Apteka.ru
Antibiotics-Chemotherapy.ru
PharmacoGenetics-
PharmacoGenomics.ru

Журналы

Фармакокинетика и Фармакодинамика
Качественная клиническая практика
Больничная аптека
Антибиотики и Химиотерапия
Фармакогенетика и Фармакогеномика

WEB-порталы

HealthEconomics.ru
Market-Access-Solutions.ru
Izdat-Ok.ru
Центр Фармакоэкономических Исследований
Market Access Solutions
Издательство OKI

СОДЕРЖАНИЕ

СОКРАЩЕНИЯ.....	7
1. КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ.....	8
2. ВВЕДЕНИЕ.....	10
3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ.....	12
4. ИСТОРИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ	13
5. ГЛОБАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АРЕНА: МЕСТО КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ	15
6. КЛИНИЧЕСКИЙ ФАРМАКОЛОГ В ОКАЗАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ	17
7. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ В ПЕДИАТРИИ.....	21
8. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ У ГЕРИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ.....	23
9. ОБУЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ	25
10. ОБЛАСТИ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ.....	30
11. НОВЫЕ РОЛИ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ: БИОПРЕПАРАТЫ И БИОСИМИЛЯРЫ	34
12. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ИНДУСТРИЯ	36
13. ПРАВИТЕЛЬСТВА: ВАЖНЕЙШИЕ ФУНКЦИИ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ.....	39
14. КЛИНИЧЕСКИЙ ФАРМАКОЛОГ И ТРАДИЦИОННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА	43
15. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ СПЕЦИАЛИСТАМИ В ОБЛАСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.....	45
16. ОРГАНИЗАЦИЯ: СТРУКТУРНЫЕ МОДЕЛИ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ.....	46
17. ЦЕНТРАЛЬНОЕ МЕСТО КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ В ГЛОБАЛЬНОМ ЗДРАВООХРАНЕНИИ	48
18. ОБЗОР	52
19. ССЫЛКИ	56
20. РЕДАКТОРЫ И АВТОРЫ.....	60
21. Приложение I Модель основной учебной программы по клинической фармакологии, терапии и назначению лекарств для студентов медицинских вузов.....	61
22. Приложение II Модель основной учебной программы по клинической фармакологии для врачей	65

Клиническая фармакология в здравоохранении, образовании и науке

**Clinical Pharmacology in Health Care,
Teaching and Research**



Published jointly by CIOMS, IUPHAR and WHO in 2012 under the title "Clinical Pharmacology in Health Care, Teaching and Research".

Russian Association of Clinical Pharmacologists is gratefully acknowledged for its generous support to make this publication available in Russian.

**Council for International Organizations of Medical Sciences
20, Avenue Appia
CH-1211 Geneva 27
Switzerland**



Эта публикация является переводом единственной оригинальной официальной версии, опубликованной на английском языке. Перевод сделан Всероссийской ассоциацией клинических фармакологов. Мы благодарны следующим людям, которые внесли свой вклад в его создание:

Загородникова Ксения Александровна, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России

Бурбелло Александра Тимофеевна, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России

Петров Владимир Иванович, д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, главный внештатный специалист клинический фармаколог Министерства здравоохранения Российской Федерации

Сычев Дмитрий Алексеевич, д. м. н., профессор, член-корреспондент Российской академии наук, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России

Кукес Владимир Григорьевич, д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России

Фролов Максим Юрьевич, к. м. н., доцент, ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

ПРЕДИСЛОВИЕ И ВЫРАЖЕНИЕ БЛАГОДАРНОСТИ

Данный меморандум посвящён вкладу клинической фармакологии в здравоохранение, образование и науку. Он был составлен и отредактирован представителями Международного объединения по общей и клинической фармакологии (IUPHAR), Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Международного совета медицинских научных организаций (CIOMS). Он представляет собой обновленную и отредактированную версию недавней работы «Клиническая фармакология в науке, образовании и здравоохранении — взгляд IUPHAR, Международного объединения по общей и клинической фармакологии», которая была опубликована в «Журнале общей и клинической фармакологии и токсикологии» (BCPT) в 2010, том 107, страницы 531–559. Этот документ содержит новые главы, имеющие особую значимость для глобального здравоохранения.

Мы благодарим профессора Кима Бросена (Kim Brøsen), редактора BCPT, издателей журнала, а также первых и новых авторов за плодотворное сотрудничество в процессе редактирования.

Мы выражаем глубокую признательность за финансовую поддержку печати и публикации этого документа:

Всемирной организации здравоохранения
Совету по международным организациям медицинских наук
Международному объединению по общей и клинической фармакологии
Британскому фармакологическому обществу
Шведскому фонду клинической фармакологии и фармакотерапии
Со стороны ВОЗ Лембиту Рэго (Lembit Rågo)
Со стороны CIOMS Гунилле Шолин-Форсберг (Gunilla Sjölin-Forsberg)
Со стороны IUPHAR Майклу Орму (Michael Orme) (Ливерпуль, Соединенное Королевство),
Фольке Шоквисту (Folke Sjöqvist) (Стокгольм, Швеция) и Дональду Биркетту (Donald Birkett) (Сидней, Австралия).



Уважаемые читатели!

Выход в печать официального русскоязычного перевода меморандума «Клиническая фармакология в здравоохранении, образовании и науке» является важным событием.

Клинический фармаколог, по мнению авторов этого международного документа – это врач, который после получения диплома несколько лет изучает существующие аспекты клинической фармакологии. Главной целью клинических фармакологов является прямое или опосредованное улучшение качества лечения пациентов путём усовершенствования лекарственных средств и стимулирования их более безопасного и эффективного использования.

Клинические фармакологи играют важную роль в процессе экспертизы области обращения лекарств на федеральном, региональном и локальном уровнях, что способствует внедрению и рациональному использованию новейших лекарств в системе здравоохранения.

В своих медицинских организациях клинические фармакологи обеспечивают актуальной информацией о лекарственных препаратах широкий круг врачей, осуществляют мониторинг лекарственной безопасности, выполняют консультативные функции в ситуациях, связанных с необходимостью индивидуализации фармакотерапии. Медицина доказательств используется ими прямо у постели больного.

В случае работы клинического фармаколога в клиническом научно-исследовательском центре область его задач существенно расширяется – интерес смещается в область специализации клиники и НИИ. В его арсенале больше новых препаратов, часть из которых находится на стадии клинических испытаний. В его деятельности больше экспериментов, шире спектр возможности выполнения инструментальных и лабораторных исследований. Научные исследования занимают в его жизни значительное место.

В случае работы в фармацевтическом кластере стирается грань между фармакологией экспериментальной и клинической, область разработки новых лекарств является основной в ежедневной работе специалиста, а тесное сотрудничество с фармацевтическим бизнесом становится необходимым условием существования. Причём уровень этого сотрудничества тесно связан с развитием инноваций в области лекарств, уровнем фармакологической безопасности страны и развитости её фармацевтической индустрии. И в этом вопросе нам всем ещё очень много надо работать.

Академик РАН В. И. Петров

СОКРАЩЕНИЯ

CIOMS	Международный совет медицинских научных организаций
CYP	Цитохром P450
FDA	Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (США)
IUPHAR	Международное объединение по общей и клинической фармакологии
БР	Без рецепта
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВРМВ	Всасывание, распределение, метаболизм и выведение
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ЕАЛС (ЕМА)	Европейское медицинское агентство лекарственных средств
ЕС	Европейский союз
ИС	Интеллектуальная собственность
КФ	Клиническая фармакология
КФТ	Клиническая фармакология и терапия
НИЗ	Национальный институт здравоохранения (в США)
НИОКР	Научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы
НКП	Надлежащая клиническая практика
НЛП	Надлежащая лабораторная практика
НМО	Непрерывное медицинское образование
НМРО	Национальный медицинский регуляторный орган
НП	Надлежащая практика — комбинация НКП, НЛП и НПП
НПП	Надлежащая производственная практика
НР	Нежелательная реакция лекарственного средства
ОТЗ	Оценка технологий в здравоохранении
РИЛ	Рациональное использование лекарств
РКИ	Рандомизированные контролируемые исследования
СПИД	Синдром приобретенного иммунодефицита
ССС	Сердечно-сосудистая система
ТЛМ	Терапевтический лекарственный мониторинг
ФД	Фармакодинамика
ФК	Фармакокинетика
ФНО	Фактор некроза опухоли
ЦНС	Центральная нервная система

1. КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Клиническая фармакология — это наука, изучающая все аспекты взаимоотношений между лекарствами и человеком. Она носит мультидисциплинарный характер и тесно связана со многими областями медицины и биологии. Клинический фармаколог — это врач, который после получения диплома несколько лет изучает существующие аспекты клинической фармакологии. Главной целью клинических фармакологов является прямое или опосредованное улучшение качества лечения пациентов путём усовершенствования лекарственных средств и стимулирования их более безопасно и эффективно использования.

ЦЕЛИ

Цель этого документа — обозначить место клинической фармакологии в начале XXI века, следуя принципам доклада Всемирной организации здравоохранения, опубликованного в 1970 г. [1]. Данный меморандум будет полезен в первую очередь лицам, ответственным за принятие решений на разных уровнях, включая руководителей и членов советов лечебных учреждений по оказанию первичной и вторичной медицинской помощи, министерства здравоохранения, руководителей фармацевтических компаний, а также правительства. В нем ярко продемонстрированы все преимущества использования экспертных знаний клинической фармакологии при оказании медицинской помощи всем группам населения.

КЛИНИЧЕСКИЙ ФАРМАКОЛОГ В ОКАЗАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ

Клиническая фармакология способствует улучшению качества оказания медицинской помощи (см. главу 6) путём рационального использования лекарств как отдельно взятыми пациентами, так и целыми популяциями вне зависимости от их места проживания. Оказание помощи пациентам в педиатрии и гериатрии требует особого внимания со стороны клинического фармаколога, что

представлено в главах 7 и 8. Клинический фармаколог — это эксперт в области критической оценки новых и старых методов лечения. Для этого он использует результаты исследований в области применения лекарств, включая фармакогенетические и фармакоэпидемиологические исследования. Клинические фармакологи играют важную роль в Комиссиях по лекарственным средствам и терапии, которые способствуют рациональному внедрению и использованию новых и дорогих лекарств в системе здравоохранения. В сотрудничестве с другими медицинскими специалистами, например фармацевтами, клинические фармакологи обеспечивают информацией о лекарственных средствах широкий круг врачей. Также эти специалисты осуществляют терапевтический лекарственный мониторинг, деятельность в сфере клинической лекарственной токсикологии, а также фармаконадзор. Нежелательные реакции лекарственных средств до сих пор являются причиной многих проблем при лечении пациентов. Поскольку большую их часть можно спрогнозировать, благодаря знаниям фармакологии, органам системы здравоохранения следует проявлять большую активность в вопросе предотвращения НР.

Концепция персонализированной медицины — это концепция, согласно которой лекарственная фармакотерапия основывается на фармакогенетических или других индивидуальных характеристиках отдельно взятого пациента. Несмотря на то что это направление только начинает развиваться, уже существуют примеры того, как с помощью знания генетических особенностей или других индивидуальных характеристик пациента риски возникновения побочных реакций могут быть минимизированы. А эффективность использования лекарственных средств повышена.

ОБУЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Обучение клинической фармакологии является одной из важных составляющих деятельности клинического фармаколога (см. главу 9 и приложения I и II). Особенно важно обучать молодых специалистов, назначающих лекарства, в первую очередь — студентов медицинских учебных заведений и мо-

лодых врачей. Учитывая возрастающую тенденцию к тому, что рецепты, особенно в некоторых областях, выписывают теперь медицинские сестры и фармацевты, следует уделять внимание также и их подготовке в области назначения лекарств. Умение молодых врачей назначать лекарства, которые были бы эффективны для лечения конкретной болезни и безопасны для здоровья пациентов, в последнее время подвержено критике. В связи с этим в настоящее время разрабатывается новая программа обучения студентов-медиков с улучшенной системой контроля, который можно рассматривать в качестве стимулирующего фактора. Ввиду того, что в мире существует нехватка квалифицированных клинических фармакологов, в приложении II представлена модель учебной программы по клинической фармакологии для врачей. Однако предложенный подход носит обобщенный характер, поскольку потребности, ресурсы и организационные системы в разных странах отличаются.

ОБЛАСТИ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Научно-исследовательская работа также является важной составляющей обучения и ежедневной деятельности клинического фармаколога (см. главу 10). Усилия фармаколога, работающего в клинической среде, направлены на разработку методов и стратегий, которые станут инструментами для улучшения качества использования лекарств, как отдельно взятыми пациентами, так и целыми популяциями пациентов. Научные исследования в клинической фармакологии всегда носили трансляционный характер в том смысле, что дисциплина направлена на использование именно новых научных данных о лекарственных средствах в рациональном лечении пациентов. Более широкое привлечение клинических фармакологов к планированию, организации и проведению клинических исследований лекарственных средств, особенно исследований I фазы, может приносить свою пользу, однако это может потребовать от них более глубоких знаний в данной области.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ПРОМЫШЛЕННОСТЬ

Фармацевтическая промышленность занимает важнейшее место в процессе обучения клинических фармакологов (см. главу 12). В то время как многие навыки, приобретаемые в фармкомпаниях, полезны для общей подготовки клинического фармаколога (н-р, клинические исследования), длительная работа в фармацевтических компаниях требует приобретения новых знаний — для чего необходимы обучение и опыт.

ПРАВИТЕЛЬСТВО: КЛЮЧЕВЫЕ РОЛИ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Правительство нуждается в помощи клинических фармакологов в достижении целей обеспечения безопасной и эффективной фармакотерапии населения, независимо от того, работают ли клинические фармакологи в больницах, регуляторных органах или в системе оценки технологий в здравоохранении (ОТЗ) (см. главу 13). В значительной степени понятие ОТЗ возникло без участия клинической фармакологии.

Клинические фармакологи играют решающую роль в выполнении плана ВОЗ согласно Руководству по разработке национальной стратегии по вопросам лекарственных средств, которое на сегодняшний день подписало более 150 стран мира [2]. Эта стратегия направлена на обеспечение:

- качества, безопасности и эффективности лекарств;
- равной доступности лекарств для всех категорий населения;
- рационального использования лекарств;
- жизнеспособной и ответственной местной фармацевтической промышленности.

Клинические фармакологи уделяют всё больше внимания нуждам людей, которые в прошлом оставались без внимания. Это дети, люди с редкими заболеваниями, болезнями, свойственными для беднейших стран мира. Обучение клинических фармакологов для работы в подобных областях существенно отличается от той подготовки, которая была предусмотрена в 1970 г., когда был опубликован первый доклад ВОЗ [1].

2. ВВЕДЕНИЕ

Около пятидесяти лет назад Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) собрала группу экспертов в области клинической фармакологии и терапии для того, чтобы дать определение дисциплине «клиническая фармакология» и обозначить, как она может помочь улучшить применение лекарственных препаратов (ЛП) при оказании медицинской помощи [1]. В последние пять десятилетий значение фармакотерапии существенно изменилось, поскольку изменилась сила действия используемых нами лекарственных средств (ЛС), их количество и разнообразие, а также количество заболеваний, которые в настоящее время подвергаются лечению. И, хотя на разработку ЛС всё большее влияние оказывает молекулярная биология, прочные знания фармакологических принципов, лежащих в основе рационального использования лекарств (РИЛ), настолько же важны, как и в 1970 г.

Следует отметить, что с 1970 г. стоимость разработки лекарственных средств существенно увеличилась, и затраты на то, чтобы новое химическое соединение появилось на фармацевтическом рынке, могут превысить 1 млрд долларов США (638 миллионов фунтов, 764 миллиона евро). В итоге цена на новые лекарственные средства значительно увеличилась, что усложняет финансирование фармакотерапии для населения в странах с недостаточными ресурсами. Однако существуют исключения, когда «Большая фарма» предоставляет современные лекарства по очень низкой цене или бесплатно (например, ивермектин для лечения онхоцеркоза). Даже богатые страны испытывают затруднения в финансировании фармакотерапии — это привело к возникновению новых концепций, таких как изучение экономической эффективности фармакотерапии, и к возникновению такой дисциплины, как фармакоэкономика.

Несмотря на имеющиеся достижения, в области фармакотерапии по-прежнему существуют проблемы, отмеченные ещё в 1970 г. Тогда же и стало известно, что нежелательные реакции лекарственных средств (НР) являются одной из самых частых причин госпитализации [3]. Значимость этой проблемы не уменьшилась за десятилетия, в основном потому, что на её устранение, как и раньше, было затрачено слишком мало усилий. Вдобавок проблема НР усугубляется возрастающим использованием комбинированной терапии и увеличением количества лиц пожилого возраста в популяции. Известно, что НР (изучение которых положило начало развитию фармаконадзора) являются причиной около 7 % го-

спитализаций, а также нередко бывают и причиной смерти, в особенности пожилых пациентов [4, 5]. Многие из этих НР предсказуемы и могли бы быть предотвращены при более серьезном подходе к обучению специалистов, назначающих лекарственные средства. Другая проблема, в решении которой нет существенного продвижения с 1970 г., — это ошибки в процессе назначения лекарств, допускаемые, несмотря на широкую доступность компьютеров и интернета, предоставляющих легкий доступ к соответствующей информации и знаниям [6]. Этим проблемам существенное внимание уделяют страны с высокими ресурсами, но они не менее важны в бедных странах.

Таким образом, становится ясно, что пришло время модернизировать первоначальный документ ВОЗ в свете извлеченных уроков и проблем, требующих внимания. Этот обновленный доклад является результатом сотрудничества между Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), Международным объединением по общей и клинической фармакологии (IUPHAR) и Международным советом медицинских научных организаций (CIOMS). После периода подъема, продолжавшегося в течение последних 20 лет двадцатого столетия, клиническая фармакология как дисциплина во многих странах в некоторой степени пришла в упадок. Однако за последние несколько лет наблюдается стойкая тенденция развития и роста клинической фармакологии [7], хотя для фармацевтических компаний её значение никогда не вызывало сомнений. В опубликованном недавно докладе о взаимоотношениях между фармацевтической промышленностью и Национальной системой здравоохранения (НСЗ в Соединенном Королевстве) подчеркнуто, что для будущего здравоохранения в СК возрождение клинической фармакологии как ключевой дисциплины в НСЗ имеет решающее значение, что, вероятно, справедливо и для многих других стран [8].

Цель настоящего документа — обозначение места клинической фармакологии в начале XXI века путём совершенствования концепции, содержащейся в первоначальном докладе ВОЗ. Мы собрали группу выдающихся клинических фармакологов, которые написали отдельные разделы, сгруппированные таким образом, чтобы осветить важную роль клинической фармакологии в здравоохранении, образовании и науке, а также описать её связь с промышленностью и правительством. Мы надеемся, что этот документ будет полезен для многих людей, в особенности для

молодых докторов, которые хотят работать по медицинской специальности и проявляют особый интерес к вопросам улучшения фармакотерапии, а также к повышению её безопасности и эффективности, как описано в стратегии ВОЗ по рациональному использованию лекарств [9]. Этот документ будет полезен в первую очередь лицам, ответственным за принятие решений в различных организациях, в особенности

в правительстве и министерствах здравоохранения, главам и членам советов директоров организаций первичной и вторичной медицинской помощи, а также руководителям фармацевтических компаний. В нём подробно изложены огромные преимущества использования знаний клинической фармакологии при оказании медицинской помощи всем группам населения.

3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Клиническая фармакология — это наука, изучающая все аспекты взаимоотношений между лекарствами и человеком. Она включает в себя создание и разработку новых лекарств, применимость лекарств как терапевтических средств, использование лекарств, полезные и вредные эффекты лекарств для отдельно взятых людей и для общества, а также намеренное злоупотребление лекарствами. В клинической фармакологии работают специалисты с навыками в широком спектре областей, включая медицину, фармакологию, фармацию, биомедицинские науки и сестринское дело, а также специалисты, которые играют важную роль в различных областях клинической фармакологии, такие как социологи и психологи, стоматологи, экономисты, эпидемиологи, генетики, токсикологи, математики и информатики.

Определение «клинический фармаколог» на профессиональном языке обозначает врача, участвующего в оказании медицинской помощи и при этом являющегося специалистом в клинической фармакологии. Как правило, он после получения диплома ещё в течение нескольких лет обучается по (смотри Приложение II) программе, которая сконцентрирована на важных аспектах клинической фармакологии, включая клинические исследования, экспертизу лекарств, фармакоэпидемиологию, фармакоэкономику, фармаконадзор и клиническую лекарственную токсикологию. В некоторых странах существуют программы аккредитации по клинической фармакологии как врачебной специальности, однако в большинстве стран такой практики пока нет. Настоящий документ касается главным образом клинических фармакологов в медицине.

4. ИСТОРИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Клиническая фармакология одновременно и стара, и молода. Практика фармакотерапии уходит истоками к древним временам и к открытию таких лекарств, как хинин, резерпин и артемизинин, которые изначально использовались как растительные средства. Публикация Уильяма Визеринга об использовании наперстянки в лечении сердечной недостаточности [10] вполне может считаться первым научным докладом по данной дисциплине, однако потребовалось 200 лет для того, чтобы с помощью точных методов клинической фармакологии изучить фармакологию дигиталиса. Как научная дисциплина клиническая фармакология молода и возникла в середине XX века. Сложно сказать, кто первым предложил такое название: единого мнения по этому поводу не существует. Несколько выдающихся фармакологов, работавших в середине века, объединили фармакологию и ноу-хау в области применения лекарственных средств. Таким образом произошла трансформация оценки лекарств из состояния проб и ошибок в состояние научной дисциплины. В англосаксонской литературе человеком, впервые использовавшим термин «клиническая фармакология» в начале 1940-х гг., часто называют Гарри Голда из Корнелла [10, 11]. Однако ещё в 1914 году Ганс Хорст Майер и Рудольф Готтлид написали учебник на немецком языке, название которого переводилось как «Фармакология, клиническая и экспериментальная». Кроме того, в немецкоязычной литературе, профессор медицины в Бонне Пол Мартини опубликовал свою монографию под названием «Методология терапевтического исследования» в 1932 г., и именно его некоторые считают первым клиническим фармакологом [12]. Согласно Шелли и Баур, его вклад ускользнул от внимания англоговорящего мира [12]. В англоязычной литературе существует длительная традиция «*materia medica*», особенно в Шотландии. В 1884 году Джон Митчелл Брюс написал учебник под названием «*Materia medica* и терапия. Введение в рациональное лечение заболеваний», и этот учебник в своём 20-м издании стал «Клинической фармакологией» Диллинга. Эта книга была опубликована в 1960 г., в том же году, когда вышел учебник Десмонда Лоренса под названием «Клиническая фармакология».

Нет сомнений в том, что наиболее решительные попытки способствовать развитию клинической фармакологии как академической специальности были предприняты в Соединённых Штатах Америки (США) [13, 14]. Важными ориентирами стали первое

издание «Фармакологических основ терапии» Гудмана и Гилмана и успешная попытка (1960) Вальтера Моделла, также из Корнелла, основать первый научный журнал, посвященный предмету, под названием «Клиническая фармакология и терапия».

В начале 1960-х гг. США стали мировым центром обучения клинических фармакологов. Глава НИЗ Джеймс Шаннон и его коллеги Бернард Б. Броди и Джулиус Аксельрод представили биохимическую фармакологию как науку, а измерение содержания лекарств в жидкостях тела как инструмент клинической фармакологии. В нескольких образовательных центрах предлагалось обучение клинической фармакологии потенциальным клиническим фармакологам из разных уголков мира. Особенно следует отметить работу ученика Гарри Бичера в больнице Джона Хопкинса Луи Лазаньи, который стремился к усовершенствованию клинической экспертизы лекарственных средств [13, 14]. В 1966 г. Лазанья опубликовал в журнале «Наука» (*Science*) блестящее и по сей день актуальное описание современного состояния и будущего развития клинической фармакологии [14]. Благодаря работам Вернера Калова и А. Г. Мотульски было положено начало клинической фармакогенетики [15, 16].

Параллельно развитие происходило в Европе, особенно в Соединенном Королевстве, где развитая инфраструктура в общей фармакологии и клинической медицине сформировала блестящую основу для быстрого роста дисциплины. Вот имена, обычно упоминаемые в этом контексте: сэр Джон Гаддум, сэр Хорас Смерк и сэр Остин Брэдфорд Хилл [10]. В конце 1960-х гг. были учреждены кафедры клинической фармакологии в Германии, Великобритании и Швеции, хотя в Шотландии задолго до этого существовала кафедра *Materia Medica*. Академический рост дисциплины произошел также во Франции [17]. IUPHAR в самом начале предприняло ряд действий для развития клинической фармакологии. Секция клинической фармакологии была сформирована в начале 1970-х, а отдел — в 1990-х. Несколько руководителей IUPHAR активно поддерживали дисциплину, в особенности первый президент Берье Увнэс в Швеции, а также сэр Арнольд Бурген в Соединенном Королевстве и Хелена Раскова в Чехословакии, все они понимали, что фармакология должна приблизиться к постели пациента, чтобы развиваться. В 1970 г. ВОЗ собрала Рабочую группу [1] для написания доклада о сфере применения организации и обучения клинической фармакологии,

группу возглавил сэр Деррик Данлоп (Великобритания), в нее помимо прочих входили профессора Луи Лазанья (США), Франц Гросс (Германия) и Леон Голдберг (США). В 1991 г. Европейский отдел ВОЗ издал буклет и опубликовал серию статей в «Европейском журнале по клинической фармакологии» о роли клинической фармакологии в образовании, науке и здравоохранении [18]. Впервые был сделан акцент на потенциальной пользе дисциплины для РИЛ

в оказании первичной медико-санитарной помощи. Нескольких лауреатов Нобелевской премии по медицине можно считать исследователями в области клинической фармакологии. Среди наиболее ярких представителей: сэр Джон Вэйн, сэр Джеймс Блэк, Джордж Хитчинс, Гертруда Элион и Арвид Карлссон. Все они «практиковали» клиническую фармакологию в своих попытках внедрить новые принципы фармакотерапии в клиническую медицину.

5. ГЛОБАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АРЕНА: МЕСТО КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

За последние 50 лет современная лекарственная терапия несомненно изменила здоровье людей в развитых странах. Такие заболевания, как полиомиелит, дифтерия и коклюш, в состоятельных слоях населения были в значительной степени искоренены. Многие смертельные передаваемые контактным путём заболевания можно лечить современными антимикробными средствами. Сложные хирургические вмешательства, которые наши предшественники не могли вообразить, безопасно и эффективно проводятся сегодня с использованием современных средств для анестезии. Пациенты с хроническими заболеваниями получили неизмеримую пользу благодаря возникновению безопасных и эффективных методов лечения астмы, гипертонии и гиперхолестеринемии.

Тем не менее сохраняются огромное количество неудовлетворенных медицинских потребностей в развивающихся, зарождающихся и развитых странах. Существует, например, острая необходимость в эффективных вакцинах против ВИЧ/СПИД, малярии и туберкулеза. Мы не располагаем никакими средствами для предотвращения неумолимого снижения неврологических функций у людей с нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера, Паркинсона или Гентингтона. А в тех случаях, когда эффективные вакцины и методы лечения создаются, они слишком часто оказываются недоступными для людей в бедных частях мира. На протяжении большей части второй половины 20-го века научно ориентированные фармацевтические компании были единственным источником новых лекарств для практического применения. Они создавали, разрабатывали и доставляли свою продукцию — часто со значительной долей изобретательности — в системы здравоохранения, которые могли себе позволить плату, требуемую для поддержания инфраструктуры производства.

Население более бедных стран, не способное платить такую цену, так же как население стран, лишенных соответствующей организации системы здравоохранения, редко могло получить какую-либо выгоду. Перспективы для удовлетворения этой потребности в медицине никогда ещё не были более многообещающими. Достижения в области молекулярных технологий дают надежду на идентификацию восприимчивых к лекарствам мишеней, что может сделать менее тяжелыми или излечить многие

гнетущие и жизнеугрожающие заболевания. Колоссальные химические библиотеки, доступные большинству фармацевтических компаний в сочетании с высокоэффективным скринингом и комбинаторной химией, обещают нам невообразимые результаты. К тому же появление целого набора биотехнологических методов позволяет применять уникальные подходы к созданию инновационных лекарственных средств.

Однако, несмотря на обещания с точки зрения науки, общая картина не так благоприятна. Несмотря на рекордные инвестиции в биомедицинскую науку со стороны государственного сектора и некоммерческих организаций, так же как со стороны фармацевтических и биофармацевтических компаний, количество новых активных молекул, зарегистрированных регуляторными органами, значительно упало. Стоимость доставки на рынок нового продукта увеличивается со скоростью 10 % в год, отчасти по причине того, что продукт оказывается несостоятельным в ходе разработки, а также по причине расширенных требований к предоставлению основанной на доказательствах информации со стороны регуляторных органов (например, применение у пожилых пациентов). Вдобавок к этому, многие из крупнейших фармацевтических компаний встречаются с существенным снижением оборота после того, как у их «блокбастеров» истекает срок действия патента.

Известны также и впечатляющие случаи изъятия из оборота зарегистрированных лекарственных средств по причине сомнений в их безопасности. Как следствие, регуляторные органы стали все более опасаться рисков и предъявлять ещё более высокие требования к производителям в отношении доказательства безопасности их продуктов до и после регистрации. Хотя этот подход имеет свои преимущества для безопасности лекарств, при недостаточном аккуратном применении он с большой вероятностью увеличивает их стоимость. Более того, системы здравоохранения во всём мире борются с проблемой очевидно высоких цен, которые хотят устанавливать фармацевтические компании для своих новых продуктов, появляющихся на фармацевтическом рынке. Те из них, которые ответственно относятся к медицинским нуждам населения, за которое они отвечают, находятся под возрастающим давлением в процессе предоставления доступной медицинской помощи. Увеличивающееся количество пожилых и

очень пожилых людей (многие из которых имеют длительно текущие хронические заболевания, требующие множественной лекарственной терапии), большая доступность эффективных скрининговых мероприятий (особенно у пожилых) и растущие ожидания населения — все это означает ограничение ресурсов. Одной из причин быстрого появления в Европе и Северной Америке ОТЗ явилась необходимость как никогда более пристально взглянуть на клиническую эффективность и экономическую целесообразность терапевтических стратегий.

ПЕРСПЕКТИВЫ

Несмотря на эту печальную картину, ряд инициатив говорит о том, что восстановительные действия все же предпринимаются:

- Регуляторные органы сами осознают необходимость перемен для того, чтобы у людей был доступ к инновационным лекарственным средствам. Как Управление по пищевым и лекарственным продуктам (FDA) в Соединённых Штатах [19], так и Европейское агентство лекарственных средств (EMA) в Европейском союзе [20] опубликовали планы на ускорение процесса регулирования обращения инновационных лекарственных средств, являющихся соответственно безопасными и эффективными.
- Процесс изобретения лекарств, ограниченный на протяжении большей части 20-го века лабораториями научно ориентированных фармацевтических компаний, стал гораздо более разнообразным. В частности, академические ученые, работающие в университетах, стали «охотниками за лекарствами» и некоторые достигли в этом поразительных успехов. В то время как 25 лет назад крупнейшие фармацевтические компании не хотели даже рассматривать разрабатываемые продукты, которые не были открыты в их собственных лабораториях, сегодня они готовы к этому и проявляют энтузиазм. Компании настолько стремятся создавать настоящие совместные проекты с академическими учеными, что открывают им доступ к своим химическим библиотекам.
- Увеличивающееся количество некоммерческих организаций, таких как Фонд Билла и Мелинды Гейтс (в Сиэтле) и Фонд наследственных заболеваний (в Нью-Йорке), поддерживают поиск и разработку лекарств в сотрудниче-

стве как с академическими работниками, так и с фармацевтическими компаниями.

- Некоторые крупные фармацевтические и биофармацевтические компании все больше понимают, что их традиционные модели поиска, разработки и установления стоимости лекарств уже не соответствуют потребностям пациентов, систем здравоохранения и их акционеров [21]. Перемены состоят в движении против поиска «блокбастеров»; расширении продаж в том числе на развивающиеся рынки Азии и обсуждении с самими представителями систем здравоохранения, какие продукты будут характеризоваться лучшим соотношением цены и качества.

ВЫВОДЫ

Если стремиться к тому, чтобы новые инновационные лекарственные средства были доступны тем, кто в них нуждается, описанные перемены на глобальной медицинской арене требуют участия соответствующим образом обученных клинических фармакологов:

1. Клинические фармакологи должны быть лучше оснащены для осуществления «трансляционных» исследований, особенно в отношении планирования и проведения клинических исследований I фазы.
2. Слишком мало современных клинических фармакологов активно участвуют в планировании и проведении клинических исследований. Отцы-основатели дисциплины (такие как Луи Лазанья [13]) внесли важнейший вклад в здравоохранение путём осуществления клинических исследований — часто на относительно малочисленных популяциях пациентов, — которые характеризовали свойства вещества (в особенности взаимоотношения «доза-ответ»).
3. За некоторыми исключениями, область ОТЗ возникла в отсутствие вклада со стороны клинической фармакологии. Эта ситуация должна измениться, если мы хотим, чтобы ОТЗ реализовывала весь свой потенциал.
4. Клинические фармакологи могли бы сделать много больше для того, чтобы помочь категориям людей, которые в прошлом были лишены внимания. В числе таких людей дети, пожилые, больные редкими заболеваниями и люди с заболеваниями, эндемичными для беднейших частей мира.

6. КЛИНИЧЕСКИЙ ФАРМАКОЛОГ В ОКАЗАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ

Способы, посредством которых работа клинических фармакологов может интегрироваться в системы здравоохранения, были впервые обозначены в 1970 г. в Техническом докладе ВОЗ, на который мы ссылались ранее [1].

Качество и исходы лекарственной терапии в клинической практике можно существенно улучшить, если использовать экономически целесообразное и основанное на доказательствах лечение с применением лекарств, адаптированных к нуждам и популяций, и отдельно взятых пациентов. Успехи в разработке лекарств приводят к появлению новых лекарственных средств, новых комбинаций лекарственных средств, дорогих биологических препаратов, а также таргетной терапии, адаптированной к молекулярным характеристикам заболевания [22, 23, 24]. Становятся доступными все более экономически выгодные воспроизведенные лекарственные средства, которые должны использоваться как терапия первого ряда для того, чтобы сбалансировать экономическое давление на здравоохранение [25]. Легкий доступ к основанной на доказательствах информации о лекарствах помогает врачам и другим работникам здравоохранения отслеживать эффективность и безопасность лекарственной терапии и оптимально распоряжаться скромными ресурсами [26, 27]. Пациенты и пациентские организации хотят знать, какие преимущества в лечении смогут им дать новые способы терапии по сравнению с существующими, но новые лекарства и комбинации лекарств могут позволить себе не все пациенты и лечебные учреждения, поэтому поиск достоверной информации имеет первостепенное значение. Следует также учесть, что недавно зарегистрированные лекарства редко являются инновационными [24, 27]. Таким образом, с точки зрения перспектив для общества следует делать особый акцент на экономической целесообразности и безопасности новых способов лекарственной терапии и руководствоваться этими аспектами в выборе лекарств и принятии решений по возмещению их стоимости [22, 28]. В лечебных учреждениях следует отслеживать выгоду и ценность новых видов лекарственной терапии, систематически внедряя их и наблюдая за ними, с помощью экспертов по лекарственной терапии из разных клинических специальностей и с проведением систематического анализа клинических исходов [24, 28]. Такая процедура уменьшит разрыв между эффектив-

ностью, заявленной в контролируемых клинических исследованиях, и эффективностью, наблюдаемой в реальной клинической практике [24, 28]. Именно клиническая фармакология, опирающаяся на критический анализ лекарств, научную методологию, разработку лекарств и принимающая участие в работе комиссий по лекарственной терапии, имеет такое стратегическое расположение, которое поможет ей устранить пробелы в знаниях друг о друге всех заинтересованных лиц, включая пациентов, врачей, фармацевтов, администраторов, политиков и фармацевтических компаний, в структуре и вне учреждений здравоохранения [26, 27].

В любых учреждениях здравоохранения независимо от ресурсов страны или оснащенности конкретного учреждения можно улучшить качество лекарственной терапии. Терапия будет эффективной и безопасной, если назначать хорошо изученные лекарства и применять их в соответствии с медицинскими, социальными, природными или финансовыми условиями. С целью продвижения принципов рационального использования лекарств (РИЛ) следует сократить разрыв между знаниями о лекарствах и их практическим использованием. Эти принципы должны обсуждаться, заучиваться и практиковаться студентами, докторами, персоналом лечебных учреждений и пациентами в повседневной клинической практике [24, 27, 29, 30]. Оптимальной стратегией устранения разрыва между знаниями и практикой в лекарственной терапии является применение многомерного подхода, который включает в себя реализацию программ по улучшению качества терапии на основе клинической практики, интерактивное непрерывное медицинское образование и полноценный электронный доступ к основным на доказательствах рекомендациям [24, 27, 31]. Учитывая повсеместную нехватку ресурсов, с которой сталкиваются лечебные учреждения, в процедуры планирования и распределения средств следует интегрировать принципы РИЛ. Безусловно, в клинической практике нужны клинические фармакологи, занимающиеся экспертизой лекарств и принципами РИЛ [22, 27–29]. Они должны обучать персонал учреждений здравоохранения принципам оценки лекарств и пропагандировать использование рекомендаций, основанных на научных доказательствах. На уровне отдельных больниц и учреждений здравоохранения невозможно эффективно и

безопасно использовать ограниченные ресурсы без знаний и без применения принципов критической оценки лекарств врачами и фармацевтами [26, 27]. Решения об использовании лекарств и возмещении затрат по отдельным показаниям можно рационально адаптировать к местным условиям в учреждениях здравоохранения, привлекая основных уважаемых специалистов на местном уровне и при поддержке клинических фармакологов и фармацевтов, обученных критической оценке лекарств [27, 29–31]. Ввиду постоянного коммерческого продвижения и увеличения стоимости новых лекарств, особенно важно принимать решения непредвзято, без влияния групп людей, имеющих собственный интерес [27].

КЛЮЧЕВЫЕ СФЕРЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ФАРМАКОЛОГОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Форма, которую принимают эти сферы деятельности, может различаться в разных странах и учреждениях в зависимости от доступных профессиональных и финансовых ресурсов. Ключевыми органами, обеспечивающими общую координацию и контроль этой деятельности, являются Комиссии по лекарственной терапии (КЛТ) и Отделы клинической фармакологии в больницах или амбулаторной практике. Таким образом, во всех учреждениях здравоохранения должны быть правильно организованные КЛТ с четкими инструкциями, ресурсами и понятным подходом к работе [27, 32].

(а) Критическая оценка новых и старых видов лечения является основой для клинической практики. Она должна играть ключевую роль при проведении клинических консультаций, в предоставлении информации о лекарствах, в деятельности КЛТ, в консультациях с коллегами-клиницистами, в выборе лекарств и в планировании клинических исследований. Критическая оценка лекарств является основой РИЛ и одинаково важна в богатых и бедных ресурсами учреждениях. Роль критической оценки лекарств особенно важна при внедрении новых и дорогих лекарств и их комбинаций (см. также главу 12).

Критическая оценка лекарств помогает практикующему врачу ранжировать убедительность данных об эффективности, безопасности и экономической целесообразности отдельно взятых лекарств в сравнении с их альтернативами. Метод критического анализа лекарств требует навыков в медицине, клинической фармакологии и науке [13, 26, 27]. Применение методов критического анализа лекарств в отдельных учреждениях здравоохранения дополняет оценку, осуществляемую регуляторными органами. Ключевым элементом критической оценки лекарств является оценка качества и полноты клинических исследований. Используя рейтинговую шкалу (0, 1, 2), этот

метод может помочь работникам здравоохранения оценить значение отдельно взятого способа лечения в клинической практике [33]. В коротком изложении анализ клинического исследования лекарства должен включать балльную оценку следующих аспектов:

- цели исследования;
- значение исследования для здравоохранения;
- качество и точность диагностических критериев и выбор пациентов;
- тип контролей, используемых в исследовании;
- качество дизайна исследования;
- адекватность рандомизации в разных группах;
- качество фармакокинетических данных;
- проблемы лекарственных взаимодействий, если актуально;
- насколько адекватно регистрировали эффекты лекарств;
- насколько хорошо отслеживали и оценивали нежелательные эффекты;
- качество статистического планирования и анализа;
- точность выводов в результате исследования и недостатки.

С помощью такой процедуры несложно оценить качество исследования лекарственного средства по 24-балльной шкале, что поможет клиницисту сориентироваться в убедительности конкретного клинического исследования лекарства и лекарственной терапии. По результатам сравнения результатов балльной оценки нескольких клинических исследований лекарств можно выбрать между предлагаемыми видами терапии.

(б) Комиссии по лекарственной терапии (КЛТ)

Все учреждения, независимо от размера, должны иметь соответствующий вариант КЛТ. Предпочтительно, чтобы в нее входили как специалисты из стационаров, так и из амбулаторного звена, для того чтобы рекомендации были одинаковыми независимо от уровня оказания медицинской помощи [26, 27]. КЛТ должны разрабатывать рекомендации по использованию лекарств в учреждении, основываясь на научных доказательствах и медицинских потребностях на местном уровне. Как правило, эти рекомендации принимают форму местного формуляра или «Мудрого списка», полезной моделью которого может служить концепция важнейших лекарств, разработанная ВОЗ [27, 34].

(с) Изучение использования лекарств и фармакоэпидемиологические исследования тесно связаны с работой КЛТ и контролем качества лекарственной терапии в клиниках и больницах [30, 35]. В идеале в осуществлении этой деятельности следует прибегать к мультипрофессиональному подходу, когда сообща работают эксперты в клинических специальностях, фармакоэпидемиологии,

фармакоэкономике и клинической фармакологии. Эта деятельность важна для систематического внедрения и мониторинга новых видов лекарственной терапии в учреждении и может использоваться для прогнозирования расхода лекарств в учреждениях здравоохранения. Знания об особенностях использования лекарств являются основой проспективных наблюдательных исследований, изучающих приверженность специалистов, назначающих лекарства, рекомендациям, а также эффективность информирования о лекарствах и образовательной деятельности [27, 30, 35].

(d) Работа по информированию о лекарствах в основном направлена на помощь врачам в анализе и решении проблем, связанных с лекарственной терапией. Эта работа обычно осуществляется как описательная или как проблемно ориентированная. В последнем случае, когда решаются проблемы, возникающие на уровне отдельных пациентов, её могут должным образом выполнять врачи клинические фармакологи или клинические фармацевты в зависимости от персонала, имеющегося в конкретном учреждении. Работа по информированию о лекарствах строится на систематическом поиске информации в базах данных и книгах в сочетании с анализом литературы по диагностическим вопросам, имеющим отношение к пациенту. Сотрудники, выполняющие такую работу, должны помогать КЛТ осуществлять литературный поиск для формирования основанных на доказательствах рекомендаций. Работа по информированию о лекарствах также полезна для предоставления непредвзятой информации в обучении врачей, что, как свидетельствуют научные данные, улучшает приверженность к рекомендациям и стандартам и должно быть частью работы КЛТ [36].

(e) Работа по фармаконадзору может подразумевать взятие на себя обязанностей координационного центра сбора и анализа сообщений о нежелательных лекарственных реакциях (НЛР) от врачей и других специалистов, назначающих лекарства на региональном или государственном уровне [37]. Сообщения о НЛР должны систематически анализироваться, а выводы, сделанные в результате этого анализа, должны доводиться до сведения врачей и КЛТ. Региональные центры клинической фармакологии по фармаконадзору успешно работают в таких странах как Франция и Швеция [37]. Фармаконадзору следует уделять особое внимание в плохо финансируемых учреждениях при проведении лечения целых популяций от таких основных инфекционных заболеваний, как ВИЧ/СПИД, малярия и туберкулёз [38].

(f) Непрерывное медицинское образование. Оно должно фокусироваться на основных фармако-

терапевтических областях, на принципах РИЛ и на новых лекарствах и комбинациях лекарств. Для обучения следует использовать интерактивные модели, например интеграцию электронных ресурсов в процесс обучения врачей, и открытый доступ к интернету, т. к. это поможет улучшить качество знаний по вопросам лекарственной терапии в удаленных учреждениях здравоохранения в странах с бедными ресурсами. Непрерывное медицинское образование должно быть предпочтительно интерактивным, т. к. это способствует максимальной вовлеченности клиницистов в процесс.

(g) Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) и деятельность в области фармакогенетики в идеале проводятся при участии Отдела или Кафедры клинической фармакологии. Работа по ТЛМ всегда должна включать в себя клиническую интерпретацию данных с учетом диагноза, лекарственных взаимодействий, функции почек и фармакогенетики. Важная задача, особенно в лечении пожилых пациентов, состоит в том, чтобы убедиться, что дозы лекарств скорректированы на снижение функции почек, характерное для пожилых людей (также см. главу 8). Пример успешного переноса научного прогресса в фармакогенетике в клиническую практику — синдром гиперчувствительности к абакавиру, который можно предотвратить с помощью фармакогенетических исследований [39]. Более того, персонализированная медицина быстро развивается в области лечения рака.

(h) Измерение концентраций лекарств для диагностики и предотвращения злоупотребления лекарствами и другая токсикологическая работа. Во многих больницах клинические фармакологи принимают участие в токсикологической работе, например в диагностике и лечении лекарственных интоксикаций. Хотя доступность специфической терапии антидотами весьма ограничена, верная идентификация лекарства, вызвавшего отравление, путём лабораторного определения этого лекарства, является важной для наблюдения за больными и предотвращения таких случаев в будущем. В некоторых странах существует новая функция — участие в профилактике злоупотребления допинговыми средствами, такими как анаболические стероиды, среди атлетов и общества в целом [40].

(i) Прямая работа с пациентами. Клинические фармакологи осуществляют помощь пациентам несколькими способами. В некоторых странах врачи клинические фармакологи непосредственно отвечают за лечение больных в определенном клиническом состоянии (например, интенсивная терапия), с определенными заболеваниями, такими как гипертония, или в педиатрии и гериатрии. В некоторых странах клинических фармакологов

привлекают в основном для анализа клинических проблем с лекарствами, таких как полипрагмазия. Клинические фармакологи могут помогать в разработке, применении и оценке эффективности и безопасности комбинированной терапии в лечении важных инфекционных заболеваний, таких как ВИЧ/СПИД, туберкулез и малярия. Как в богатых, так и в бедных странах существенный ущерб связан с проблемой злоупотребления лекарствами [41]. И профилактические программы, и лечение больных требуют клинико-фармакологической экспертизы, подкрепленной адекватными ресурсами для анализа лекарств.

(j) Электронные фармакологические (Э-фармакологические) сервисы. Основанные на доказательствах базы данных по рациональному использованию лекарств сегодня доступны через веб-сайты во многих странах [42, 43]. Они могут интегрироваться в электронные медицинские журналы или быть связаны со списком назначаемых лекарств. Э-фармако-

логические сервисы включают в себя инструменты, базы знаний по рекомендациям в фармакотерапии, лекарственным взаимодействиям, использованию лекарств у беременных и кормящих женщин, НЛР и инструменты для принятия решений в отношении проблем, связанных с лекарствами. Э-фармакологические сервисы обеспечивают связь между опубликованными доказательствами и клинической практикой. Этим сервисам предсказывают стать особенно важными в условиях ускоряющегося распространения мобильных телефонов и доступа к интернету в менее развитых странах. В будущем потребуется их расширение на население и пациентов [24]. Эта мультидисциплинарная область будет иметь огромное значение в небогатых учреждениях, где клинико-фармакологическое сообщество с глобальной профессиональной сетью может помочь обеспечить электронную информацию о лекарствах из различных стран. Содержание Э-фармакологических сервисов главным образом зависит от навыков в критической оценке лекарств.

7. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ В ПЕДИАТРИИ

Всем известные трагедии, связанные с воздействием лекарственной терапии на детей, в 1950-х гг. (сульфизоксазол, хлорамфеникол) показали необходимость организации и дали толчок развитию педиатрической клинической фармакологии. Несмотря на то что обучение в области педиатрической клинической фармакологии проводится уже десятки лет, оно осуществляется в небольших объемах. По этой причине количество обученных педиатров — клинических фармакологов в мире относительно мало, в большинстве стран их либо нет, либо есть небольшая горстка [44]. Педиатры — клинические фармакологи — это врачи, прошедшие обучение и в педиатрии, и в клинической фармакологии. Однако, на протяжении двух последних десятилетий, специалисты из других областей медицины, обладающие особой квалификацией, соответствующей педиатрической клинической фармакологии, пришли в эту специальность и стали принимать участие в деятельности ряда учреждений (академических, регуляторных, клинических и промышленных).

При разработке инициатив, связанных с лекарствами для использования в педиатрии, США, Евросоюз и ВОЗ осознают необходимость большей и лучшей разработки, научного изучения, регуляторной оценки и правильного использования этих средств. Так, согласно этим инициативам, при проведении любых исследований в педиатрии требуется участие хорошо обученных исследователей и других специалистов (например, медицинские сестры, обученные проведению исследований, фармацевты, ученые в научных лабораториях), количество которых во многих странах недостаточно для того, чтобы удовлетворить потребности, связанные с разработкой лекарств в педиатрии. Соответственно, для того, чтобы эти инициативы были успешными, необходимо повышать численность и квалификацию педиатров — клинических фармакологов.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Педиатрическая клиническая фармакология — это научная специальность, которая включает в себя все аспекты взаимодействий между лекарствами и человеком в период его роста, развития и созревания. Она включает в себя континуум между созданием, разработкой, регулированием и использованием лекарственных средств (субстанций и лекарственных форм), которые предназначены для детского населе-

ния. Также педиатрическая клиническая фармакология занимается вопросами клинического ответа на лекарственную терапию, нежелательными лекарственными реакциями, вопросами использования и злоупотребления лекарствами, а также экономикой лекарственной терапии. Поскольку основная часть научных исследований и этапов разработки лекарств по многим причинам осуществляется у взрослых, педиатрическая клиническая фармакология вносит элемент трансляционности, адаптируя научные методы и перенося научную информацию, полученную в исследованиях у взрослых, на детское население [45].

За счёт всеобъемлющего масштаба педиатрической клинической фармакологии она вовлекает многочисленные группы профессионалов, чье образование и навыки актуальны для одного и более научных и/или клинических аспектов этой специальности (например, врачей, ученых в области биомедицины, работников здравоохранения не врачебных специальностей, таких как медицинские сестры и фармацевты). Таким образом, педиатрическая клиническая фармакология представляет собой движимое наукой поле деятельности для специалистов с разнообразными навыками и образованием или заинтересованностью в каких-либо аспектах лекарственной терапии у детей.

СФЕРЫ ПРАКТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Среда, в которой осуществляет свою практическую деятельность специалист в педиатрической клинической фармакологии, разнообразна и может включать собственно лечение пациентов, научные исследования, преподавание, разработку лекарств и регуляцию их обращения. Педиатры — клинические фармакологи могут напрямую принимать участие в лечении пациентов либо как основные врачи, либо в качестве консультантов, а также могут работать в научных и/или административных подразделениях для улучшения качества использования лекарственных средств независимо от вида учреждения здравоохранения или благосостояния страны. На уровне страны педиатры клинические фармакологи могут осуществлять ценную деятельность по разработке национальных правил регулирования лекарственных средств, учитывающих специфику педиатрической популяции. Эта специфика касается рационального использования лекарств

(РИЛ) в педиатрии и мер по защите прав человека в отношении детей, участвующих в клинических исследованиях лекарств. Задачи клинических фармакологов в педиатрии часто расширяются до уровня экспертизы лекарственных средств для использования в педиатрии, разработки национальных рекомендаций по лечению, внесения предложений по включению педиатрических лекарственных средств в списки возмещения стоимости и мониторинга эффективности лекарств в различных клиниках после одобрения их регистрации (например, путём применения принципов фармакоэпидемиологии, фармаконадзора и фармакоэкономики), с целью выяснить их влияние на здоровье.

Также следует отметить, что в целом более трети населения развивающихся стран и почти половина — наименее развитых стран представлено населением детского возраста (моложе 18 лет). Почти 9 миллионов детей умирают каждый год до достижения возраста 5 лет от заболеваний, как правило поддающихся лечению. В области основных заболеваний, таких как ВИЧ/СПИД, малярия и туберкулез, дети находятся далеко позади взрослых в отношении доступности соответствующих лекарственных средств, особенно при таких заболеваниях, где большая часть заболевших представлена детьми (например, малярия). Поскольку мы понимаем, что дети представляют собой 100 % надежды мира на будущее, крайне важно, чтобы были полностью удовлетворены актуальные в их отношении требования к разработке и внедрению безопасных и эффективных способов лекарственной терапии. В этих целях критическую необходимость на глобальном уровне представляет собой усиление до-

ступности квалифицированной помощи, которая может быть оказана педиатрами — клиническими фармакологами.

ОБУЧЕНИЕ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Педиатрическая клиническая фармакология — субспециальность клинической фармакологии и педиатрии. Она признана как педиатрическая медицинская субспециальность как минимум в Великобритании [46] и Австралии. Представители других профессиональных групп через свои профессиональные ассоциации также могут пройти обучение и получить сертификат в некоторых областях, имеющих отношение к лекарственной терапии в педиатрии. Наконец, следует подчеркнуть, что обучение клинической фармакологии в педиатрии должно распространяться за пределы формирования специалистов клинических фармакологов в педиатрии. Включение соответствующих компонентов, касающихся принципов педиатрической клинической фармакологии в программы обучения специалистов здравоохранения, принимающих участие в процессе лечения младенцев и детей, является жизненно необходимым. Подобные образовательные компоненты должны также входить в программы додипломного медицинского образования, а также в программы последипломной специализации в области педиатрической терапии и хирургии. Для достижения этих обширных образовательных целей по всему миру необходима непрерывная разработка программ и обучение практикующих специалистов в области педиатрической клинической фармакологии.

8. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ У ГЕРИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Во всём мире наиболее быстро растущая возрастная группа — это люди 80 лет и старше [47]. Множественные конкурирующие заболевания, которые поддаются лекарственной терапии, в этой группе являются правилом, а не исключением. Вероятность неблагоприятных лекарственных реакций значительно увеличивается по мере увеличения количества одновременно назначаемых лекарственных средств. Полипрагмазия в сочетании с возрастным угасанием физиологических функций (уменьшение кардиального резерва, нарушение барорефлекса, снижение иммунного ответа, снижение функции почек), которые у молодых людей могли бы уменьшить тяжесть нежелательных лекарственных реакций, у пожилых пациентов повышают риск развития нежелательных действий лекарств [48]. Однако польза от лечения гипертензии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, диабета, артрита и других хронических заболеваний, ассоциированных с пожилым возрастом, убедительно доказана. Клинические фармакологи, фокусирующие свои исследования, преподавание и клиническую работу на лечении пожилых пациентов, имеют возможность улучшить РИЛ в этой категории населения, приобретающей всевозрастающее значение.

На протяжении последних 30 лет клинические фармакологи проводили исследования, в результате которых была описана фармакокинетика старения [49]. Эта работа, особенно в области лекарств (или их метаболитов) с почечным путём выведения, внесла важный вклад в безопасность и благополучие пациентов. Перед назначением многих лекарств важно оценивать функцию почек, для того чтобы выбрать соответствующую дозу. Заглядывая в будущее, следует сказать, что научные возможности по определению фармакодинамики лекарств и изменений взаимоотношения «вред/польза» у пожилых пациентов очень широки. Не менее важной ролью, которую играют клинические фармакологи, является обучение РИЛ у пожилых пациентов с точки зрения гериатрической медицины. Количество врачей, обученных как клинические фармакологи в гериатрии, не соответствует ни научным, ни образовательным потребностям; привлечение и обучение врачей гериатрической клинической фармакологии остается сложной задачей.

У клинической фармакологии есть важная задача — стимулировать связь между принципами

гериатрической медицины и клинической фармакотерапии. В гериатрической медицине успехи в понимании взаимодействия множественных конкурирующих заболеваний и того, как они складываются в общий путь формирования недееспособности и гибели пациентов, позволили дать определение синдрома «старческой астении» (от англ. *frailty syndrome*) [50]. Вдобавок понимание конкурирующей болезненности у пожилых людей, когда успешное лечение одного заболевания может привести не к восстановлению здоровья, а к более очевидным клиническим проявлениям другого, конкурирующего заболевания, привело к формированию особых принципов в принятии решений при оказании помощи людям в конце жизни. Клинический фармаколог играет важную роль в обучении тому, как изменяется баланс вреда и пользы при отдельных терапевтических вмешательствах в контексте лечения отдельно взятого пожилого человека и имеющихся у него конкурирующих заболеваний. Возможности научных исследований для клинических фармакологов в этой области одновременно и сложны, и захватывающи. Исследовательские усилия клинических фармакологов, которые были претворены в улучшенную клиническую практику для пожилых пациентов, включают в себя развитие перечней лекарств, созданных на основе экспертного мнения, таких как «Мудрый перечень» (*Wise List*) [27] и критерии Бирса (англ. *Beers criteria*) [51]. К тому же, на основе обширных данных об использовании лекарств, клинические фармакологи Европы создали «Немудрые перечни» (англ. *Unwise Lists*) лекарств, назначения которых следует избегать у пожилых пациентов. Клинические фармакологи в гериатрии также развивают исследовательские инструменты, такие как «индекс лекарственного бремени» (англ. *Drug Burden Index*) [52], который связывает факты применения антихолинергических и седативных лекарственных средств с важными клиническими функциональными исходами у пожилых пациентов.

Ориентированная на болезнь лекарственная терапия сфокусирована на разработке и внедрении клинических рекомендаций для оптимизации лекарственной терапии отдельных заболеваний. Клинические фармакологи и специалисты гериатрической медицины указали на то, что применение этих рекомендаций по каждому из заболеваний в отношении пожилого пациента приводит к чрезвычайной полипрагмазии

в тех случаях, когда у пациента одновременно имеется несколько заболеваний. Часто одновременное применение нескольких клинических рекомендаций приводит к конфликтам, противоречиям и одновременному применению лекарств, которые характеризуются опасными фармакокинетическими и/или фармакодинамическими взаимодействиями [53, 54]. Клинические фармакологи в гериатрии обладают соответствующими знаниями для того, чтобы либо разрешить эти терапевтические дилеммы, либо провести исследования, необходимые для оказания оптимальной помощи пациенту.

Гериатрическая медицина борется за мультидисциплинарный командный подход в здравоохранении как оптимальный путь оказания помощи трудным пожилым пациентам с множественными сопутствующими заболеваниями. Клинический фармаколог играет ключевую роль в такой команде в тесном сотрудничестве с терапевтом первичного

звена оказания медицинской помощи в гериатрии, с клиническим фармацевтом и другими членами команды, имея целью персонифицировать и модифицировать сложные режимы лекарственной терапии по мере изменения состояния пожилого пациента.

По мере старения населения в развивающихся странах, роль клинического фармаколога становится ещё более важной. Принятие терапевтических решений для пожилых пациентов с множественными болезнями, которые можно облегчить с помощью лекарств, должно осуществляться в контексте ограниченных ресурсов и желания обеспечить эффективное и экономически рациональное лечение. Здесь для клинических фармакологов открыты блестящие возможности сотрудничества со специалистами в гериатрии и другими членами команды специалистов здравоохранения для обеспечения наилучшей фармакологической помощи наибольшему числу пожилых пациентов.

9. ОБУЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

ПОВЫШЕНИЕ ТРЕБОВАНИЙ К СПЕЦИАЛИСТАМ, ВЫПИСЫВАЮЩИМ ЛЕКАРСТВА

Для большинства врачей лекарственная терапия является важнейшим орудием, имеющимся в их распоряжении, для того чтобы воздействовать на здоровье пациентов. Как правило, предполагается, что выпускники медицинских вузов начинают назначать лекарства, как только занимают свою первую медицинскую должность. Требования к выписыванию лекарств, возлагаемые на эту категорию врачей в системах здравоохранения, прогрессивно повышаются по причине многих важных тенденций:

- Количество доступных лекарств продолжает увеличиваться, врачам часто приходится выписывать лекарства, с которыми они плохо знакомы.
 - Пациенты принимают большее количество лекарств, что усложняет режимы приема и создает потенциал для лекарственных взаимодействий.
 - Серьезную проблему для здравоохранения представляют медицинские ошибки и НЛР, многие из которых являются предотвратимыми.
 - Пациенты, получающие лекарства, старше, имеют больше заболеваний и в большей степени подвержены нежелательным эффектам.
 - Возрастает количество пациентов (соответственно возрастает и число случаев лекарственных назначений), что повышает нагрузку на врачей.
 - Распространение доказательной медицины и ОТЗ сделало возможным более точно вычислить положительные и отрицательные эффекты лекарств, и эти знания увеличили количество клинических рекомендаций, определяющих нормы для назначения лекарств.
 - Пациенты все больше ожидают от врачей предоставления им информации о лекарствах, которые им назначают, чтобы иметь возможность самим принимать решения, касающиеся лечения.
 - Низкая доступность обученных медиков в развивающихся и малоразвитых странах.
 - Возрастающие проблемы, касающиеся плохого качества лекарств и комбинированной терапии хронических заболеваний, таких как ВИЧ/СПИД и туберкулез в развивающихся и малоразвитых странах, в особенности в Африке.
- В большой степени в результате увеличивающегося доступа к интернету существует больше источников мнений и «дезинформации», доступных пациентам и специалистам, назначающим лекарства.
 - Маркетинговая деятельность фармацевтических компаний остается потенциальной угрозой экономически целесообразному назначению лекарств, что осложняется в некоторых странах ещё и прямым взаимодействием с потребителем в целях рекламы.

Назначение лекарств — это профессиональная задача, которая всегда сопряжена с риском существенного вреда, так же как и пользы. Хотя только что получившие сертификат врачи обычно защищены от необходимости осуществлять практические процедуры, сопряженные с высоким риском, часто от них ждут назначения сильнодействующих лекарств с первого дня клинической работы. Конечно, именно эти неопытные врачи обычно выписывают большую часть больничных рецептов во многих системах здравоохранения. Ясно, что все выпускники медицинских вузов должны обладать крепким базисом в отношении принципов практического назначения и выписывания лекарств на основе знаний клинической фармакологии к моменту выпуска, как основы рационального назначения лекарств.

Первичная определяющая эффективности специалиста, назначающего лекарства, во многих практических областях — это образование и способность специалиста реагировать на перемены в области фармакотерапии. Возрастающая вспомогательная роль других специалистов здравоохранения, таких как фармацевты, и доступность систем поддержки лекарственных назначений и систем электронного назначения помогают специалистам выполнять их задачи, но не являются заменой образования и профессиональной подготовки.

Несколько исследований показали, что недостаток подготовки и недостаточное знание лекарств среди назначающих специалистов — важный фактор в возникновении серьезных происшествий, связанных с лекарственной терапией [6, 55]. Недавние выпускники оценивают процесс назначений лекарств как наиболее сложный аспект их профессии, к которому они наименее хорошо подготовлены. Важно отметить, что образовательные программы, такие как «Руководство ВОЗ по надлежащему выписыванию», как было показано, улучшают качество назначений.

ДОДИПЛОМНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

Ключевой целью додипломного медицинского образования должно быть предоставление образовательных возможностей, которые позволят всем студентам приобрести необходимые знания, навыки и представления, а также применение соответствующих методов оценки, позволяющих убедиться в том, что цели были достигнуты. По мере увеличения скорости создания новых лекарств в 1960-е гг., возникла новая учебная специальность — клиническая фармакология и терапия (КФТ), и многие медицинские учебные заведения ввели её в свои программы в виде отдельного курса. Большинство медицинских учебных заведений обучают как фундаментальной (общей), так и клинической фармакологии, первую преподают на начальных курсах медицинского образования и последнюю — на последующих. К тому моменту, когда студенты приступают к обучению в клинике, они, как правило, уже сдали экзамен по общей фармакологии, и предполагается, что они уже понимают принципы действия лекарств [56–59].

Основное содержание программы КФТ может быть разделено на знания и понимание, навыки и представления, относящиеся к критическому анализу лекарств (см. Приложение I). Результаты обучения в основном представляют собой общие требования, необходимые для безопасного и эффективного использования лекарств во всех областях клинической практики. Эти ключевые цели обучения КФТ можно применить к ряду отдельно взятых лекарств и терапевтических вопросов, которые можно использовать как актуальные клинические примеры принципов КФТ в практике. Обучение вопросам использования отдельных лекарств в разных странах организовано по-разному.

Одной из моделей может быть концентрация обучения на некоем перечне наиболее часто назначаемых 50–100 лекарств, выбранных с опорой на структуру заболеваемости в данной стране. Лекарства следует выбирать таким образом, чтобы их фармакологические свойства отражали важнейшие принципы фармакодинамики и фармакокинетики, на которых должно основываться рациональное использование лекарств. Перечень должен быть приближен к Национальному перечню лекарств (формуляру) [2], региональному перечню «мудрого назначения лекарств» [27] или Перечню важнейших лекарств ВОЗ [34], но он будет содержать гораздо меньшее количество лекарств, чем эти перечни. Следует избегать слишком пространный перечень лекарств, поскольку профессиональное выписывание предстоит практиковать несколько лет спустя, когда будет выбрана медицинская специальность. Тогда отдельные перечни лекарств, с которыми должен быть хорошо знаком выписывающий их специалист, будут различаться между собой, к примеру, у врачей общей практики,

терапевтов, психиатров и онкологов. Таким образом, назначаемые ими чаще всего лекарства будет определять скорее последипломное и непрерывное, а не додипломное обучение клинической фармакологии. Однако понимание основных принципов КФТ должно позволять врачам применять логический подход к восприятию информации о любом лекарстве, с каким бы они ни встретились в ходе своей практической деятельности.

Ключевые рекомендации по обучению КФТ в программе додипломного медицинского образования суммированы ниже:

- КФТ и выписывание лекарств (или эквивалент) должны рассматриваться как важный компонент образовательной программы, проходящий сквозь все года обучения, либо как отдельный курс, либо как тема, интегрированная в другие модули.
- Следует четко определить ключевые цели обучения КФТ, включающие в себя знания и понимание вопросов, касающихся лекарств, навыки, связанные с назначением лекарств, и общий взгляд на фармакотерапию.
- Фактическое бремя большого количества лекарств должно облегчаться приоритетным изучением ключевого перечня наиболее часто назначаемых лекарств («студенческий формуляр»), наподобие тому, как ВОЗ формирует стратегию «важнейших лекарств».
- Должна существовать понятная и четкая система оценки, показывающая, были ли достигнуты ключевые цели обучения. Она может быть интегрирована в виде компонента в более общую систему оценивания, но при этом нельзя допускать, чтобы хорошие знания в других областях компенсировали незнание в области КФТ.

СТУДЕНЧЕСКИЙ ФОРМУЛЯР

Студенты-медики часто бывают перегружены большим количеством лекарств, с которыми они знакомятся в ходе обучения. Это может деморализовать и вести к недостатку ясности и объективности в изучении. Как было предложено выше, потенциальным решением этой проблемы является создание перечня ключевых лекарств, который можно рассматривать как «студенческий формуляр», что помогает повысить значимость изучения и обеспечить реалистичные и достижимые цели. Этот подход уже используется в ряде медицинских учебных заведений Европы, США и в других регионах. Перечень должен содержать 50–100 лекарств, которые наиболее часто назначаются и используются для лечения распространенных заболеваний. Для каждого лекарства или группы лекарств студенты должны понимать механизм действия, иметь представление о соответствующих показаниях и противопоказаниях

ях, знать потенциальные взаимодействия и побочные эффекты, знать, как контролировать эффекты, и быть способными объяснить наиболее значимые факты обо всем этом пациенту. Студенты также должны изучить принципы прекращения нерациональной лекарственной терапии. Перечень ключевых лекарств может быть организован по системам органов и представлен в контексте частых клинических ситуаций, в которых они используются. Такая организация подчеркивает приемлемость проблемно ориентированного подхода в формировании обучения КФТ и легкость, с которой КФТ может быть интегрирована в системно ориентированную программу образования.

РЕАЛИЗАЦИЯ КЛЮЧЕВОЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ ПО КФТ

Вариабельность структур медицинских курсов требует частных решений касательно реализации ключевой образовательной программы по КФТ. В условиях традиционной организации возможно существование доклинической фазы, состоящей из научных дисциплин, включая фармакологию, а затем — курсов «КФТ» или «фармакотерапия», эта модель представляется последовательной. Реализация программы более сложна в тех условиях, когда в процессе создания полностью интегрированной программы обучения, часто проблемно ориентированной, устраняются эти традиционные переходные барьеры. В таких условиях цели изучения КФТ должны одновременно конкурировать с множеством других, будучи, как правило, разбросанными по разным модулям и разным годам обучения. Это создает трудности практического характера для преподавателей КФТ, координирующих образовательные возможности в составе многих модулей, на которые в действительности они могут оказывать влияние в очень малой степени. Тем не менее значение КФТ должно подчеркиваться во всех клинических модулях, где есть возможности наблюдать и критически оценивать лекарственные назначения пациентам, наблюдать полезные и вредные эффекты лекарств и практиковать значимые навыки (например, выписывание, расчет доз, подготовка и введение лекарств, поиск качественной информации для информированного принятия решений при назначении лекарств).

РУКОВОДСТВО КФТ

Ключевым фактором в успешном осуществлении ключевой образовательной программы по КФТ, особенно в интегрированном курсе, является сильное и увлеченное руководство. Все медицинские учебные заведения должны быть способны определить человека, который бы контролировал процесс обучения

и следил за тем, чтобы на протяжении образовательного курса освещались общие принципы безопасного и эффективного использования лекарственных средств. Эту роль в идеале должен брать на себя старший специалист, имеющий опыт работы и образование в области КФТ, помогать ему могут коллеги по специальности, в том числе некоторые из проходящих обучение КФТ. В медицинских учебных заведениях, где нет кафедр КФТ, необходимо определять других специалистов, имеющих желание следить за тем, чтобы принципы КФТ выделялись на протяжении курса обучения.

Координация изучения КФТ на протяжении обучения может быть возложена на множество преподавателей, часто в рамках специальностей, изучающих отдельные органы и системы. Их также следует ориентировать на акцентирование указанных принципов и напоминание студентам о тех эффектах лекарств, которые выходят за пределы изучаемой системы органов. Простого проведения связи между лекарствами и клиническими состояниями недостаточно для выработки восприятия комплекса аспектов, которые необходимо учесть, принимая решения назначить лекарство.

Все учебные заведения должны гарантировать, что в любом случае студентам будет предоставлена помощь в освоении практических вопросов относительно взвешивания рисков и пользы лекарственной терапии, выписывания лекарства и контроля эффекта, производимого лечением. Клинические фармацевты, которые обычно имеются в большем числе, чем врачи клинические фармакологи, также имеют свою роль в стимуляции обучения во время клинической практики, в ходе работы с другими экспертами в области фармакотерапии.

ФОРМЫ ОБУЧЕНИЯ

Успешное преподавание основной образовательной программы может включать в себя целый ряд форм (например, лекции, проблемно ориентированные пособия) в зависимости от локальных предпочтений, но содержание должно быть в большей степени сформировано на основе интереса к предмету, а не пассивного заучивания. Должен существовать адекватный баланс преподавания в больших группах и в малых группах, практических занятий и возможностей для самостоятельного изучения. Базовое содержание программы по КФТ хорошо подходит для того, чтобы успешно применить к нему набирающий популярность стиль проблемно ориентированного обучения.

Большинство случаев назначения лекарств являются непосредственной попыткой решения клинической проблемы и требуют соответствующих знаний, навыков и представлений, описанных в Приложении I. Некоторые учебные заведения раз-

работали серию «клинических случаев», представляющих студентам клинические эпизоды и ставящих перед ними непосредственные проблемы, связанные с назначениями и терапией. Обсуждения таких случаев могут осуществляться в реальном времени, даже в относительно больших группах, или они могут изучаться и обсуждаться в течение нескольких недель. Другие подходы к КФТ включают написание клинических сообщений, содержащих обсуждение аспектов терапии (например, портфолио клинических случаев), обсуждение решений о клинических назначениях с пациентами как часть коммуникативных навыков, критику клинических исследований лекарств, оценивание требований к новым лекарствам и поиск информации о лекарствах.

ИНТЕРНЕТ-ОБРАЗОВАНИЕ

Многие кафедры КФТ сегодня приняли подходы, основанные на Интернете, как возможность реализовывать обучение и самостоятельную оценку знаний в области КФТ. Безусловно важно, чтобы студенты имели опыт и были обучены принципам электронного поиска надежной информации о лекарствах. Компьютерные обучающие программы доступны в любое время. Поскольку по всему миру распространяется замена бумажных назначений электронными, чему способствуют успехи в создании сред виртуальной реальности, этот подход сможет обеспечить все более реалистичную симуляцию терапии в реальном мире [60]. Скорее всего, подход, основанный на интернет-обучении, будет иметь большое значение в бедных странах, где существует постоянная нехватка преподавательского состава. Современные преподаватели должны уметь использовать академические высокоскоростные сети для обеспечения дистанционного образования, интерактивного контакта между студентом и учителем. Этот подход может быть также применен в развивающихся странах.

ОЦЕНКА

Оценка стимулирует обучение и является критически важной в определении значения КФТ в образовательной программе и в предоставлении гарантий того, что выпускники готовы к практической деятельности. Все медицинские учебные заведения должны иметь валидизированные и надежные схемы оценки, гарантирующие то, что студенты с их помощью смогут продемонстрировать, насколько они достигли целей обучения. Также важно, чтобы оценочные методы были не просто основаны на знаниях, но проверяли бы также приобретение практических навыков (например, выписывание лекарств, предоставление информации о лекарстве пациенту, выявление потенциально опасных назначений). Объективный структуриро-

ванный клинический экзамен (ОСКЭ) — идеальный формат для такого рода оценки. Относительно малое количество учебных заведений сегодня имеют в программе традиционный экзамен по КФТ, поскольку в процессе изменений в образовательной программе происходит объединение способов оценки достижения разных образовательных целей в комплексных экзаменах. В таких случаях в структуре экзамена необходимо наличие четкого, явного и стабильного компонента, посвященного оценке знаний и навыков, направленных на рациональное назначение лекарств. Более того, там, где оценка интегрирована или является частью набора оценок, как правило, студенты не должны иметь возможность компенсировать плохие знания в назначении лекарств и терапии хорошими знаниями в других вопросах. Студентам также необходимо проводить промежуточные «формативные» контроли (англ. *formative assessment*) и предоставлять возможности самоконтроля регулярно через определенные промежутки времени на протяжении всего медицинского образования.

ГАРАНТИИ КАЧЕСТВА

Во всех учебных заведениях должна существовать какая-либо система внешнего контроля качества, позволяющая гарантировать, что обучение КФТ и имеющиеся методы контроля соответствуют целям, например, формируют выпускников, обладающих достаточными знаниями и навыками. Такие проверки могут оценивать, были ли достигнуты, например, цели, описанные ранее в этом разделе. Помочь убедиться в том, что образование соответствует стандартам, может также назначение внешних экзаменаторов, обладающих профессиональными знаниями в области КФТ.

ПОСЛЕДИПЛОМНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

Образование в КФТ и назначениях лекарств должно быть непрерывным процессом в последипломной медицине, не только по причине постоянного появления новых лекарств, но также по причине быстрых изменений в базовых знаниях о тех из них, которые уже используются в клинической практике (см. Приложение II).

Предыдущий раздел описывает значение формирования надежной платформы, на которой должно строиться последипломное образование. Необходимо постепенное продвижение вперед от додипломного обучения контролируемому базовому назначению лекарств к специализированной и менее контролируемой работе на протяжении последующих лет. Образовательные программы специализированного обучения и соответствующие методы контроля имеют критическое значение в продвижении значения

принципов и знаний КФТ. В случае специалистов первичного медицинского звена или госпитальных дисциплин, организация непрерывного медицинского образования (НМО) (часто называемая «непрерывное профессиональное развитие») важна для обновления знаний и навыков и формирования критической оценки своей практики. Возникновение новых групп специалистов, назначающих лекарства (например, фармацевты, медицинские сестры), в некоторых странах предоставляет новые возможности использования образования в области КФТ для укрепления здравоохранения.

В последипломном обучении КФТ есть несколько существенных сложностей. Возможно, самая большая из них — найти необходимое время в без того загруженном расписании клинициста. Однако

эту проблему все чаще обходят созданием удобных обучающих модулей в сети Интернет и осознанием того, что в процессе подтверждения / повторного приобретения лицензии всем врачам необходимо предоставлять неприкосновенное время для НМО. Другая важная проблема состоит в обеспечении хорошего качества образования без продвижения продуктов отдельных фармацевтических компаний. Последние годы показали, что фармацевтические компании играют влиятельную, подкрепленную богатыми ресурсами роль в предоставлении объективного последипломного образования. Клинические фармакологи должны использовать все возможности и вносить свой вклад в планирование образовательных мероприятий без продвижения отдельных фармацевтических продуктов.

10. ОБЛАСТИ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

ВВЕДЕНИЕ

В первом докладе ВОЗ о клинической фармакологии 1970 г. [1], в разделе о научных исследованиях подчеркивалась необходимость проведения исследований, которые бы изучали механизмы действия лекарств и их фармакокинетику у человека. Также приоритетными направлениями назывались улучшение качества ранних этапов разработки новых лекарственных средств и последующих клинических исследований. Сегодня научные исследования в клинической фармакологии используют новые пути, и это соответствует многим принципам трансляционной медицины, определяемой как перенос научных данных о лекарствах в клиническую рациональную фармакотерапию.

Однако мы должны понимать, что не всякие научные исследования лекарств попадают в сферу действия трансляционной медицины. Усилия фармаколога, работающего в клинической среде, направлены на разработку методов и стратегий, которые бы улучшали качество использования лекарств у отдельных пациентов и групп пациентов. Научные исследования в области анализа лекарств, использования лекарств, фармаконадзора и фармакоэпидемиологии, которые были только вскользь упомянуты в докладе 1970 года, сейчас являются приоритетными. Все эти области исследований имеют большой потенциал в отношении оказания помощи специалистам здравоохранения в осуществлении рациональной фармакотерапии. Рациональное использование лекарств подразумевает, что их выбор осуществляется с учетом их эффективности, НЛР и стоимости как возможно одинаково значимых параметров. Научные исследования в клинической фармакологии также включают в себя исследования, приносящие новые данные о лекарствах в отношении их применения, например о новых показаниях и лечении особых категорий пациентов (детей, пожилых — см. главы 7 и 8). Также они включают в себя исследования в области НЛР, фармакогенетики и лекарственных взаимодействий. Научные исследования в клинической фармакологии обычно являются мультидисциплинарными и поэтому часто выполняются в сотрудничестве с другими специалистами: фармацевтами, химиками-аналитиками, молекулярными биологами, статистиками, компьютерными специалистами, а также исследователями-клиницистами из других клинических областей.

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ, ФАРМАКОДИНАМИКИ И ФАРМАКОГЕНЕТИКИ У ВОЛОНТЕРОВ

Такие исследования должны приводить к фундаментальному пониманию механизмов, задействованных в эффектах, производимых лекарством на организм, или эффектах, производимых организмом в отношении лекарств. Эти исследования в особенности сфокусированы на изучении внутри- и межиндивидуальных различий в фармакокинетики и фармакодинамике — областях, где клинические фармакологи внесли значительный вклад в прошлом. Механизмы такой вариабельности обычно включают в себя наследуемые особенности в генах, кодирующих мишени лекарств, переносчики лекарств и ферменты метаболизма лекарств. Перспектива таких исследований должна заключаться не только в понимании молекулярных механизмов, но также в разработке тестов для генотипирования и фенотипирования, которые бы могли применяться для предсказания ответа на фармакотерапию и для разграничения генетических и негенетических модификаторов исхода фармакотерапии. Исследования *in vivo* часто комбинируются с экспериментальными исследованиями *in vitro* и *in silico*. Такие исследования имеют целью определить пути метаболизма и выведения лекарств.

Существует два различных подхода к фармакокинетическим исследованиям, один из них основан на нескольких измерениях концентрации лекарства в фиксированные точки времени согласно установленному графику у нескольких человек, а второй основан на небольшом количестве измерений для каждого человека, осуществляемых в целом у большого количества людей (популяционная фармакокинетика). Такие данные могут помочь выявить субпопуляции с затрудненными или усиленными способностями элиминации веществ. Популяционный подход может также применяться в изучении связи фармакокинетики и фармакодинамики.

КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ I–III ФАЗ

Важными областями научных исследований являются те, что помогают улучшить методы, применяемые для изучения лекарств у человека. Первая

оценка эффектов, производимых новыми лекарствами у людей (I фаза), осуществляется с большими предосторожностями и очень детально, при этом в исследовании участвует небольшое количество людей. Эти исследования I фазы часто проводятся клиническими фармакологами, работающими в фарминдустрии или в специализированных отделах клинических исследований. Когда приходит время оценить эффекты лекарства у пациентов с заболеванием, которое предполагается лечить (например, гипертония), снова детально изучается небольшое количество пациентов (исследования II фазы). Образование, которое получают клинические фармакологи, дает им навыки, необходимые для проведения и таких исследований.

Рандомизированное клиническое исследование (РКИ) или его расширение в мета-анализ или систематический обзор нескольких РКИ считается золотым стандартом для подтверждения эффективности лекарств. РКИ имеет преимущества, но также и недостатки, поэтому требуются и другие методы изучения клинических вмешательств [61]. Клинические фармакологи являлись пионерами во внедрении РКИ и, в особенности, в процессе введения плацебо в качестве контроля. Сегодня РКИ руководят клинические исследователи практически всех медицинских специальностей, и они больше не являются сферой деятельности исключительно клинических фармакологов. РКИ — это метод, с которым должны быть знакомы все клинические фармакологи, поскольку он все ещё составляет основу большей части исследований лекарств. Одна из областей, в которых клинический фармаколог может играть важную роль, — это выявление относительно частых НЛР, являющихся предсказуемыми и доступными пониманию на основе механизма действия лекарства. Другая область — это изучение биомаркеров как критериев действия лекарств в клинических исследованиях. В случае новых лекарств исследования, описанные выше, являются частью исследований I фазы.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ МОНИТОРИНГ (см. также главу 6)

Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) — это научная медицинская технология, где клиническая фармакология внесла наибольший вклад. Измерение концентраций лекарств в крови или плазме часто может помочь достичь лучшего понимания природы индивидуального воздействия лекарств, того, как оно соотносится с ожидаемым воздействием в данной дозе и с рекомендованными целевыми границами концентраций в плазме, при которых проявляется оптимальный терапевтический эффект или повышается риск НЛР. Поэтому клиническое применение ТЛМ очевидно для

лекарств, имеющих узкое терапевтическое окно и для которых индивидуальную степень воздействия сложно предсказать на основе определенной дозы по причине выраженных межиндивидуальных различий в фармакокинетике. Он может предоставить прямое руководство к подбору индивидуальной дозы в случаях НЛР или отсутствия терапевтического эффекта. ТЛМ основывается на предположении, что концентрация лекарства в плазме отражает концентрацию в области мишени воздействия, хотя это не всегда так, например для некоторых лекарств, оказывающих воздействие на центральную нервную систему (ЦНС), или антиинфекционных агентов, используемых для лечения локализованных тканевых инфекций.

Исследования в области ТЛМ в клинической практике имеют большое значение для безопасного применения лекарств в подгруппах пациентов особого риска: пожилых, детей и пациентов с почечной или печеночной недостаточностью. Исследования в области ТЛМ также помогают выявить и преодолеть межлекарственные взаимодействия и понимать клинический вклад генетических полиморфизмов на этапах элиминации лекарств.

Расшифровка генома человека и революционные достижения в биотехнологии и молекулярной медицине имеют в этом отношении ключевое значение. Научные исследования в начале XXI века в основном направлены на понимание роли генетической вариабельности в ёмкости и функционировании ферментов метаболизма лекарств, лекарственных переносчиков и рецепторов и их соотношения с клиническими эффектами лекарственной терапии. Многие лаборатории ТЛМ сегодня предоставляют также и услуги по генотипированию в дополнение к ТЛМ, и этот вклад является принципиально важным для персонализированной клинической интерпретации.

Клиническим фармакологам необходимо понимать принципы используемых лабораторных методов, хотя они не обязательно должны уметь их выполнять. В экспериментальных исследованиях в области ТЛМ или фармакогенетики основными ответственными задачами клинического фармаколога являются: формулировка клинически значимой проблемы, планирование дизайна исследования, который поможет лучше понять эту проблему, медицинская ответственность за волонтеров в исследовании и трансляция результатов в клиническую практику.

ФАРМАКОНАДЗОР

К моменту, когда новое лекарство появляется на рынке, оно изучено только на 3–5000 пациентов. Должны существовать убедительные доказательства, что его эффекты превосходят плацебо или сопоставимы или даже лучше, чем у уже существующего способа терапии. Должны быть известны его

наиболее неблагоприятные эффекты, в особенности те, которые можно предсказать на основе основных фармакологических свойств или легко объяснить в их контексте. Однако в момент выхода на рынок выявляют не распознаны или могут ещё не произойти серьёзные или даже летальные, но очень редкие НЛР, которые не объясняются фармакологией лекарства и возникают, к примеру, у 1 пациента из 10 000 или даже реже. В целях выявления неизвестной потенциальной токсичности лекарств реализуется система спонтанных сообщений о НЛР. Этот метод состоит из сбора клинических случаев подозрений на НЛР. Обработка данных в исследованиях, посвященных НЛР, заключается в поиске структур и паттернов в больших базах данных НЛР, при этом анализ, проводимый вручную, уже невозможен. Анализ данных включает разработку, тестирование и применение компьютерных методов, рутинных алгоритмов и инструментов для поиска ассоциаций или паттернов ассоциаций между приемом лекарства и нежелательными эффектами.

ИЗУЧЕНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВ

Клинические фармакологи играют ключевую роль в изучении использования лекарств, что может определяться как отличный от других набор описательных и аналитических методов и теорий для подсчёта, понимания и анализа процессов назначения, распространения и потребления лекарств. Этот предмет также имеет отношение к тестированию вмешательств, направленных на улучшение качества этих процессов. Принято подсчитывать использование лекарств в установленных суточных дозах, которые по определению представляют собой стандартную поддерживающую дозу лекарства для взрослого по основному показанию.

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Иногда проведение РКИ либо не этично (например, в выявлении повреждающих эффектов на плод), или невозможно по причине того, что проверка гипотезы или формирование сигнала требует очень большого количества пациентов. Клинические фармакологи были пионерами в создании фармакоэпидемиологии, которая может быть определена как наука, изучающая использование и эффекты лекарств на больших популяциях. Фармакоэпидемиология использует методы как клинической фармакологии, так и эпидемиологии. Целью исследований может быть выявление сигнала, оценка риска НЛР или проверка гипотезы. Результат исследования может использоваться для формирования рекомендаций учреждениям здравоохранения и отдельным пациентам или для формирования стратегии оптимального использования лекарства.

Когортные исследования осуществляются путём регистрации какого-либо эффекта лекарства (излечение, смерть, НЛР) в выборке пациентов, которых этим лекарством лечили. При этом выборка пациентов, которые не получали этого лекарства, используется как группа контроля. Случайное (рандомизированное) отнесение к той или иной группе и ослепление в этих исследованиях не применяются, и это создает проблемы, связанные с сопутствующими влияющими на исход факторами, но существуют методы, разработанные для как минимум частичного преодоления этих сложностей. В исследованиях «случай-контроль» частота использования лекарства в группе пациентов с каким-либо симптомом, предположительно являющимся НЛР, сравнивается с частотой использования лекарства в группе пациентов без этого симптома. Таким образом можно подсчитать отношение шансов развития этой НЛР. Исследования «сцепленности» (англ. *linkage studies*) выполняются путём сопоставления сведений из баз данных об индивидуальных назначениях со сведениями из баз данных о состоянии здоровья населения. Фармакоэпидемиология является важным новым этапом развития в клинической фармакологии. Ради продолжения научного развития дисциплины необходимо, чтобы частично фармакоэпидемиология была закреплена в рамках клинической фармакологии.

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Фармакоэкономика — это научная специальность, которая оценивает клинические, экономические и человеческие аспекты фармацевтической продукции, услуг и программ, а также других медицинских вмешательств. Она имеет целью обеспечить руководителей, работников здравоохранения и пациентов ценной информацией для достижения оптимальных результатов работы и распределения ресурсов. Фармакоэкономика включает в анализ лекарств экономику здравоохранения, клинические исследования, анализ рисков, оценку технологий, а также связанное со здоровьем качество жизни, эпидемиологию, науку о принятии решений и исследования в сфере организации здравоохранения. Клинические фармакологи имеют большое значение в фармакоэкономике, поскольку они лучшим образом могут формулировать научные вопросы, имеющие значение для здравоохранения, и переносить результаты исследований в эффективную фармакотерапию с ощутимыми для обычного пациента результатами. Основная роль клинического фармаколога в этой дисциплине — оценивать качество и пригодность данных клинических исследований для включения их в общий анализ с целью выявления, имеет ли новое лекарство клинические преимущества перед существующими методами лечения. Это необходимо для того, чтобы прийти

к объективной количественной оценке «пользы» или «эффективности» для включения её в модель «затраты-эффективность», которую разрабатывают экономисты здравоохранения. Клинические фарма-

кологи как никакие другие специалисты способны провести такую оценку, что может в конце концов привести к несогласию с оценками и заявлениями, представленными производителями.

11. НОВЫЕ РОЛИ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ: БИОПРЕПАРАТЫ И БИОСИМИЛЯРЫ

ПРЕДПОСЫЛКИ

Растущее значение биологических препаратов — одна из областей, где сфера деятельности клинического фармаколога очень значительно расширилась со времен первого документа ВОЗ, опубликованного в 1970 г. В последние три десятилетия были созданы и одобрены для клинического применения лекарства, произведенные или экстрагированные из биологических источников (например, рекомбинантные продукты, моноклональные антитела и рекомбинантные вакцины), такие как инсулин, соматотропин, интерферон, гранулоцитарный стимулирующий фактор, эритроцитарный стимулирующий фактор, в частности эпоэтин, фактор некроза опухоли — альфа (ФНО- α), и ингибиторы, такие как инфликсимаб. Биологические препараты представляют собой быстро растущий сегмент только разработанных лекарств, объём продаж которых в США достиг в 2006 году примерно 40 миллиардов долларов [62]. Сегодня 20–30 % лекарств производятся с помощью биотехнологических процессов. Патент на человеческий инсулин был зарегистрирован в начале 1980-х гг., и срок его действия истёк в 2002 г. Срок действия других патентов также истек или вот-вот истечет. В настоящее время в клинической разработке находится около 400 биологических препаратов, около половины из которых используются для лечения различных форм рака. Поскольку многие из них имеют высокую стоимость, важно, чтобы у этих лекарств появились дженерики, которые сделают экономически целесообразное и эффективное лечение доступным всем тем, кому оно необходимо.

В противоположность классическим препаратам, которые обычно производятся путём химического синтеза, биологические препараты (или биофармацевтики) производятся в живых системах, таких как микроорганизмы, растительные или животные клетки. Благодаря процессу их производства и механизму действия биологические препараты имеют особый спектр потенциальных нежелательных эффектов по сравнению с химически синтезируемыми лекарствами, и эти нежелательные эффекты заслуживают особого внимания [63].

Большинство биологических препаратов — очень большие, сложные молекулы или смеси молекул. Их производство, как правило, основано на технологиях рекомбинантных ДНК, и процесс часто

засекречен [62]. Изменения в процессе производства, например изменение используемых клеточных линий, векторов, питательных сред и условий культивирования, могут привести к формированию изоформ белков, изменению паттернов гликозилирования и/или изменениям четвертичной структуры белка. Поэтому, в противоположность классическим лекарствам, средства, произведенные таким же образом с целью воссоздать лицензионный биологический продукт (референтный препарат), являются продуктами сходными, но не идентичными инновационному лекарству. Поэтому такие продукты называют не «дженериками», а «биоаналогами» (англ. *biosimilar*) или «последующими биопрепаратами» (англ. *follow-on*).

По причине применения сложного научного процесса, ЕАЛС (ЕМА) признало, что обычный подход к воспроизведенным лекарственным средствам (дженерикам) для этих продуктов научно неуместен. Клинические фармакологи, работающие в этой области, обладают или должны приобрести знания и навыки в молекулярной и клеточной биологии, отличные от тех, которые требовались ранее.

БИОАНАЛОГИ — ПРОБЛЕМЫ ИХ ОЦЕНКИ

Поскольку биоаналоги отличаются от существующих биопрепаратов исходными материалами и процессами производства, существует возможность, что они вызовут, например, проблемы иммуногенности, которые не были зарегистрированы в клинических исследованиях и не возникали при применении оригинального продукта. Поэтому ЕАЛС (ЕМА) поставило условием, что должна быть организована регуляторная структура для минимизации рисков пациентов путём требования проведения всесторонних проверок препарата перед его регистрацией, чтобы убедиться, что биоаналог является безопасным и эффективным. Более того, биоаналоги должны подвергаться постмаркетинговому мониторингу так же, как и любые новые биологические препараты. Соответственно, ЕАЛС (ЕМА) применяет индивидуальный подход к каждому воспроизведенному биологическому продукту, требуя, как правило, проведения новых клинических исследований. УППП (FDA) допускает большую гибкость в принятии решений о количестве данных и проверок, достаточных для установления ключевых стан-

дартов безопасности и эффективности — сходства и взаимозаменяемости — для последующих (англ. *follow-on*) биопрепаратов [64]. В частности, производитель биоаналога должен представить детальное фармацевтическое досье, включающее данные о процессе производства, оборудовании для производства, проведении доклинического биотестирования, изучении токсичности, переносимости и исследованиях от I до IV фазы в сравнении с референтным продуктом. Так, для биоаналогов эпоэтина ЕАЛС (ЕМА) ставило условием проведение двух двойных слепых исследований в параллельных группах для изучения эффективности нового фактора стимуляции эритропоэза у пациентов с анемией, связанной с повреждением почек. В целом разрешается экстраполировать результаты исследований по эффективности применения в отдельной клинической ситуации на другие, например эффективность при ренальной анемии на эффективность при симптоматической терапии анемии, связанной с проведением химиотерапии. Однако требования могут различаться в разных регуляторных органах и в разных случаях. Как указано выше, иммуногенность представляет собой основную проблему биологических продуктов. Т. к. они являются белками, иммунный ответ в виде формирования антител в случае их применения более вероятен, чем для традиционных фармацевтических продуктов. Так, у пациентов, получающих терапию эпоэтином альфа, появилась изолированная эритробластопения (чистая красноклеточная аплазия) в результате формирования нейтрализующих антител против эритропоэтина [65]. В целом, иммуногенный потенциал биофармацевтических продуктов зависит от процесса производства и также от способа применения, доз, продолжительности лечения и специфических характеристик каждого пациента. Поэтому при их применении требуется тщательный мониторинг безопасности, поскольку иммунологические реакции могут возникать без клинических последствий или могут иногда приводить к потере эффективности, не вызывая тяжелых нежелательных реакций. В соответствии с рекомендациями ЕАЛС (ЕМА) как минимум 300 пациентов должны наблюдаться как минимум 12 месяцев для оценки возможной имму-

ногенности и профиля нежелательных событий в результате применения биоаналога по сравнению с референтным веществом [66].

Поскольку данные о безопасности, полученные в предрегистрационных исследованиях, никогда не бывают достаточны для получения полного представления об иммуногенном потенциале биоаналога, пострегистрационные исследования безопасности и подготовка планов управления рисками являются для биоаналогов обязательными. Вот иллюстрация различий в регистрации биоаналогов эпоэтина. *Abseamed* (Medice, Изерлон, Германия) и *Vinocrit* (Sandoz, Кундль, Австрия) были зарегистрированы в Европе, но не для подкожного введения пациентам с хронической почечной недостаточностью, поскольку по этому показанию данные по иммуногенности были сочтены недостаточными. Но по этому показанию зарегистрирован биоаналог *Epoetin alfa Hexal* (Hexal, Хольцкирхен, Германия).

ВЫВОДЫ

Высокие требования регуляторных органов относительно доклинических и клинических исследований биоаналогов делают стоимость их производства существенно выше, чем для производства обычных дженериков. Поэтому ожидается, что биоаналоги могут только на 15–20 % уменьшить стоимость соответствующих лекарств по сравнению с оригинальными биофармацевтическими препаратами [67].

Обобщая, следует сказать, что оценка соотношения риска и пользы биологических препаратов и биоаналогов — сложная задача для врачей, производителей и регуляторных органов; она требует поступательных усилий, направленных на то, чтобы учесть потребности в инновации терапии, с одной стороны, и безопасность пациентов — с другой [68]. Для успешного применения этих сложных новых лекарств требуется квалифицированная работа молекулярных биологов, иммунологов и клинических фармакологов. Возможности клинических фармакологов в этой области существенны, при условии необходимого обучения в области молекулярной и клеточной биологии в дополнение к стандартному обучению.

12. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ИНДУСТРИЯ

ОБЗОР И УСЛОВИЯ В ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Фармацевтические компании до недавнего времени продвигали создание, разработку и продажу новых и известных лекарств. Они представляют собой ряд организационных структур, варьирующих от «Большой фармы» — всемирных компаний, таких как Pfizer и GlaxoSmithKline, до меньших, обычно ориентированных на конкретное заболевание, специализированных компаний; больших (например, Genetech) и малых биотехнологических компаний и компаний, ориентированных на воспроизведённые, безрецептурные (БР) или сопутствующие лекарства. Клинический фармаколог обладает обширными перспективами во всех аспектах создания и использования лекарств, и все «субспециальности» клинической фармакологии от фармакокинетики/фармакодинамики до фармакоэпидемиологии, фармаконадзора (решение вопросов соотношения «риск-польза») и фармакоэкономики крайне необходимы. Более важно то, что клинический фармаколог способен интегрировать знания о мишенях действия лекарств, патофизиологии заболевания, его сути и лечении с данными доклинических и клинических исследований, так чтобы обеспечивать этичный, информированный и результативный процесс разработки лекарства.

Повсеместно фармацевтические компании работают в сложном окружении, где развивающиеся экономические, регуляторные, социальные и политические воздействия постоянно обязывают к переменам. Инвестиции в НИОКР быстро растут, но не согласуются со скоростью появления новых продуктов на рынке. Высокие ожидания от инновационных моделей, использующих комбинаторную химию, высокоэффективный скрининг, рациональный дизайн молекулы лекарства, фармакогеномику, биоинформатику, а также моделирование болезни и путей метаболизма, до сих пор не оправдались, несмотря на большие объёмы инвестиций. Также очевидны риски в бизнес-моделях, сконцентрированных на небольшом числе лекарств-«блокбастеров», поскольку сроки действия патентов истекают или им бросают вызов компании — производители дженериков, а новые разработки лекарств, которые могли бы их заменить, скудны. Были и явные провалы потенциальных блокбастеров на финальных этапах их разработки, а также ряд заметных постмаркетинговых отзывов

лекарств в связи с проблемами безопасности, что привело к повышенному вниманию регуляторных органов к управлению рисками в ходе разработки лекарств. На другом уровне потребители, страховые компании в здравоохранении и правительства все более ориентируются на оплату исходов заболеваний, а не лекарств, что ставит под вопрос используемые в индустрии подходы к маркетингу и продажам, что приводит к снижению доверия. К каким переменам ведут все эти факторы?

На уровне создания лекарства существует понимание того, что заболевания сложны и что фокус на отдельных мишенях может не оказаться оптимальным подходом. Это приводит к возврату к моделям болезней, а не к ориентированным на мишень НИОКР. Отдельные блоки создания, доклинической и клинической разработки лекарств все более интегрируются вертикальным путём в разрабатывающие команды, принимающие на себя функции от начальной разработки вплоть до фармакоэкономики и маркетинга. Компании делают акцент на трансляционности исследований с целью усиления результативного переноса исследований *in vitro* и доклинических исследований на животных к применению лекарства у человека. Кроме того, лекарства разрабатывают для более узких групп пациентов, которые с большой вероятностью ответят на лечение, выделяя эти группы с помощью биомаркеров и/или фармакогеномных подходов, что позволяет таким образом улучшить соотношение «затраты-эффективность» лечения (так называемая персонализированная медицина). Компании все чаще продают лекарства вместе с сопутствующими услугами и методами диагностики для выявления пациентов, которые ответят на терапию. Кроме того, компании понимают, что существуют развивающиеся рынки и пренебрегаемые заболевания, которые могут служить целями для разработки и продажи лекарств. Сфокусированность плательщиков на соотношении «затраты-эффективность» заставляет компании разрабатывать лекарства, приносящие действительную пользу для здравоохранения, при этом биотехнологическая парадигма замещает химическую, и биологические продукты приносят большую пользу в сочетании с высокой стоимостью. «Большая фарма» имеет доступ к биотехнологическим продуктам за счёт собственных НИОКР, лицензионных, спонсируемых НИОКР,

партнерств и приобретения малых, активных, быстро продвигающихся и инновационных биотехнологических компаний, которые часто основываются академическими работниками.

Несмотря на проблемы, с которыми сталкивается промышленность, потребности и, следовательно, рынок сбыта лекарств с большой вероятностью возрастут на протяжении второй декады XXI века за счёт старения населения, а также появления и роста новых рынков, в частности в развивающихся странах. Компании консолидируются путём слияний и приобретений, и эта тенденция, скорее всего, сохранится. Парадоксальным образом они могут стать менее однородными, поскольку в сегменте рынка биотехнологические компании и производители дженериков будут выступать вместе как важные игроки.

ЗАДАЧИ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКИХ ФАРМАКОЛОГОВ В ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Клинические фармакологи могут работать в фармацевтических компаниях в разнообразных качествах, но им потребуется приобрести навыки и опыт, выходящие за пределы того, что обычно ассоциируется с этой дисциплиной в образовательном или лечебном учреждении. Доступные клиническим фармакологам роли в фарминдустрии, а также требующиеся при этом знания, навыки и установки описаны ниже.

Традиционные задачи: клинический фармаколог в промышленности традиционно участвует в проведении начальных этапов клинической разработки лекарств — планировании, дизайне, проведении, анализе, интерпретации и отчете об исследованиях фаз I и II у человека. Его деятельность включает:

- Исследования, впервые проводимые у человека, включая первое изучение у человека дозирования, переносимости, фармакокинетики и (там, где это уместно) фармакодинамики. Клинический фармаколог работает с партнерами по доклиническим исследованиям, трансляционной медицине / биомаркерам, метаболизму лекарств / ФК и токсикологии для синтеза всех доступных данных, и планирования на их основе оптимальной стратегии для I фазы клинической разработки лекарства, и возможного формирования документов для регистрации.
- Клинические исследования доказательства идеи (II фазы), направленные на установление эффективности на ограниченном количестве пациентов.
- Дополнительный анализ данных исследований ФК/ФД в части изучения вопросов лекарственных взаимодействий, влияния заболеваний, биодоступности и/или биоэквивалентности форм дозирования, использо-

вавшихся на начальных и последующих этапах разработки, и особых групп пациентов, таких как пожилые и дети.

Особые задачи: клинические фармакологи имеют разнообразные области особых интересов в рамках дисциплины, и многие из их функций и навыков востребованы в фармацевтической индустрии [69–71]. Принимая во внимание их многостороннее образование и базу, клинические фармакологи занимают очень выгодную позицию, позволяющую интегрировать их специфическую область интересов в функциональные и терапевтические группы. Вот некоторые примеры:

- доклиническая разработка,
- фармакогенетика,
- фармакоэпидемиология,
- фармаконадзор (решение вопросов риска-пользы),
- фармакоэкономика,
- поздние этапы клинической разработки — подтверждающие исследования III фазы.

Другая деятельность: клинические фармакологи в индустрии в большей или меньшей степени вносят вклад в некоторую другую деятельность, которая может включать:

- Регуляторную — подготовку документов к подаче, взаимодействие с регуляторными органами и стратегическое планирование.
- Привлечение внешних ресурсов — работа с академическими контрактами и организациями по клиническим исследованиям.
- Консультативную — организация и работа в научных и клинических консультативных комиссиях, взаимодействие с ключевыми научными и клиническими советниками для гарантии адекватной разработки продукта.
- Работу с интеллектуальной собственностью — помощь в подготовке патентов, взаимодействие с юристами-патентоведами и ответ на запросы из патентных офисов по всему миру; участие в защите ИС, включая принятие решения о патентовании, сохранении как внутреннего ноу-ха или обнародовании; предоставление научного и клинического совета для защиты пациента.
- Составление объективного представления (англ. *due diligence*) — участие в научном и клиническом анализе данных, а также анализе научного, клинического и рыночного потенциала продуктов или компаний.
- Управленческую и финансовую деятельность — человеческие и физические ресурсы — планирование наиболее результативных путей разработки — более быстрая разработка даёт более высокий чистый дисконтированный доход.

Функции в малых фармацевтических или биотехнологических компаниях

Клинический фармаколог нужен в этих компаниях для выполнения существенно более широкого спектра задач, принимая участие в создании лекарства в целом, его разработке и реализации. Такие компании часто работают в определенной терапевтической области и имеют небольшое количество продуктов в разработке и/или на рынке. Задачи клинического фармаколога обычно могут включать более широкое стратегическое планирование, управление и финансовые вопросы. Клинические фармакологи нужны для участия во многих аспектах всего бизнеса такого рода, включая поиск финансирования на рынках, планирование развития с учетом доступных средств и принятие решений о разработке до выпуска на рынок, или о лицензировании, или о продаже продукта на более ранних стадиях его разработки.

Функции и потребности индустрии. Фармацевтические компании обычно имеют разделенные карьерные потоки в науке и управлении. Клинические фармакологи обычно начинают в научном потоке, но имеют все возможности благодаря своему обширному спектру базовых знаний вносить свой вклад в обоих направлениях. Клинические фармакологи нужны в разных качествах, включая управление проектом или управление командой по разработке лекарств, где они могут возглавлять отдельные терапевтические направления, такие как ЦНС или сердечно-сосудистая система (ССС), или функциональные направления, такие как клиническая фармакология, вопросы соотношения «риск-польза» или фармакоэпидемиология. Широкие взгляды клинических фармакологов идеальны для выполнения ими управляющих функций, включая общие стратегии создания, разработки и продаж лекарств в компании.

Знания, навыки и установки. Клинические фармакологи в промышленности обычно получают базовое образование врача и специализированное образование клинического фармаколога. Компании обеспечивают практическое обучение у себя либо

во внешних учреждениях, для приобретения работниками необходимых для индустрии навыков, таких как управление проектом, но многое приобретается в работе путём непосредственной передачи опыта от коллег. Области образования могут быть следующими:

- Интеллектуальная собственность и управление полученными знаниями.
- Стратегическое планирование и управление проектом.
- Регуляторные требования — международные, региональные и государственные.
- Соответствие регуляторным требованиям — НП, электронное и физическое хранение данных и распоряжение информацией.
- Лидерство и принятие решений в сложных организациях, и командах с пересекающимися функциями.
- Ключевые бизнес-навыки, включая структуру промышленности, широкое понимание вопросов бизнеса и моделей в индустрии, различия между промышленными секторами и того, как формируется и измеряется ценность продукта.
- Этические и общественные перспективы и широкие вопросы в индустрии — установки и этические вопросы в компании или индустриальном секторе, перспективы, ценности и деятельность отдела медицины в сопоставлении с отделом маркетинга.

Целью разработки лекарств является превращение интеллектуального и научного творчества в лекарственные средства — процесс, который имел бы ценность в отношении как пользы для пациентов, так и создания устойчивой бизнес-модели для компании. Клинический фармаколог с имеющейся у него подготовкой может оказывать влияние на деятельность в промышленности в соответствующих этических, социальных и медицинских направлениях, несмотря на то что это может быть сложно в контексте большой финансовозависимой организации.

13. ПРАВИТЕЛЬСТВА: ВАЖНЕЙШИЕ ФУНКЦИИ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Клинический фармаколог — это специалист, прошедший систематизированное обучение в области анализа лекарственной терапии и лекарственных средств. Это делает данную специальность пригодной и ценной в некоторых видах государственной управляющей деятельности, имеющей отношение, например, к процессам регистрации лекарств, пострегистрационного наблюдения, выбора лекарственной терапии, принятия решений о компенсации стоимости лечения и этического рассмотрения исследовательских проектов. Государственные руководящие органы должны принимать участие в рассмотрении этических, научных вопросов и вопросов разработки лекарственных средств. Работа в этих трех направлениях является взаимодополняющей и подчеркивает важнейшую функцию любого правительства: защитить своих граждан путём поддержки и продвижения здравоохранения.

Правительства и соответствующие государственные учреждения должны предпринимать все необходимые меры, чтобы гарантировать, что клинические исследования с участием граждан не причиняют им вреда и не пренебрегают их основными человеческими правами. Эта сложная задача включает в себя необходимость убедиться, что исследования, на основании которых принимается решение, какие лекарства (или другие медицинские вмешательства) получают право на применение у человека, содержат достаточно оснований, чтобы гарантировать их безопасность. Помимо этого, требуется оценить, следует ли планируемое клиническое исследование научным принципам, которые могут оправдать как вред, так и ожидаемую пользу в этом исследовании. Все это формирует этическую сторону функций правительства.

ИСТОРИЯ

После двух мировых войн было предложено несколько инициатив, касающихся установления прав человека, они были объединены в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации в 1964 г. В частности, в 1949 г. под покровительством ВОЗ и специализированного учреждения Организации Объединённых Наций по вопросам образования, науки и культуры (UNESCO) был основан Совет по международным организациям медицинских наук (CIOMS). В конце 1970-х гг. CIOMS в сотрудничестве

с ВОЗ принял решение подготовить рекомендации, «чтобы указать, как эффективно применять этические принципы, которые должны применяться при проведении биомедицинских исследований с участием человека, как указано в Хельсинской декларации, в особенности в развивающихся странах, принимая во внимание их социально-экономические обстоятельства, законы и правила, а также исполнительную и административную организацию». Наиболее важные из публикаций CIOMS — это Международные этические рекомендации для проведения биомедицинских исследований с участием человека, впервые опубликованные в 1993 г. Обновлённая их версия была опубликована в 2002 г. [72], она разработана, чтобы помочь, в особенности в бедных странах, поставить этические вопросы в биомедицинских исследованиях, применить этические стандарты в местных условиях и создать или заново определить подходящие механизмы этического рассмотрения исследований с участием человека. Несмотря на то что рекомендации CIOMS, в создании которых принимали участие несколько клинических фармакологов, в основном нацелены на этические комитеты, спонсоров и исследователей, они повлияли на то, как правительства рассматривают клинические исследования, особенно в бедных регионах. Другая важная грань в исследованиях с участием человека — это Надлежащая клиническая практика (НКП), являющаяся «стандартом проектирования, проведения, исполнения, мониторинга, проверки, регистрации, анализа и распространения результатов клинических исследований. НКП предоставляет гарантии того, что исходные данные и сообщаемые результаты заслуживают доверия и являются точными и что права, неприкосновенность и конфиденциальность участников исследования достаточно защищены». Многие рекомендации по НКП основаны или ссылаются на Хельсинскую декларацию, включая рекомендации по НКП ВОЗ, опубликованные в 1995 г. [73], и НКП Международной конференции по гармонизации (МКГ) (Е6) от 1996 г. [74].

ЭТИЧЕСКИЕ КОМИТЕТЫ И РЕГУЛЯТОРНЫЕ ОРГАНЫ

Основным требованием к заявке на этическое рассмотрение является направление этическим комитетом проекта исследования на независимую экспертизу. Сегодня многие правительства опреде-

ляют технические аспекты работы этических комитетов в деталях. Например, Европейская комиссия установила жесткие временные рамки для рассмотрения заявлений на проведение исследований, что оказывает влияние на работу этических комитетов всех стран — членов Евросоюза. Клинические фармакологи являются особо ценными членами этических комитетов по причине имеющихся у них знаний в области клинических исследований лекарственных средств. Правительства должны гарантировать, что для лечения граждан используются только эффективные, безопасные лекарства хорошего качества, поэтому сегодня все лекарственные средства проходят процесс одобрения регистрации до того, как станет возможным их назначение. Одобрение регистрации основано на оценке качества, безопасности и эффективности продукта. Также задачей правительства является мониторинг безопасности лекарственных средств на протяжении всего жизненного цикла (от регистрации до потенциального отзыва из обращения). Обычно эти и другие связанные с лекарствами регуляторные функции осуществляются специализированными государственными агентствами — национальными регуляторными органами по обращению лекарств (НРООЛ), такими как Управление по пищевым и лекарственным продуктам в США (УПЛП (FDA) США) и в Европе ЕАЛС (ЕМА). В широком смысле роль НРООЛ заключается в охвате многих направлений и проистекает из их предназначения. Стратегический план ВОЗ по лекарственным средствам «Эффективное лекарственное регулирование: гарантии безопасности, эффективности и качества» [75] содержит следующее заявление: «Работа должна руководствоваться четко обозначенной миссией, которая должна содержать цели национальных регуляторных органов. Цели обычно включают в себя защиту и развитие здравоохранения путём гарантирования безопасности, эффективности и качества лекарственных средств и их должного применения; гарантии целесообразности информации о лекарствах, предоставляемой населению и специалистам здравоохранения».

ЕАЛС (ЕМА), координирующее работу различных национальных экспертов в Европе и имеющее очень широкий круг ответственности, имеет более широко сформулированную миссию [76]:

«Стимулировать научное мастерство в оценке и контроле за лекарственными средствами, для пользы здоровью населения и животных путём:

- создания действенных и прозрачных процедур, позволяющих предоставить пользователям быстрый доступ к безопасным и эффективным инновационным лекарственным средствам, а также к воспроизведенным и безрецептурным лекарственным средствам посредством единой европейской регистрации;

- контролирования безопасности лекарственных средств для человека и животных, в частности посредством системы фармаконадзора и установления безопасных лимитов их остаточных количеств в организме дающих пищу животных;
- содействия инновациям и стимулирования исследований и таким образом внесения вклада в конкурентоспособность фармацевтической индустрии, базирующейся в Евросоюзе; а также
- мобилизации и координации научных ресурсов по всему Евросоюзу с целью обеспечения высококачественной оценки лекарственных продуктов, консультирования по вопросам проведения программ исследований и разработки, осуществления инспекции для гарантий последовательного соблюдения основ НП (надлежащих практик; НП означает комбинацию «Надлежащей клинической практики» (НКП), «Надлежащей производственной практики» (НПП) и «Надлежащей лабораторной практики» (НЛП)) и предоставления полезной и понятной информации пользователям и специалистам здравоохранения».

Вот два примера формулировки миссии. Один — ЕАЛС (ЕМА) — направлен на три аспекта, описанных выше, а именно вопросы этики, исследований и разработки. Очень важно, чтобы регуляторы, вовлеченные в оценку безопасности и эффективности лекарственных средств, имели наилучшее возможное научное образование и опыт. Они также должны быть способны осуществлять критическую научную оценку клинических данных и понимать, что к моменту оценки уже известно и что остается неизвестным в отношении каждого из рассматриваемых лекарств. Некоторые НРООЛ также располагают отделами, занимающимися клинической фармакологией. Например, в США ОПЛП (FDA) имеет в своем Центре оценки и изучения лекарств (CDER) офис клинической фармакологии. Сегодня мониторинг безопасности и фармаконадзор тоже входят в сферу ответственности регуляторов.

КЛИНИЧЕСКИЕ ФАРМАКОЛОГИ В ПРАВИТЕЛЬСТВЕ

В большинстве стран правительства, непосредственно или посредством специализированных агентств, осуществляют принятие решений о выборе лекарств для снабжения населения, разрабатывают национальные рекомендации по лечению и вносят предложения по включению лекарственных средств в списки для государственного возмещения стоимости. Их задачи могут также состоять в составлении и обновлении национальных перечней важнейших лекарств, продвигаемых ВОЗ. На государственном уровне, как правило, в разработке и реализации На-

циональной лекарственной стратегии принимают активное участие клинические фармакологи. Важно, чтобы такие специалисты работали в среде, имеющей поддержку правительства, но также там, где поддержка с большой вероятностью сохранится и в случае смены правительства.

Мониторинг действия лекарств в реальной жизни, после регистрации, включая анализ «затраты-эффективность» в более широком контексте Оценки технологий в здравоохранении (ОТЗ), нуждается в высококвалифицированных специалистах. Эта деятельность связана с продвижением рационального использования лекарств, часто также называемого «качественным использованием» [77]. Такую деятельность осуществляют, например, такие государственные учреждения, как Национальный институт здоровья и клинического мастерства в Соединённом Королевстве. Их деятельность должна основываться на лучших имеющихся научных методах и знаниях и быть частью правительственных обязательств перед гражданами. Клинические фармакологи доказали, что они хорошо подготовлены к сложностям оценки лекарственных средств.

Клинические фармакологи имеют хорошую подготовку для работы в области ОТЗ на уровне правительства. Многие из задач ОТЗ лежат в области оценки новых лекарств, особенно новых молекулярно-биологических лекарств, а также в области доставки лекарств с использованием новых технологий. Недавняя история дает нам доказательства того, что не любые исследования, необходимые для развития и продвижения здравоохранения с помощью лекарственных средств, можно провести с использованием только инициативы и финансирования из частного сектора. Правительства также могут принимать участие в финансовой поддержке клинических исследований лекарств. Клинические фармакологи имеют соответствующую подготовку для того, чтобы принимать решения касательно научной ценности предложений по государственному финансированию научных проектов. Важный новый вопрос — электронные истории болезни, которые во многих странах либо уже внедрены, либо находятся на этапе внедрения. Хотя их можно воспринять как преимущественно административный инструмент, они включают в себя громадный научный потенциал для мониторинга безопасности и качества лекарственной терапии. Уже существуют доказательства того, что электронные истории болезни могут оказать существенную дополнительную помощь в исследованиях в области фармаконадзора [78]. Клинические фармакологи должны принимать активное участие в проектировании и применении электронных историй болезни по причине их огромного потенциала для будущих клинических исследований, в том числе для мониторинга рационального использования лекарств и их безопасности.

ЗАДАЧИ НА БУДУЩЕЕ

Попытки правительства создать благоприятную для научных исследований среду в своей стране должны строиться на работающих правовых и других системах, которые будут информировать правительственные ведомства о необходимых им научных достижениях и таким образом будут способствовать их эффективному функционированию.

В результате относительной нехватки новых методов лечения и давления со стороны сообществ пациентов и промышленности, правительства вынуждены при определенных условиях предоставлять возможность «ранней регистрации». Однако в контексте раннего выхода лекарств на рынок должны создаваться и тестироваться и эффективные методы фармаконадзора и исследований их безопасности. Клинические фармакологи могут играть в этом процессе важную роль [79, 80]. Клинические фармакологи также вносят свой вклад в области фармакоэпидемиологических исследований. Эта дисциплина используется все шире и иногда является единственным доступным подходом к оценке пользы и риска длительной фармакотерапии. Фармакоэкономика, в свою очередь, пытается дать оценку финансовой стоимости и ценности повседневно используемых лекарств, что может стать основой для рациональной системы государственной компенсации их стоимости.

Для того чтобы реализовывать работу в этих различных направлениях, правительства должны создавать законы и правила, а также необходимую инфраструктуру в государственных учреждениях и выделять необходимые ресурсы для поддержания этой инфраструктуры. Одним из ключевых ресурсов являются хорошо подготовленные специалисты, способные принимать решения, основанные на лучших доступных научных методах и доказательствах. Все эти направления взаимосвязаны и взаимозависимы. Адекватные моральные принципы не могут обходиться без качественной науки; качественная наука может быть этичной, в то время как некачественная — никогда.

ВЫВОДЫ

Клинический фармаколог — это специалист, который, работая на государственном уровне, служит интересам населения, помогая правительству предоставить гарантии того, что только безопасные и эффективные лекарственные средства получают регистрацию, а также стимулируя экономически целесообразное назначение лекарств и улучшая рациональность их использования. Образование клинических фармакологов идеально для этих целей и может быть применено к различным государственным задачам, чтобы гарантировать, что для принятия решений

в здравоохранении используются лучшие научные знания. В частности, правительства зарождающихся экономик и развивающихся стран выиграют в результате использования экспертных качеств клинических фармакологов. Однако только малая часть этих правительств установила необходимые при-

оритеты для развития клинической фармакологии как дисциплины, и во многих странах существуют сложности в выделении рабочих мест для клинических фармакологов, которые будут конкурировать за ресурсы со специальностями, могущими показаться более традиционными.

14. КЛИНИЧЕСКИЙ ФАРМАКОЛОГ И ТРАДИЦИОННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

«Традиционная медицина» — это общий термин, используемый для определения различных форм народной медицины — включая традиционную китайскую медицину, основанную на травах, африканскую традиционную медицину, аюрведическую медицину и медицину Юнани, гомеопатию, натуропатию и другие способы лекарственной терапии, полученные из природных источников [81]. Она также включает в себя лечение с помощью физических манипуляций, которые здесь не рассматриваются.

Клиническая фармакология зародилась в университетах западного мира, где единственными изучаемыми средствами были современные рецептурные и безрецептурные лекарственные средства и где предполагалось, что подготовленные клинические фармакологи будут учить, исследовать и применять в клинической практике именно такие лекарственные средства. Большинство практикующих клинических фармакологов сегодня очень мало или совсем не сталкиваются с традиционными лекарственными средствами, если только не пытаются разобраться с ними для себя.

За 50 лет после издания первого Технического доклада ВОЗ о клинической фармакологии [1], в развитых странах существенно возросло использование традиционной («комплементарной», «альтернативной») медицины, и во многих из этих стран были созданы национальные регуляторные органы, устанавливающие стандарты качества и безопасности таких лекарственных средств.

Хотя доступность обычных лекарственных средств в развивающихся странах улучшилась, по существующим оценкам, все ещё около трети населения мира, почти исключительно в развивающихся странах, не имеет адекватного доступа к «Важнейшим лекарственным средствам». Поэтому большая часть населения развивающихся стран до сих пор полагается на традиционные лекарственные средства и людей, их назначающих.

Несмотря на отчетливый рост использования традиционных лекарственных средств как в развивающихся, так и в развитых странах, участие клинических фармакологов в этих вопросах до сих пор относительно невелико.

С точки зрения клинического фармаколога использование традиционных лекарственных средств окружено несколькими проблемами. Изготовление из натуральных компонентов растений, животных

или минералов не обязательно стандартизуется, и их качество может различаться у разных поставщиков и в разное время года. Безопасность традиционных лекарственных средств не может быть признана сама собой, и некоторые из них продемонстрировали существенную токсичность даже спустя многие годы применения, например нефротоксичность и канцерогенность *Aristolochia* — растения, используемого в некоторых традиционных китайских лекарственных средствах [82]. Многие утверждения об эффективности не были подтверждены в качественных клинических исследованиях, хотя впечатляющая противомаларийная активность лекарств, полученных из разновидностей полыни (*Artemisia*), является примером того, что фармакологическую активность не стоит отрицать до получения полноценных научных доказательств. Более того, одновременный прием общепринятых и традиционных лекарственных средств предрасполагает к возможным нежелательным взаимодействиям, например одновременное применение зверобоя (индуктор ферментов) может снизить эффективность лекарственных средств, метаболизирующихся подтипом фермента цитохрома P450 3A4 [83].

Все врачи должны знать о существовании и владеть необходимыми знаниями о побочных эффектах или токсичности ряда распространенных растительных средств. Пациенты часто используют традиционные лекарственные средства, не зная о возможных побочных эффектах или взаимодействиях с другими лекарствами, и не сообщают об их применении своим врачам. По сути, это задача врача — проявить инициативу и спросить о применении традиционных лекарственных средств. В одном опубликованном исследовании около 20 % госпитализированных пациентов использовали традиционные лекарственные средства вместе с обычными, не сообщая об этом врачу [84]. Причины несообщения включали в себя уверенность пациентов в отсутствии интереса у врача или в его негативной реакции, ложное представление о том, что врач откажется или не сможет предоставить им полезную информацию по этому поводу, и совершенное незнание потенциальных рисков, связанных с одновременным использованием традиционных и обычных лекарственных средств [85].

Из этих наблюдений ясно, что необходимо пересмотреть программу обучения клинических фарма-

кологов и, конечно, других врачей и включить в нее традиционные лекарственные средства.

ПРОГРАММА ДОДИПЛОМНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

На определенном этапе додипломного медицинского образования необходимо давать информацию о традиционных лекарственных средствах. Она должна способствовать пониманию наиболее распространенных традиционных лекарственных средств, применяемых в определенных сообществах и являющихся терапевтически или токсикологически значимыми для пациентов. Цель — сформировать у молодых врачей способность давать рекомендации пациентам, принимающим такие лекарственные средства, лечить их и проявлять настороженность в отношении любых потенциальных взаимодействий с общепринятыми лекарственными средствами. Кроме того, возможность привлекать студентов к научным исследованиям, касающимся традиционных лекарственных средств, может стимулировать некоторых из них продолжить работу в этой области в будущем.

ПОСЛЕДИПЛОМНАЯ ПРОГРАММА ОБУЧЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Наука. Было бы уместным обучать проведению клинических исследований и критической оценки одного или более из распространенных традиционных лекарственных средств на предмет качества, безопасности и эффективности, используя научно

приемлемые руководства по проведению и оценке исследований у людей.

Практика. Для того чтобы гарантировать, что клинический фармаколог достаточно компетентен для консультирования по вопросам ценности, потенциальных рисков и ведения больных, использующих традиционные лекарственные средства, необходимо адекватное преподавание. Однако для того, чтобы оказывать более полное влияние на назначения, осуществляемые традиционными целителями или врачами, желательно, чтобы клинический фармаколог обучался традиционной медицине и в дальнейшем или даже становился полноценным специалистом в области традиционной медицины с отдельной специализацией в области клинической фармакологии этих лекарственных средств, хотя в настоящее время такой специалист был бы редким.

ИСТОЧНИКИ

В последние годы быстро распространялись различные публикации, содержащие доказательную базу в отношении традиционных лекарственных средств [86–88], и научная база для этих препаратов будет продолжать укрепляться. Кокрейновская библиотека содержит множество систематических обзоров об эффективности традиционных лекарственных средств [89], также несколько прекрасных веб-сайтов предоставляют информацию о них в сопровождении доказательств [90–93]. Клинические фармакологи должны знать эти ресурсы, использовать и пропагандировать их.

15. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ СПЕЦИАЛИСТАМИ В ОБЛАСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Подъём клинической фармакологии в 1960-х гг. произошёл во многом благодаря тому, что фармакологи-фундаменталисты осознали, что их специальность слишком удалена от практической медицины, а также благодаря желанию выдающихся клиницистов, специализирующихся в области фармакотерапии, развивать свою науку и улучшать качество лекарственной терапии. Клинические фармакологи в то время должны были успешно сотрудничать как с общей фармакологией, так и с терапией и обычно получали образование в обеих специальностях.

Клиническая фармакология сегодня в идеале требует гораздо более широкого взгляда на все области медицины, где используются лекарства — будь это терапия, педиатрия, психиатрия, анестезиология, гериатрическая медицина или онкология. Роль клинической фармакологии во всех этих областях должна быть в том, чтобы обучать врачей, проводить совместные исследования и распространять информацию о принципах оценки лекарств и РИЛ. Эти функции усиливаются доступностью многообразных методов мониторинга и улучшения лекарственной терапии. По мере развития клинической фармакологии и увеличения количества клинических фармацевтов и учёных со степенью доктора

наук, обучившихся клинической фармакологии, сотрудничество между этими в некоторой степени по-разному обучавшимися людьми усилилось, а также увеличилась доля клинических фармакологов с клиническим образованием. Это в особенности заметно в мультидисциплинарных Комиссиях по лекарственной терапии и в лекарственных ин-формационных центрах. В фармакоэпидемиологии и фармаконадзоре необходимо сотрудничество с эпидемиологами.

При организации ТЛМ жизненно важным является сотрудничество со специалистами аналитиками лекарств, оно необходимо для того, чтобы добиваться и поддерживать аккредитацию применяющихся аналитических методов. Обычно это специалисты с химическим или фармацевтическим образованием. Все большее значение приобретает взаимодействие со специалистами в молекулярной биологии, особенно при организации фармакогенетических исследований. Работа многих клинических фармакологов зависит от сотрудничества с медицинскими сестрами со специальным образованием, которые оказывают ценную помощь в области подсчета объема использования лекарств, а также в области оценки и в проведении клинических исследований.

16. ОРГАНИЗАЦИЯ: СТРУКТУРНЫЕ МОДЕЛИ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

ВВЕДЕНИЕ

Исторически клиническая фармакология развивалась на основе либо кафедр фармакологии, либо кафедр терапии. Сегодня во многих странах клиническая фармакология — независимая медицинская специальность. В тех странах, где она не является независимой медицинской специальностью, она должна быть выделена как научная и клиническая дисциплина. Организационной структурой для клинической фармакологии, как правило, являются самостоятельные подразделения, возглавляемые клиническим фармакологом. В зависимости от местных и государственных обстоятельств, это подразделение может быть подразделом клинической фармакологии при клинической либо фармакологической кафедре/отделении. В то время как исторической основой для нее была кафедра/отделение терапии, все больше подразделений клинической фармакологии развивается на базе других клинических специальностей, таких как педиатрия (см. главу 7), гериатрия (см. главу 8), анестезиология или психиатрия.

Независимо от того, какая используется модель, оптимальной базой для нее является университетская больница, поскольку она позволяет реализовывать все три основные задачи клинической фармакологии: здравоохранение, обучение, науку. Окружные (или районные) больницы, а также больницы первичной помощи также нуждаются в специалистах в клинической фармакологии. Если количество клинических фармакологов ограничено, университетские больницы могут оказывать им экспертную помощь в этой области. В некоторых случаях клиническая фармакология может быть представлена очень маленьким коллективом, и тогда термин «подразделение» будет более уместным, чем «подотдел». Существует несколько моделей организации, они описаны ниже.

НЕЗАВИСИМАЯ КАФЕДРА/ОТДЕЛ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ В УНИВЕРСИТЕТСКОЙ БОЛЬНИЦЕ

В некоторых странах клиническая фармакология развивалась до такой степени, что в университетских клиниках были созданы независимые кафедры/отделы клинической фармакологии. В составе таких кафедр/отделов имеется достаточное количество сотрудников для того, чтобы реализовывать многооб-

разные интересы клинической фармакологии в науке, образовании и клинической практике. В числе этих сотрудников есть как клинические фармакологи, так и специалисты других специальностей, такие как фармацевты, химики-аналитики и часто фундаментальные фармакологи.

В отделе могут быть свои койки, и врачи клинические фармакологи в таком случае полностью несут ответственность за лечение пациентов. Преимущество такой организации в том, что врач клинический фармаколог полностью интегрирован в клиническую работу больницы, что облегчает его взаимодействие с коллегами-клиницистами. Недостаток в том, что участие врачей клинических фармакологов в непосредственном ведении пациентов уменьшает количество времени для других важных функций клинической фармакологии (см. главу 6). Во многих странах врачи клинические фармакологи не участвуют в лечении пациентов напрямую. Поскольку в обеих моделях есть и преимущества, и недостатки (см. выше), выбранная модель должна отражать национальные и местные традиции, обстоятельства и потребности.

Взаимодействие между фармакологами и клиническими фармакологами делает возможными достижения, которые редко встречаются при условии раздельного функционирования каждой из этих дисциплин. Наконец, для полноценной реализации всех своих задач отделу необходимы сотрудники с другими навыками, например медицинские сестры, компьютерные специалисты, статистики, лаборанты и секретари.

ПОДОТДЕЛ ИЛИ ПОДРАЗДЕЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ В СОСТАВЕ КЛИНИЧЕСКОГО ОТДЕЛА/КАФЕДРЫ

Во многих странах эта модель является наиболее уместной. Чаще всего к такой организации прибегают там, где с практической точки зрения нецелесообразно организовывать полностью независимую кафедру/отдел, и такая модель будет, вероятно, актуальна в условиях ограниченных ресурсов. Такой может быть организация и в случаях, когда спектр клинических задач существенно меньше, чем перечислено в главе 6, или тогда, когда количество сотрудников позволяет выполнять только ограниченный спектр задач. Со временем эта модель может должным образом привести к созданию независимого отдела/кафедры.

ПОДОТДЕЛ ИЛИ ПОДРАЗДЕЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ В СОСТАВЕ КАФЕДРЫ/ОТДЕЛА ФАРМАКОЛОГИИ

В некоторых случаях подразделение клинической фармакологии (или подотдел) организуется в тесной связи или развивается из кафедры фундаментальной фармакологии. Преимущества такой организации обсуждались выше. Существенный недостаток возникнет в том случае, если кафедра фармакологии расположена в удалении от больницы.

РАЗВИТИЕ ОРГАНИЗАЦИОННЫХ СТРУКТУР В КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Многие организационные структуры службы клинической фармакологии начинаются с малых размеров, но по мере роста, с годами, в ответ на потребности окружающего сообщества, они формируют новые навыки и начинают испытывать необходимость в новых категориях сотрудников.

Так, существуют примеры организации службы клинической фармакологии, когда она развивалась из общей фармакологии, а после включила в штат клинических фармакологов, осуществляющих непосредственную или консультативную помощь пациентам, например наблюдая пациентов после передозировки лекарства, руководя подразделениями для проведения клинических исследований или консультируя пациентов с проблемами в лекарственной терапии, например её неэффективностью или НЛР.

Также существуют организационные структуры, которые прошли путь от непосредственной клинической работы с пациентами к фундаментальной фармакологической науке — например, использование знаний молекулярной медицины для объяснения фармакогенетической вариабельности и более персонализированного подхода к лекарственной терапии. Образование, получаемое клиническими фармакологами, должно отражать эти перемены в мире (см. Приложение II).

17. ЦЕНТРАЛЬНОЕ МЕСТО КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ В ГЛОБАЛЬНОМ ЗДРАВООХРАНЕНИИ

ПРЕДПОСЫЛКИ

Со времени первого издания Технического доклада ВОЗ в 1970 г. [1] медицинский мир кардинально изменился. Появились новые болезни (ВИЧ/СПИД), развитие молекулярной биологии послужило основой созданию новых биотерапевтических лекарств, возможности общения изменились революционным образом с помощью интернета, а многие из исторически значимых заболеваний развивающегося мира ушли, и им на смену пришли неинфекционные болезни — значимым исключением являются только малярия и множественно-устойчивый туберкулёз.

Однако более 50 % стран из числа участников опроса ВОЗ 2003 года сообщили, что у них нет разработанной стратегии по улучшению использования лекарств, несмотря на то что научные данные свидетельствуют о нецелесообразном использовании около 50 % лекарств в мире [38]. Яркий пример — избыточное использование антибиотиков, что является основным фактором высокой частоты выявления резистентности к лекарственным средствам, ранее относившимся к первой линии лечения дизентерии, пневмококковой пневмонии и внутрибольничных инфекций [38]. Всемирная ассамблея здравоохранения, понимая эти проблемы, настояла, чтобы «её члены организовали или усилили междисциплинарные государственные учреждения для мониторинга использования лекарств и реализации национальных программ по рациональному использованию лекарств» (резолюция ВА3 60.16, май 2007).

При наличии такой предпосылки можно сказать, что важнейшим продвижением, которое усилило роль клинических фармакологов в мировом здравоохранении, было признание многими развитыми и развивающимися странами ценности Национальной стратегии по использованию лекарств. Эта инициатива стала центральной в опубликованном ВОЗ в 1988 г. Руководстве по созданию национальных стратегий по использованию лекарств [2]. Более чем в 150 странах сегодня есть собственные стратегии на разных стадиях их реализации.

Эти стратегии имеют целью гарантировать:

- Качество, безопасность и эффективность лекарственных средств.
- Равный доступ к лекарствам для всех категорий населения.
- Рациональное использование лекарств.

- «Жизнеспособную и ответственную местную фармацевтическую промышленность» (цитата из Австралийской национальной стратегии по использованию лекарств, 2000). Клинические фармакологи имеют четкие и требующие высокой квалификации задачи в выполнении каждого из этих компонентов.

КАЧЕСТВО, БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Качеству лекарств угрожает подделка, плохое качество производства или недобросовестная продажа просроченной продукции — каждый аспект из перечисленных является современной проблемой, особенно в развивающемся мире [94]. Во многих странах клинические фармакологи вносят существенный вклад в регуляцию обращения лекарств. Предрегистрационная оценка качества, безопасности и эффективности новых лекарств требует навыков, которыми обладает клинический фармаколог, среди прочих это способность оценивать клинические исследования, проведенные в разных клинических областях. Способность оценить значимость и возможные проблемы новых лекарств для определенной категории населения также требует понимания локальной эпидемиологии (для того, чтобы выяснить, нуждается ли страна в определенном лекарстве на основе преобладания и тяжести любого конкретного медицинского состояния) и возможных расовых различий в, например, метаболизме лекарств.

Все чаще фармацевтические компании проводят клинические исследования в развивающихся странах, ожидая, что это будет более дешевый и быстрый способ включения большого числа пациентов. Результаты исследований попадают в регуляторные органы в момент предрегистрационного анализа. Очевидно, что это дает возможность получить специфичные для конкретной страны данные, но также поднимает вопрос, кто несет клиническую ответственность за критическую оценку протоколов исследования, кто организует необходимое первичное обращение в этический комитет и кто отвечает за клиническое наблюдение за больными. В развитых странах все это — стандартные функции клинических фармакологов. Это серьезное основание для выделения для них ставок с теми же целями в менее развитых странах.

В момент регистрации безопасность лекарств не может быть оценена полностью, и только пострегистрационное наблюдение в том или ином виде позволит своевременно выявить менее частые нежелательные эффекты, не освещенные в предрегистрационных данных. Для многих развивающихся стран ограниченность ресурсов означает, что большинство новых лекарств, одобренных для клинического применения, уже годами используются в других странах, и в таком случае более вероятно, что их безопасность уже охарактеризована полнее, допуская различия в фармакогенетических вариациях в разных странах. В любом случае клинический фармаколог играет ключевую роль в создании систем спонтанных сообщений, в изучении (и предложении необходимых действий) этих сообщений и в предоставлении данных не только для принятия решений в собственной стране, но также и как вклад во всемирную базу данных [95].

СПРАВЕДЛИВЫЙ ДОСТУП

Право человека на «лучшие стандарты охраны здоровья» описано во Всеобщей декларации прав человека [96]. При судебных разбирательствах в ряде стран право на доступность важнейших лекарственных средств было поддержано как расширение общего права на охрану здоровья [97]. Несмотря на это утверждение принципов и намерений, по оценкам ВОЗ, около 2 миллиардов людей по всему миру не имеют сегодня доступа к важнейшим лекарственным средствам. В беднейших слоях населения основной причиной этого является недостаток средств. Ежегодный доход на душу населения, скорректированный на стоимость поддержания определенного уровня жизни в конкретной стране и выраженный в «международных долларах» (так называемый паритет покупательной способности), оценивался в 41 674 \$ для Соединенных Штатов в 2005 г., 3 487 \$ для Шри-Ланки и 1 892 \$ для Нигерии [98]. В отсутствие понимания того, что цены на лекарства должны быть пропорциональны в какой-то мере национальному доходу на душу населения, стоимость многих лекарств превышает имеющиеся ограниченные ресурсы в бедных странах, чего и следует ожидать исходя из приведенных выше цифр.

Во многих странах существуют или разрабатываются системы предрегистрационной экономической оценки лекарственных средств. Хотя на конечный результат влияет выбранная экономическая модель, отправной точкой всегда является оценка данных, полученных в клинических исследованиях, на основании которых оценивают потенциальную пользу, чтобы в дальнейшем определить стоимость товара на основании расчёта коэффициента «затраты-эффективность». Это требует навыков в области клинической фармакологии, и для специфического решения

этих вопросов необходимо включать клинических фармакологов в состав группы по фармакоэкономике. В странах, где стоимость лекарств субсидируется государством, существует специально разработанный перечень лекарственных препаратов. Этот перечень может быть тем же, что национальный перечень важнейших лекарственных средств, и это так во многих странах с низким и средним уровнем дохода. Однако предоставление субсидий такого типа, будь они полностью обеспечены государством, или частично пациентом в виде доплаты, или через некую страховую схему, требует внимательного изучения не только качества, безопасности и эффективности лекарств, но также их экономической целесообразности и доступности.

Клинические фармакологи, как правило, принимают участие в процессе создания таких перечней в развитых странах, но это происходит гораздо реже в развивающемся мире, отчасти потому, что клинических фармакологов там слишком мало. Покупка только тех лекарств, которые экономически целесообразны и доступны на местном уровне, — надежный способ гарантировать, что ограниченные ресурсы используются с максимальной пользой.

РАЦИОНАЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛЕКАРСТВ

Наличие лекарств высокого качества, доступных всем, не гарантирует, что они будут использоваться наилучшим образом. Гарантии высочайших стандартов использования лекарств позволят сэкономить средства и реализовать задачи здравоохранения. За последние два десятилетия были разработаны и внедрены методы измерения и оценки качества использования лекарств.

Экспертиза использования лекарств

Одним из первых шагов на пути улучшения использования лекарств в любом сообществе является выявление потенциальных или реальных проблем. Количественный анализ использования лекарств и соотнесение его с клиническими показателями в обществе, больнице, клинике или на национальном уровне — было бы нелегкой задачей, если бы не было баз данных, которые можно соотнести между собой (с соответствующим вниманием к конфиденциальности информации). Снабжение — не то же самое, что использование, хотя в некоторых условиях, особенно в учреждениях с недостатком ресурсов, это может быть единственно доступным суррогатом. Как правило, для гарантии репрезентативности результатов, использование нужно измерять проспективно, путём сбора данных в определенной области определенную продолжительность времени. Во многих странах эта задача отводится фармацевтам, прошедшим специальное обучение методологии. Однако при интерпретации результатов необходимо участие клиницистов. Клиницисты, обученные в этой области, нужны для

того, чтобы принять решение, были ли назначения правильными. В идеале лучше всего назначить на эту роль клинического фармаколога с обширным клиническим образованием и опытом. Референтным стандартом, помогающим выявить несоответствующую практику назначений, являются стандартные руководства по лечению (ниже), рекомендованные для использования в стране, больнице или сообществе. Клинический фармаколог должен быть членом группы, проводящей такую оценку, и также должен участвовать в разработке и применении вмешательств для решения выявленных проблем.

Стандартные руководства по лечению

Внедрение основанных на доказательствах руководств по лечению — одно из вмешательств, дающих большие возможности в отношении улучшения качества использования лекарств [99]. Для того чтобы руководства имели необходимый авторитет, они должны содержать лучшие имеющиеся доказательства, должны быть составлены при участии представителей всех конечных пользователей и учитывать местные условия (например, проблемы хранения и транспортировки отдельных лекарственных средств в удаленных странах со сложными климатическими условиями, таких как изолированные островные сообщества Тихоокеанского региона). Руководства также должны быть рекомендованы местными авторитетными лидерами (включая правительство и профессиональные ассоциации) и регулярно пересматриваться для того, чтобы поддерживать их современность. Клинические фармакологи, как правило, играют центральную роль в разработке таких руководств, чему способствует широта их образования.

Перечни важнейших лекарств

Перечень важнейших лекарств должен отражать и отталкиваться от национальных стандартных руководств по лечению. В идеале сначала должны быть подготовлены руководства, а затем на их основе составлен перечень важнейших лекарств. Вне зависимости от последовательности, эти два документа всегда должны быть гармонизированы при каждом пересмотре и обновлении.

Объективная информация о лекарственных средствах (см. также главу 6)

Во многих развивающихся странах существует недостаток объективной информации о лекарственных средствах для специалистов, и этот пробел восполняется информацией, предоставляемой фармацевтическими компаниями с ожидаемым искажением в целях продвижения продукта. Многие развитые и некото-

рые развивающиеся страны издадут регулярные журналы, содержащие информацию о лекарствах. В них обсуждаются локально значимые вопросы использования лекарств, публикуются обзоры новых лекарств и рассматриваются нежелательные эффекты. Клинические фармакологи являются основными редакторами и авторами подобных публикаций. В некоторых развитых странах организованы информационные лекарственные центры, сотрудниками которых являются клинические фармакологи, фармацевты и другие специалисты здравоохранения и задачей которых является предоставить информацию относительно лекарственной терапии конкретного пациента. Все чаще информацию о лекарствах составляют для потребителей, используя нетехнический язык и в некоторых странах предоставляя её при первом назначении любых лекарств.

Образование специалистов здравоохранения и потребителей

(см. также главу 9 и Приложения I и II)

Клинические фармакологи, работающие в системе здравоохранения, часто привлекаются к додипломному, последипломному и непрерывному образованию. Существует много доказательств того, что врачи осуществляют назначения хуже, чем могли бы [6, 38]. Додипломное образование, продолженное в последипломном и непрерывном, может поднять уровень выписывания лекарств выше среднего и сформировать у врачей привычку на протяжении всей жизни изучать новые лекарства или новые пути использования старых. Чьей задачей является образование потребителей? Образование по принципу «равный — равному» является мощной технологией, его эффективность в улучшении понимания и использования лекарств была продемонстрирована в нескольких исследованиях. Если выбрана эта стратегия, клинический фармаколог может не быть основным учителем, но часто становится советчиком, помогающим перевести информацию с медицинского на повседневный язык. Работа в информационном лекарственном центре и комиссиях по лекарственной терапии может служить естественным продолжением перечисленных выше задач — особенно в больших больницах с учебными базами.

ОПИСАНИЕ РАБОТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ФАРМАКОЛОГА В ГЛОБАЛЬНОМ ЗДРАВООХРАНЕНИИ

«Описание работы» для клинического фармаколога, работающего преимущественно в системе здравоохранения, широко. Хорошо, что сейчас многие из перечисленных выше стратегий имеют убедительные доказательства своей эффективности в отношении увеличения объема знаний, улучшения качества

назначений или использования лекарств потребителями [99]. Однако, хотя это кажется не требующим доказательств, фактически не существует доказательств связи улучшения качества назначений и использования лекарств с улучшением исходов, хотя есть достойное исключение: улучшение приверженности, отразившееся в улучшении контроля над заболеванием, в частности, как недавно было показано, в лечении ВИЧ/СПИД, а также некоторые примеры того, как выбор антибиотика и приверженность к режиму его применения играли критическую роль в выздоровлении пациента.

Список перечисленных выше (и в главе 6) задач отражает то, что клинический фармаколог изначально связан с назначаемыми в западной медицине лекарствами. Дальнейшая, новая роль — оценка и изучение традиционных лекарств (см. главу 14), являющихся терапией первой линии для более чем 80 % населения мира. В большой степени пренебрегаемые западной клинической фармакологией, эти традиционные препараты могут преподнести сюрпризы. Например, можно сказать, что важнейший прогресс в фармакологии малярии в последние десятилетия состоял в появлении производных *Artemisia*, что берет начало напрямую в китайской традиции использования трав.

В ряде развитых и развивающихся стран в последнее время были организованы регуляторные структуры по работе с традиционными/комплементарными лекарственными средствами. Решения по созданию таких структур были основаны на осознании необходимости гарантировать контроль качества в производстве таких продуктов и необходимости оценивать вероятность неожиданных токсических проявлений (как произошло, например, с аристолохиевой кислотой, содержащейся в некоторых традиционных лекарственных средствах и вызывавшей повреждение и рак почек [82]). Ещё одна проблема состоит в том, что сложно оценить эффективность продуктов, для которых не проводились или проводились лишь незначительные научные исследования и которые выпускаются на производствах, имеющих ограниченные возможности для патентной защиты.

Кроме того, лишь незначительные средства доступны для проведения необходимых клинических исследований, таким образом предстоит решить ещё много проблем. Однако в некоторых странах как фармацевтические компании, так и правительственные источники начинают выделять деньги на соответствующие исследования.

В некоторых случаях клинические фармакологи являются членами национальных совещательных

комиссий, формирующих предложения для правительственных регуляторных органов. В Австралии и в Великобритании эти комиссии возглавляют клинические фармакологи. Ряд препаратов, которые применяются на протяжении многих веков, требуют исследований и анализа — в этом заключается дальнейшая роль клинического фармаколога применительно к глобальному здравоохранению.

Признание того, что лекарственные средства используются для лечения или профилактики среди многих категорий населения в таком масштабе, что они оказывают такое же важное влияние на здравоохранение, как и другие факторы, привело к применению эпидемиологических методов для изучения влияния лекарственных средств на население в целом. Изучение НЛР привело к разработке новых подходов в установлении взаимосвязей между событиями, связанными с использованием лекарственных средств. Исследования типа «случай-контроль» [100] и исследования на основе сопоставления медицинских баз данных привели к формированию гипотез и в ряде случаев предоставили четкие доказательства причинно-следственной связи в отношении событий, происходящих в результате воздействия лекарств. Метод сопоставления сохраненных данных в настоящее время может быть реализован только в странах, где есть необходимые доступные базы данных, но он безусловно будет распространяться шире по мере того, как в хуже оснащенных странах будут становиться доступными технологии.

ВЫВОДЫ

Клиническая фармакология как предмет выросла из двух острых потребностей: потребности оценивать эффективность лекарственных средств у пациентов и настолько же неотложная потребность контролировать нежелательные эффекты. Однако перечень ингредиентов в современной работе клинического фармаколога формирует слишком плотное для одного человека меню. В реальной жизни, и в особенности в странах с ограниченными ресурсами, клинические фармакологи смогут внести наибольший вклад, работая в составе команды — в больнице, а также на общественной или административной должности. Обучение клинических фармакологов, необходимое для того, чтобы справляться с этими потребностями, должно быть гораздо шире, чем представлялось в 1970-х. Этот вопрос обсуждается в главе 9 и Приложениях I и II.

18. ОБЗОР

ГЛАВА 3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Клиническая фармакология — это научная специальность, включающая все аспекты взаимоотношений между лекарствами и человеком и охватывающая оказание медицинской помощи, образование и научные исследования, а также оказывающая помощь в формировании стратегий и предоставляющая информацию и рекомендации касательно лекарств. Это мультидисциплинарная наука, объединяющая профессионалов с самыми разными научными навыками, в том числе в медицине, фармакологии, фармации, биомедицинских науках и сестринском деле. Термин «клинический фармаколог» также используется в профессиональном смысле в отношении врачей, являющихся специалистами в клинической фармакологии. Как правило, эти врачи в течение нескольких лет обучались на последипломном уровне важным аспектам клинической фармакологии, включая проведение клинических исследований, оценку лекарств, фармакоэпидемиологию, фармакоэкономику, фармакогенетику, фармаконадзор и клиническую лекарственную токсикологию. Основной целью клинических фармакологов является улучшение качества лечения больных, прямо или косвенно, путём продвижения более безопасного и эффективного использования лекарств.

ГЛАВА 4. ИСТОРИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Клиническая фармакология — относительно новая медицинская специальность, получившая существенное развитие в середине XX века. Однако она коренится в значительно более старой традиции «*materia medica*», уходящей вглубь истории на столетия. Спустя период времени в конце XX века, когда специальность в некоторых странах сократилась, сегодня наблюдаются новые оптимистические признаки развития (см. Введение).

ГЛАВА 5. ГЛОБАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АРЕНА — МЕСТО КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Современная лекарственная терапия за последние 50 лет безусловно улучшила здоровье людей в развитых странах, тем не менее здесь может быть сделано гораздо больше, в том числе и в развивающихся странах, и в странах с ограниченными ресурсами.

ГЛАВА 6. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ

Главной функцией клинического фармаколога в лечении пациентов является предоставление им безопасной и эффективной лекарственной терапии в рамках так называемого рационального использования лекарств (РИЛ). В некоторых случаях это осуществляется напрямую там, где клинический фармаколог непосредственно отвечает за лечение больных, но чаще клинические фармакологи предоставляют ряд услуг коллегам-клиницистам и их пациентам. Клинические фармакологи особенно тщательно обучаются критической оценке как новых, так и старых методов лечения и могут действовать в рамках работы комиссий по лекарственной терапии или путём оказания информационных услуг (часто в сотрудничестве с другими специалистами здравоохранения, такими как фармацевты). Особые профессиональные навыки клинического фармаколога применяются в области изучения использования лекарств, фармакоэпидемиологии и фармаконадзоре. Кроме того, многие клинические фармакологи участвуют в оказании услуг по осуществлению терапевтического лекарственного мониторинга. Они часто сочетаются с фармакогенетическими услугами, что ведет к персонализированному подходу в использовании лекарств, что в свою очередь может приводить к большей эффективности терапии и меньшему количеству нежелательных лекарственных реакций.

ГЛАВА 7. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ В ПЕДИАТРИИ

Лечение детей требует особых навыков, поскольку дети — это не просто взрослые в миниатюре. В результате нескольких трагедий, связанных с применением лекарств у детей в 1950-е годы, было признано,

что клиническая фармакология в педиатрии — отдельная специальность, нуждающаяся в развитии по целому ряду причин, но в особенности по причине высокого уровня летальности у детей, страдающих излечимыми заболеваниями, в недоразвитых странах.

ГЛАВА 8. ТЕРАПИЯ У ГЕРИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Лечение пожилых пациентов вызывает существенную озабоченность в сегодняшнем мире. Группа людей старше 80 лет представляет собой наиболее быстро растущую возрастную группу в мире. Пожилые пациенты имеют особенные проблемы в связи с лекарственной терапией, поскольку с возрастом нарушается ряд физиологических функций, особенно функция почек, что нарушает выведение лекарств и их метаболитов. Кроме того, лечение большим количеством лекарств ведёт к ещё большим проблемам, связанным с лекарственными взаимодействиями. Таким образом, некоторые специалисты, занимающиеся лечением пожилых пациентов, приобретают особые навыки в гериатрической клинической фармакологии.

ГЛАВА 9. ОБУЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Все клинические фармакологи играют существенную роль в образовании, на всех его этапах: додипломном, последипломном или на этапе непрерывного профессионального развития. Большая часть внимания сегодня направлена на додипломный уровень медицинского образования по причине возрастающих требований к молодым специалистам, назначающим лекарства, и по причине того, что существуют данные, согласно которым они чаще назначают лекарства менее эффективно и с большим количеством ошибок, чем их старшие коллеги. Описан ряд разных подходов к этой проблеме, и в исчерпывающем приложении (Приложение I) предложен Модельный подход к необходимым ключевым знаниям и понятиям, навыкам и представлениям.

Также описано последипломное преподавание клинической фармакологии (см. главы 9 и 12 и Приложение II), но здесь подход более общий, в основном потому, что существует гораздо большая варибельность в составе персонала и имеющихся ресурсах, а также потому, что потребности в последипломном образовании варьируют по всему миру гораздо больше, чем в додипломном.

ГЛАВА 10. ОБЛАСТИ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Исследования представляют собой фундаментальную часть в обучении и работе фактически всех клинических фармакологов. Устремления фармаколога, работающего в клиническом окружении, состоят в разработке методов и стратегий для улучшения качества использования лекарств у отдельных пациентов и у отдельных категорий пациентов. Исследования в области оценки лекарств, использования лекарств, фармаконадзора и фармакоэпидемиологии стали более важными, чем во времена доклада ВОЗ 1970 г. [1]. Рациональное использование лекарств (РИЛ) предполагает, что лекарства используются сообразно со своей эффективностью, нежелательными реакциями и стоимостью как потенциально равнозначными параметрами. Исследования в клинической фармакологии включают в себя исследования, устанавливающие новые данные об используемых лекарствах, например новые показания, применение лекарств в пренебрегаемых категориях населения. Они также включают в себя исследования в области нежелательных лекарственных реакций, фармакогенетики и лекарственных взаимодействий. Исследования в клинической фармакологии почти всегда мультидисциплинарны.

ГЛАВА 11. НОВЫЕ РОЛИ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ: ПРИМЕР БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ И БИОСИМИЛЯРОВ

Биологические препараты формируют новую роль для клинической фармакологии. В противоположность обычным лекарствам, которые, как правило, производятся путём химического синтеза, биологические препараты создаются в живой системе, таким образом обычный подход к производству дженериков для этих продуктов научно не обоснован. Биосимиляры требуют создания специальной регуляторной системы с целью убедиться, что биологическая терапия безопасна и эффективна и требует постмаркетингового мониторинга в такой же степени, как и оригинальные биологические препараты. Следовательно, оценка соотношения «риск-польза» для биологических препаратов и биосимиляров представляет собой сложную задачу для врачей, производителей и регуляторных органов и требует квалификации в нескольких специальностях одновременно.

ГЛАВА 12. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ИНДУСТРИЯ

Клинический фармаколог может многое предложить фармацевтической и биотехнологической промышленности на всех уровнях. Его обширные знания, касающиеся всех аспектов использования лекарств, в сочетании с опытом, приобретенным в клинической практике, формируют уникальную основу для того, чтобы он мог оказывать влияние на эффективную и этичную разработку и реализацию лекарственных средств. Клинические фармакологи вносят свой вклад на многих уровнях — от уровня управления высшего звена до уровня специфической квалификационной области в клинической фармакологии. Они формируют набор навыков и знаний, нечасто встречающихся в академической клинической фармакологии.

ГЛАВА 13. ПРАВИТЕЛЬСТВА: ВАЖНЕЙШИЕ ФУНКЦИИ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Правительства нуждаются в создании систем обслуживания населения, которые гарантировали бы, что только безопасные и эффективные лекарственные средства получают одобрение для практического использования населением, клинический фармаколог хорошо подходит для этой задачи, а также для стимуляции экономически целесообразного назначения лекарств и их рационального использования. Образование клинических фармакологов идеально для решения задач в разных государственных подразделениях в том смысле, что они могут гарантировать применение лучших научных знаний для принятия решения в здравоохранении. Правительства стран с зарождающейся экономикой и развивающихся стран в особенности могут выиграть от использования квалификации клинических фармакологов, хотя только в некоторых странах развитие клинической фармакологии получило необходимое преимущество, в то время как во многих других существуют сложности с выделением ставок для клинических фармакологов по причине их конкуренции за финансирование с другими медицинскими специальностями.

ГЛАВА 14. КЛИНИЧЕСКИЙ ФАРМАКОЛОГ И ТРАДИЦИОННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Клинические фармакологи обычно редко сталкиваются с традиционными лекарственными средствами, в то же время они широко используются как в развитых, так и в развивающихся странах. Не вызывает сомнения, что использование традиционных лекарственных средств может как навредить, так и принести пользу. Клинические фармакологи должны знать традиционные лекарственные средства лучше и в большей степени участвовать в увеличении количества научных знаний касательно традиционных лекарственных средств.

ГЛАВА 15. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ СПЕЦИАЛИСТАМИ В ОБЛАСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Клиническая фармакология — это мультидисциплинарная деятельность, где критически важными являются тесные рабочие взаимоотношения с рядом разных профессиональных групп. К специальностям, имеющим отношение к различным аспектам клинической фармакологии, относятся медицина, фармакология, фармация, биомедицинские науки, сестринское дело, социальные и поведенческие науки, стоматология, экономика, эпидемиология, генетика, токсикология, математика и компьютерные науки.

ГЛАВА 16. ОРГАНИЗАЦИЯ: СТРУКТУРНЫЕ МОДЕЛИ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Работа клинического фармаколога может осуществляться в рамках различных организационных структур. Практически нет сомнений в том, что самой эффективной системой для деятельности в рамках клинической фармакологии является модель кафедры/отделения или подотдела на базе больницы, будь это университетская больница или территориальная больница широкого профиля. Также важны и нужды первичного звена здравоохранения, особенно в тех случаях, где амбулаторная помощь оказывается вне стен больницы.

ГЛАВА 17. ЦЕНТРАЛЬНОЕ МЕСТО КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ В ГЛОБАЛЬНОМ ЗДРАВООХРАНЕНИИ

Развитие клинической фармакологии в основном происходило в развитых странах мира, в то время как потребности в ней, вероятно, больше в развивающихся и бедных странах. Навыки и ресурсы, имеющиеся

в таких странах, требуют особого подхода к развитию рационального использования лекарств. Клиническая фармакология как специальность возникла из двух острых потребностей: потребности оценивать эффективность лекарств у пациентов и потребности контролировать терапию и предупреждать нежелательные лекарственные реакции. Однако перечень ингредиентов в современной работе клинического фармаколога формирует слишком плотное для одного человека или специальности меню. В действительности, особенно в странах с ограниченными ресурсами, клинические фармакологи вносят наибольший вклад, работая в составе команды — в больнице, обществе или на административной должности.

Обучение клинических фармакологов, необходимое для того, чтобы справляться с этими задачами, существенно отличается и является гораздо более широким, чем представленное в 1970 г. в первом опубликованном докладе ВОЗ [1].

19. ССЫЛКИ

1. Clinical Pharmacology. Scope, Organisation, Training. Report of a WHO Study group. World Health Organ. Tech.Rep.Ser 1970;446:5—21.
2. World Health Organisation. Guidelines for the Development of National Drug Policies. World Health Organisation, Geneva, 1988.
3. McKenney J. M., Harrison W. L. Drug-related hospital admissions. *Am J Hosp Pharm* 1976;33:792-5.
4. Wester K., Jonsson A.K., Spigset O., Druid H., Hägg S. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65:573-9.
5. Pirmohamed M., James S., Meakin S., et al. Adverse drug reactions as a cause of admission to hospital: prospective analysis of 18,820 patients. *Brit Med J* 2004;329:15-19.
6. Aronson J/ K. Medication Errors: what they are, how they happen and how to avoid them. *QJM* 2009;102:513-21.
7. Aronson J. K. Clinical Pharmacology and Therapeutics in the UK — a great instauration. *Br J Clin Pharmacol* 2010;69:111-7.
8. Horton R. The UK's NHS and pharma: from schism to symbiosis. *Lancet* 2009;373:435-6/
9. World Health Organisation. Rational Use of Medicines. URL: http://www.who.int/medicines/area/rational_use/en/index.html (last accessed April 8th 2012).
10. Dollery C. T. Clinical Pharmacology, the first 75 years and a view of the future. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:650-5.
11. Sjöqvist F. An historical perspective on the development of clinical pharmacology in the world. In Ref Desarrollo de la farmacologia clinica en Espana. Editor Pedro Sanchez Garcia. Real Academica Nacional de Medicina 2011; Madrid. Pp. 15–23.
12. Shelley J. H., Baur M. P. Paul Martini: the first clinical pharmacologist? *Lancet* 1999;353:1870-3.
13. Lasagna L. Clinical Pharmacology: Present Status and Future Development. *Science* 1966;15:388-91.
14. Lasagna L. Clinical pharmacology in the United States: a personal reminiscence. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1985;25:27-31.
15. Kalow W. Pharmacogenetics. In: COWS, editor. Philadelphia; 1962.
16. Motulsky A. G. Drug reactions enzymes, and biochemical genetics. *J Am Med Assoc* 1957;165:835-7.
17. Dangoumau J. [The origins of clinical pharmacology in France]. *Therapie* 2002;57:626.
18. Clinical Pharmacology. The European challenge. WHO Regional Publications, European Series 1991;No 39.
19. Food and Drug Administration. Challenge and opportunity on the critical path to new medicinal products. Bethesda: US Department of Health and Human Services, 2004.
20. European Medicines Agency. The European Medicines Agency Road Map to 2010: Preparing the Ground for the Future. EMEA/H/34163/03/Final.
21. Anon. Triple therapy. *The Economist*. Aug 14th 2008. URL: http://www.economist.com/people/displaystory.cfm?story_id=11919385 (last accessed April 25th 2012).
22. Blaschke T. F. Global challenges for clinical pharmacology in the developing world. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:579-81.
23. Engelberg A. B., Kesselheim A. S., Avorn J. Balancing innovation, access, and profitsmarket exclusivity for biologics. *N Engl J Med* 2009;361:1917-9.
24. Eichler H. G., Abadie E., Breckenridge A., Flamion B., Gustafsson L. L., Leufkens H. et al. Bridging the efficacy-efficiency gap: a regulator's perspective on addressing variability of drug response. *Nat Rev Drug Discov* 2011;10: 495-506.
25. Godman B., Shrank W., Anderson M., Berg C., Bishop I., Burkhardt T. et al. Comparing policies to enhance prescribing efficiency in Europe through increasing generic utilization: changes seen and global implications. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2010;10:707-22.
26. Sjöqvist F., Bergman U., Dahl M. L., Gustafsson L., Hensjö LO. Drug and therapeutics committees: a Swedish experience. *Drug Inf J* 2002;16:207-13.
27. Gustafsson L. L., Wettermark B., Godman B., Andersen-Karlsson E., Bergman U., Hasselström J. et al. The “Wise List” — a comprehensive concept to select, communicate and achieve adherence to recommendations of essential drugs in ambulatory care in Stockholm. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2011;108:224-33.
28. Breckenridge A., Woods K., Walley, T. Medicines regulation and health technology assessment. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87:152-4.
29. Reidenberg M. M. Can the selection of essential medicines decrease inappropriate drug use. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:581-3.
30. Crooks J. Drug epidemiology and clinical pharmacology: their contribution to patient care. *Br J Clin Pharmacol* 1983;16:351-7.
31. Grol R., Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet* 2003;362:1225-30.
32. Clinical Pharmacological Services. Report of a

working group, Bonn. April 26-29 1977. WHO Regional Office for Europe.

33. Jonsson C. O., Mårtens S., Sjöqvist F. Evaluation of clinical trials of drugs — particularly psychotropic drugs. *Nordisk Psykiatrisk Tidskrift* 1969;23:281-9. (In Swedish)

34. World Health Organisation. The selection of essential drugs: report of a WHO Expert Committee. Technical Report series no 615. World Health Organisation, Geneva 1977.

35. Introduction to Drug Utilization Research. World Health Organisation, Geneva, 2003.

36. Soumerai S. B., Avorn J. Principles of educational outreach (“academic detailing”) to improve clinical decision making. *JAMA* 1990;263:549-56.

37. Moore N. The role of the clinical pharmacologist in the management of adverse drug reactions. *Drug Saf* 2001;24:1-7.

38. Holloway K. Irrational use of medicines: Global challenges and actions. World Health Organization, Harvard Medical School and Harvard Pilgrim Health. Medicines use in Primary Care in Developing Countries and Transitional Countries: Fact Book Summarizing Results from Studies Reported between 1990 and 2006. World Health Organization, Geneva, 2009.

39. Phillips E., Mallal S. Successful translation of pharmacogenetics into the clinic: the abacavir example. *Mol Diagn Ther* 2009;13:1-9.

40. Eklöf A., Thurelius A., Garle M., Rane A., Sjöqvist F. The anti-doping hot-line, a means to detect and prevent the abuse of doping agents in the Swedish society and a new service function in clinical pharmacology. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:571-7.

41. Wu L. T. Substance abuse and rehabilitation: responding to the global burden of diseases attributable to substance abuse. *Subst Abuse Rehabil* 2010;1:5-11.

42. Sjöborg B., Bäckström T., Arvidsson L. B., Andersen-Karlsson E., Blomberg L. B., Eiermann B., et al. Design and implementation of “point of care” computerised system for drug therapy in Stockholm metropolitan health region — bridging the gap between knowledge and practice. *Int J Med Inform* 2007;76:497-506.

43. Böttiger Y., Laine K., Andersson M. L. et al. Sfinx — a drug-drug interaction database designed for clinical decision support systems. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:627-33.

44. Bonati M., Breitkreutz J., Choonara I., Hoppu K., Jacqz-Aigrain E., Langhendries J.-P. et al. Paediatric Clinical Pharmacology in Europe. *Paed Perinatal Drug Ther* 2006;7:134-7.

45. Boréus L. O. Principles of Pediatric Pharmacology. 1982:193-204. Churchill Livingstone, New York

46. Choonara I., Dewit O., Harrop E., Howarth P., Helms D., Kanabar W. et al. Training in Paediatric Clinical Pharmacology in the UK. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:217-8.

47. World Population Ageing: 1950-2050, United Nations, New York, 2001. www.un.org/esa/population/

publications/worldageing19502050/ (last accessed April 10th 2012).

48. Abernethy D. R. Drug Therapy in the Elderly. In Principles of Clinical Pharmacology, 2nd edition, AJ Atkinson, DR Abernethy, CE Daniels, PL Dedrick, SP Markey Eds. Academic Press, New York, 2007, Chapter 24, pp 375-88.

49. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev* 2009;41:67-76.

50. Fried L. P., Tangen C. M., Walston J., Newman A. B., Hirsch C., Gottdiener et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146-56.

51. Fick D. M., Cooper J. W., Wade W. E., Waller J. L., Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003;163:2716-24.

52. Hilmer S. N., Mager D. E., Simonsick E. M., Cao Y., Ling S. M., Windham B. G. et al. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med* 2007;167:781-7.

53. Boyd C. M., Darer J., Boult C., Fried L. P., Boult L., Wu A. W. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases. *JAMA* 2005;294:716-24.

54. Tinetti M. E., Bogardus S. T., Agostini J. V. Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions. *N Engl J Med* 2004;351:2870-4.

55. Dean B., Schachter M., Vincent C., Barber N. Causes of prescribing errors in hospital inpatients: a prospective study. *Lancet* 2002;359:1373-8.

56. Flockhart D. A., Usdin Y. S., Pezzullo J. C., Knollman B. C. Teaching rational prescribing: A new clinical pharmacology curriculum in medical schools. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2002;366:33-43.

57. Gwee M. C. Teaching of medical pharmacology: the need to nurture the early development of desicured attitude for safe and rational drug prescribing. *Med Teach* 2009;31:847-54.

58. Heaton A., Webb D. J., Maxwell S. R. J. Undergraduate preparation for prescribing: the views of 2413 UK medical students and recent graduates. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:128-34.

59. Smith A., Tasioulas T., Cockayne N., Misan G., Walker G., Quick G. Construction and evaluation of a web-based interactive prescribing curriculum for senior medical students. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62:653-9.

60. Maxwell S. R. J., McQueen D. S., Ellaway R. eDrug: a dynamic interactive electronic drug formulary for medical students. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62:673-81.

61. Rawlins M. D. ‘De Testimonio’. URL: www.rcplondon.ac.uk/pubs/contents/304df931-2ddc-4a54-894e-e0cdb03e84a5.pdf (last accessed April 12th 2012).

62. Grabowski H. Follow-on biologics: data exclusivity and the balance between innovation and competition. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:479-88.

63. Giezen T. J., Mantel-Teeuwisse A. K., Straus S. M. J. M., Schellekens H., Leufkens H. G. M., Egberts A. C. G. Safety-related regulatory actions for biologicals approved in the United States and the European Union. *J Am Med Ass.* 2008;300:1887-96.
64. Frank R. G. Regulation of follow-on biologics. *N Engl J Med* 2007;357:841-3.
65. Bennett C. L., Luminari S., Nissenson A. R., Tallman M. S., Klinge S. A., McWilliams N. et al. Pure redcell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med* 2004;351:1403-8.
66. Gottlieb S. Biosimilars: policy, clinical and regulatory considerations. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65:S2-S8.
67. Roger S. D., Goldsmith D. Biosimilars: it's not as simple as cost alone. *J Clin Pharm Ther* 2008;33:459-64.
68. Declerck P. J. Biotherapeutics in the era of biosimilars: what really matters is patient safety. *Drug Saf* 2007;30:1087-92.
69. Lewis P. The clinical pharmacologist in drug discovery and development. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:133-6.
70. Vane J., O'Grady J. Clinical pharmacology in the pharmaceutical industry. *Br J Clin Pharmacol* 1991;31:155-7.
71. Baber N. S. The scope of clinical pharmacology in the pharmaceutical industry. *Br J Clin Pharmacol* 1991;31:495-6.
72. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) Geneva, 2002. URL: http://www.cioms.ch/publications/frame_available_publications.htm (last accessed April 25th 2012) (ISBN 92-9036-075-5).
73. Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products. WHO Technical Report Series, No. 850, 1995, Annex 3, World Health Organization. URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/q> (last accessed May 9th 2012).
74. International conference of harmonization (ICH) E6: Good Clinical Practice: Consolidated Guideline. URL: <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html> (last accessed May 9th 2012).
75. WHO Policy Perspective on Medicines No 7 "Effective Medicines Regulation: Ensuring Safety, Efficacy and Quality", November 2003, World Health Organization. URL: <http://www.who.int/medicines/publications/policyperspectives/en/> Or <http://apps.who.int/medicinedocs/en/q> (last accessed May 9th 2012).
76. EMA Mission Statement. URL: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp> (last accessed April 12th 2012).
77. Smith A. J., McGettigan P. Quality use of medicines in the community: the Australian experience. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:515-9.
78. Wang X, Hripcsak G, Markatou M, Friedman C. Active computerized pharmacovigilance using natural language processing, statistics and electronic health records: a feasibility study. *J Am Med Inform Assoc* 2009;Mar 4.
79. Lesko L. J. Paving the Critical Path: How can Clinical Pharmacology help achieve the Vision? *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:170-7.
80. Massol J., Puech A., Boissel J. P. How to anticipate the assessment of the public health benefit of new medicines? *Therapie* 2007;62:427-35.
81. World Health Organisation 2002. What is traditional medicine? In: Traditional Medicine Strategy 2002-2005. WHO, Geneva.
82. Nortier J. L., Martinez M. C., Schmeiser H. H., Arlt V. M., Bieler C. A., Petin M. et al. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (Aristolochia fangchi). *New Engl J Med* 2000;342:1686-92.
83. Markowitz J. S., Donovan J. L., DeVane C. L., Taylor R. M., Ying Ruan, Jun-Shen Wang et al. Effect of St John's Wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. *JAMA* 2003;290:1500-4.
84. Rieger K., Scholer A., Arnet I., Peters F. T., Maurer HH, Walter-Sack I et al. High prevalence of unknown co-medication in hospitalised patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:363-8.
85. Adler S. R., Fosket J. R. Disclosing complementary and alternative medicine use in the medical encounter: A qualitative study in women with breast cancer. *J Fam Prac* 1999;48:453-8.
86. World Health Organisation 1999. WHO monographs on selected medicinal plants volume 1, WHO, Geneva.
87. World Health Organisation 2002. WHO monographs on selected medicinal plants volume 2, WHO, Geneva.
88. World Health Organisation 2007. WHO monographs on selected medicinal plants volume 3, WHO, Geneva.
89. Cochrane Reviews. URL: <http://www2.cochrane.org/reviews/en> (last accessed April 11th 2012).
90. University of Washington. Evidence-based mini-reviews: Important herbs and supplements for physicians to know about. URL: http://books.google.co.za/book?id=O8igGwAACAAJ&source=gbs_navlinks_s (last accessed April 27th 2012).
91. Jones J. L. AMSA develops CAM curriculum for US medical schools. URL: <http://jacquelineljones.com/amsa-develops-camcurriculum-for-us-medical-schools.htm>. (last accessed April 11th 2012).
92. The Institute of Chinese Medicine, the Chinese University of Hong Kong. URL: <http://www.icm.cuhk.edu.hk/icm/en/index.htm>. (last accessed April 11th 2012).
93. South African Traditional Medicines Research Group. Medicinal Plant Monographs. URL: <http://www.plantzafrica.com/medmonographs/index.html> (last accessed April 11th 2012).
94. Cockburn R., Newton P. N., Agyarko E. K.,

Akunyili D., White N. J. The global threat of counterfeit drugs: why industry and governments must communicate the dangers. *PLoS Med* 2004;2(4):e100.

95. WHO-UMC database of Adverse Drug Reactions. URL: <http://www.who-umc.org/> (last accessed April 27th 2012).

96. United Nations High Commissioner for Human Rights. Universal Declaration of Human Rights, 1948. URL: http://donegallpass.org/UNIVERSAL_DECLARATION_OF_HUMAN_RIGHTS.pdf (last accessed April 25th 2012).

97. Hogerzeil H. V., Samson M., Casanovas J. V., Rahmani-Ocora L. Is access to essential medicines as part of the fulfilment of the right to health enforceable through the courts? *Lancet* 2006;368:305-11.

98. The World Bank, Data and Statistics, 2005 International Comparison Program — Results. URL: www.worldbank.org/data/icp (last accessed April 11th 2012).

99. Laing R., Hogerzeil H. V., and Ross-Degnan D. Ten recommendations to improve use of medicines in developing countries. *Health Policy Plan* 2001;16:13-20.

100. Herbst A. L., Ulfelder H., Poskanzer D. C. Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med* 1971;284:878-81.

101. Fraser H. S. Clinical pharmacology in developing countries. *Br J Clin Pharmacol* 1981;11:457-9.

102. Richens A., Routledge P. Essentials of clinical pharmacology for education and research in developing countries. *Br J Clin Pharmacol* 1984;18:123-26.

103. Folb PI. The future of clinical pharmacology in South Africa. *CME* 1991;9:1485-90.

104. Mucklow J. Postgraduate education in clinical pharmacology and therapeutics. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:339-46.

105. Royal College of Physicians. Specialty training curriculum for clinical pharmacology and therapeutics. Joint Royal Colleges of Physicians Training Board. Oct 2009.

106. Gray J., Lewis L., Nierenberg D. Clinical pharmacology education in primary care residency programs. *Clin Pharmacol Ther* 1997;62:237-40.

20. РЕДАКТОРЫ И АВТОРЫ

РЕДАКТОРЫ	АДРЕС
Проф. Майкл Орм Почетный профессор	Университет Ливерпуля, Соединенное Королевство, Ларк Хаус, Клаптон-он-Хилл, Челтенем, GL54 2LG, Соединенное Королевство
Проф. Фольке Шоквист Почетный профессор	Кафедра/отделение клинической фармакологии, больница Каролинского университета, Худдинге, S-14186, Стокгольм, Швеция
Проф. Дональд Биркетт Почетный профессор	Председатель Клинического подразделения IUPHAR, Университет Флиндерс в Южной Австралии, 9 Raglan Street, Mosman, NSW 2088, Австралия

АВТОРЫ	
Проф. Даррел Абернети Глава 8	Помощник директора по безопасности лекарств, Отдел клинической фармакологии в FDA, Вашингтон, США
Проф. Дональд Биркетт Глава 12	Почетный профессор, Университет Флиндерс в Южной Австралии
Проф. Ким Брозен Главы 10 и 16	Клиническая фармакология, Институт общественного здоровья, Университет Южной Дании, JB Winslows Vej 19, DK-5000 Оденсе, Дания
Проф. Ингольф Каскорби Глава 11	Институт экспериментальной и клинической фармакологии, Университетская больница Шлезвиг-Гольштейн, Bld 30, Arnold-Heller Str 3, D24105, Киль, Германия
Проф. Ларс Л. Густафсон Глава 6	Кафедра/отделение клинической фармакологии, больница Каролинского университета, Худдинге, S-14186, Стокгольм, Швеция
Проф. Калле Хоппу Глава 7	Кафедра педиатрии и клинической фармакологии, Университет Хельсинки, Финляндия. От имени секции педиатрической фармакологии IUPHAR *
Проф. Саймон Максвелл Глава 9 и Приложение I	Подразделение клинической фармакологии, Центр клинических исследований, Университет Эдинбурга, Эдинбург EH4 2XU, Соединенное Королевство
Проф. Майкл Орм Главы 1, 2 и 18	Почетный профессор, Университет Ливерпуля, Соединенное Королевство
Доктор Лембит Рэго Глава 13	Всемирная организация здравоохранения, Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Швейцария
Проф. сэр Майкл Роулинз Глава 5	Председатель, Национальный институт здравоохранения и клинического искусства, MidCity Place, London WC1V 6NA, Соединённое Королевство
Проф. Маркус Рейденберг Приложение II	Клиническая фармакология, Медицинский колледж Уейла Корнелла, 1300 York Avenue, New York, NY10065, США
Проф. Фольке Шоквист Главы 4 и 15	Почетный профессор, кафедра/отделение клинической фармакологии, больница Каролинского университета, Худдинге, S-14186, Стокгольм, Швеция
Проф. Тони Смит Главы 14 и 17	Почетный профессор, клиническая фармакология, Level 5, Clinical Sciences Building, Calvary Mater Hospital, Waratah, NSW 2298, Австралия
Проф. Петра Турманн Глава 11	Институт клинической фармакологии Филиппа Клее, Helios Klinikum Wuppertal, University of Witten/Herdecke, Германия
Проф. Эндрю Валубо Глава 14 и Приложение II	Кафедра фармакологии, Университет Свободного Штата, P.O.Box 339 (G6), Bloemfontein, 9300, ЮАР

* Члены исполнительного комитета секции IUPHAR по педиатрической фармакологии: Габриэль Анабвани (Ботсвана), Факундо Гарсиа-Бурниссен (Аргентина), Мадлен Газарян (Австралия), Калле Хоппу (Финляндия), Грегори Л. Кирнс (США), Хидефуми Накамура (Япония), Шалини Шри Ранганатан (Шри-Ланка), Саския Н. де Вилдт (Голландия).

21. Приложение I

Модель основной учебной программы по клинической фармакологии, терапии и назначению лекарств для студентов медицинских вузов

Это приложение содержит перечень знаний и понятий, навыков и представлений, важных для применения лекарств, которые должны составлять основное содержание программы по клинической фармакологии в додипломном медицинском образовании. Они представляют собой ключевые результаты обучения, которые дадут всем выпускникам способность безопасно и эффективно назначать лекарства к моменту выпуска. Эти основные цели являются всеобъемлющими и применимыми к большей части терапевтических областей. Они должны рассматриваться в тесной связи с актуальным перечнем основных лекарств и терапевтических ситуаций, при которых они применяются. Медицинские учебные заведения должны создавать перечни, подходящие для местных условий. Для каждого препарата выпускники должны обладать пониманием механизма действия, знать соответствующие показания к применению, знать соответствующие пути введения и важные противопоказания и нежелательные эффекты. В некоторых случаях указан класс препаратов с наиболее часто применяющимся представителем в качестве примера. Перечень выбранных лекарств можно рассматривать как «студенческий формуляр».

ОСНОВНЫЕ ЗНАНИЯ И ПОНЯТИЯ, НАВЫКИ И ПРЕДСТАВЛЕНИЯ, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ РАЦИОНАЛЬНОГО НАЗНАЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

Основные знания и понятия

Общая фармакология:

- общие механизмы действия лекарств на молекулярном, клеточном, тканевом и органном уровне;
- механизмы, с помощью которых эти действия вызывают лечебные и побочные эффекты;
- рецептор как мишень действия лекарства, и родственные понятия, такие как агонизм, антагонизм, частичный агонизм и селективность;
- развитие толерантности к лекарствам;

Клиническая фармакокинетика:

- механизмы всасывания, распределения, метаболизма и выведения;

- концепции объема распределения, клиренса и периода полувыведения и их клиническое значение;
- как эти факторы определяют оптимальный путь введения, дозу, частоту и продолжительность введения лекарств.

Факторы, определяющие вариабельность ответа на лекарственную терапию между людьми:

- приверженность терапии;
- фармакодинамическая вариабельность;
- фармакокинетическая вариабельность;
- фармакогенетическая вариабельность;
- вариабельность факторов окружающей среды;
- фармацевтическая вариабельность.

Контроль лекарственной терапии:

- значимость контроля эффекта лекарственной терапии;
- способы, которыми можно это осуществить (например, измерение концентраций лекарств в плазме или оценка фармакодинамического ответа);
- вариабельность взаимоотношений между дозой лекарства, концентрацией его в плазме и клиническим эффектом.

Нежелательные лекарственные реакции:

- различные типы нежелательных лекарственных реакций;
- частота развития нежелательных реакций при оказании первичной и вторичной медицинской помощи;
- распознавание общих факторов восприимчивости и как можно минимизировать риски и вред;
- значение сообщений о нежелательных реакциях, и другие подходы к фармаконадзору.

Межлекарственные взаимодействия:

- способность взаимодействующих лекарств вызывать полезные и вредные эффекты;
- механизмы взаимодействия лекарств (фармацевтические, фармакокинетические, фармакодинамические);
- способы прогнозирования и профилактики взаимодействий.

Ошибки в лекарственной терапии:

- различные типы ошибок в применении лекарств;

- частые причины возникновения ошибок в клинической практике;
- пути уменьшения риска ошибок в применении лекарств отдельными специалистами.

Клиническая лекарственная токсикология:

- оценка, распознавание и лечение частых интоксикаций (например, парацетамолом);
- принципы удаления или противодействия эффектам токсических веществ после их приёма;
- токсикокинетика и токсикодинамика.

Назначение лекарств особым группам пациентов с измененной физиологией, фармакокинетикой и фармакодинамикой:

- пожилые пациенты;
- дети;
- беременные, кормящие женщины или женщины детородного возраста;
- пациенты с заболеваниями почек или печени.

Законодательные аспекты назначения лекарств:

- разделение лекарств на категории безрецептурных препаратов, лекарств, отпускаемых только по рецепту, и лекарств, находящихся под контролем;
- назначение незарегистрированных препаратов;
- ответственность, связанная с назначением лекарств, находящихся под контролем.

Разработка новых лекарств:

- разработка лекарств, включая клинические исследования (фазы с I по IV);
- процесс регистрации и основные регуляторные органы в стране;
- требования к качественному планированию клинического исследования;
- согласие, этика, предвзятость, статистика, распространение информации.

Понимание принципов и подводных камней в клинических исследованиях лекарств:

- цели исследования;
- актуальность исследования для здравоохранения;
- выбор пациентов, диагностические критерии и процедура отбора участников, критерии включения и исключения;
- контроли: перекрестный дизайн, отдельная контрольная группа, нелеченые, на другой терапии, плацебо;
- дизайн: двойное слепое, слепое, открытое исследование;
- рандомизация терапии.

Исследования «концентрация-эффект», биомаркеры:

- лекарственные взаимодействия;

- регистрация эффектов (субъективная и/или объективная);
- регистрация нежелательных эффектов
- статистическое планирование;
- авторский вывод: адекватно, сомнительно, не актуально или невозможно?.

Контроль за назначением лекарств в лечебном учреждении:

- роль локального формуляра;
- роль комиссии по лекарственной терапии;
- возможные влияния на выбор терапии в частных случаях;
- рациональная оценка новых лекарств на основе безопасности, эффективности и экономической целесообразности.

Этика в назначении лекарств:

- информированное согласие пациента и приверженность к терапии.

Часто используемые лекарства:

- механизм действия, показания к использованию, подходящий путь введения, частота и продолжительность, а также значимые противопоказания и нежелательные эффекты часто используемых лекарств.

Частые заболевания в терапии:

- ведение пациентов с частыми острыми и хроническими заболеваниями/состояниями.

Альтернативные методы лечения и традиционные лекарственные средства:

- мотивы, приводящие пациентов к поиску альтернативных методов лечения;
- некоторые частые показания и экспертиза доказательств их эффективности;
- как эти виды терапии взаимодействуют с рецептурными лекарствами, получаемыми пациентом.

Поиск информации о лекарствах:

- поиск информации о лекарствах для специалистов, назначающих лекарства, и других работников здравоохранения;
- приобретение знаний и практических навыков в том, как определить ценность и надежность источников информации о лекарствах.

Основные навыки

Сбор лекарственного анамнеза:

- получение точной информации о принимаемых рецептурных и безрецептурных лекарствах;
- проведение анализа приверженности к режиму приема лекарств;

- регистрация нежелательных лекарственных реакций и аллергий в настоящее время и в прошлом.

Выписывание лекарств:

- выбор безопасного и эффективного лекарства в подходящей дозе;
- точное, понятное и юридически правильное выписывание лекарств, включая лекарства, находящиеся под контролем;
- ведение четких записей назначений и ответа на терапию;
- расчёт доз лекарств на основе веса пациента или номограммы;
- расчёт интенсивности инфузии на основе необходимой скорости введения лекарства;
- выписывание кислорода (скорость потока, доставка) и внутривенных жидкостей.

Введение лекарств:

- выбор подходящего пути введения;
- введение лекарств с помощью подкожных, внутримышечных и внутривенных инъекций;
- подготовка лекарств для парентерального введения, включая смешивание и растворение;
- подготовка и введение лекарств с помощью инфузионного насоса;
- подготовка и введение лекарств с помощью небулайзера;
- консультирование пациентов по вопросам особых способов введения лекарств, например ингаляционного, местного, введения инсулина.

Назначение лекарств в особых группах:

- пожилые, дети, беременные и кормящие, пациенты с почечной и печеночной недостаточностью;
- назначение лекарств для облегчения боли и страданий;
- временное облегчение боли и других симптомов, вызывающих страдания.

Нежелательные лекарственные реакции и взаимодействия:

- оценка лекарств как возможных причин симптомов и проявлений;
- распознавание возможности нежелательных взаимодействий;
- сообщение о нежелательных лекарственных реакциях и взаимодействиях.

Лекарственная аллергия:

- распознавание аллергических реакций на лекарства и сбор аллергологического анамнеза
- лечение аллергических реакций, неотложная терапия острой анафилаксии.

Клиническая фармакокинетика

- использование основных знаний фармакокинетики для безопасного назначения лекарств

Мониторинг лекарственной терапии:

- определение терапевтического эффекта, который следует наблюдать;
- правильное использование измерений концентраций лекарств в плазме крови (какое и когда);
- действия, соответствующие результатам.

Анализ новых научных данных:

- практика назначений, основанных на доказательствах;
- оценка обоснованности доказательств в отношении новых лекарств или способов терапии;
- чтение, анализ и критическая оценка клинических исследований;
- обнаружение методологических недостатков, включая источники систематической ошибки;
- распознавание различий между клиническими и суррогатными конечными точками.

Получение точной объективной информации для безопасного и эффективного назначения лекарств:

- использование национальных формуляров;
- поиск достоверной информации о лекарствах из медицинских журналов и баз данных;
- запрос информации из токсикологических информационных служб;
- оценка достоверности различных источников доказательств и мнений.

Получение информированного согласия на терапию:

- предоставление пациентам достаточного объема информации о лекарствах, так чтобы они могли принять информированное решение касательно своей терапии;
- обсуждение с пациентами преимуществ и рисков лекарственной терапии;
- выяснение собственных взглядов и пожеланий пациентов в отношении лекарственной терапии.

Основные представления

Рациональный подход к назначению и терапии:

- установление правильного клинического диагноза;
- понимание патофизиологических процессов
- знание лекарств, которые могут положительно влиять на эти процессы;
- определение конечных точек, с помощью которых следует контролировать ответ на терапию;
- оценка потенциальных рисков и пользы в терапии;

- общение с пациентом при принятии решения о лечении.

Оценка соотношения риска и пользы:

- понимание, что для любой лекарственной терапии существуют риски и польза;
- понимание, что и риски, и польза могут различаться у разных людей в зависимости от ряда факторов;
- понимание, что врачи должны контролировать эффекты лекарств, которые они назначают.

Понимание ответственности врача как части сообщества специалистов, назначающих лекарства:

- избегание бесполезных назначений и затрат ограниченных ресурсов;
- понимание необходимости сообщать о нежелательных лекарственных реакциях для общей пользы;
- контроль доступности лекарств ограниченного применения;
- целесообразная приверженность к клиническим рекомендациям и лекарственным формам;

мулярам;

- избегание беспорядочного назначения антибиотиков.

Понимание ограниченности знаний одного человека:

- понимание необходимости поиска большей информации о лекарствах при встрече с незнакомой терапевтической проблемой.

Ответ требованиям будущего:

- понимание необходимости обновлять установленную практику назначений;
- гарантии того, что пациенты, где это возможно, получают все преимущества, заложенные в новых медицинских знаниях;
- осознание необходимости оценивать пользу и риски новых видов терапии;
- осознание ограничений в применении данных клинических исследований к отдельно взятым пациентам.

Осознание влияния лекарств на окружающую среду.

22. Приложение II

Модель основной учебной программы по клинической фармакологии для врачей

ВВЕДЕНИЕ

Клинический фармаколог в клинике — это врач с расширенными знаниями фармакологии и навыками, необходимыми для достижения рационального использования лекарств (РИЛ) у отдельно взятых пациентов и среди населения в целом. Первое может подразумевать непосредственное лечение пациентов, а также включает консультации пациентов со сложными проблемами лекарственной терапии, такими как отсутствие эффекта терапии, нежелательные лекарственные реакции и лекарственные взаимодействия. Этот набор различен в разных странах. Улучшение лекарственной терапии в более широком смысле включает в себя, но не ограничивается следующим: участие в разработке лекарств, анализ использования лекарств (как анализ современных традиций, так и поиск путей их улучшения), обучение и предоставление информации о лекарственной терапии, работа в терапевтических лекарственных комиссиях от локальных (больничный формуляр) до региональных, национальных и международных организаций и другие проблемы, возникающие в ходе практической деятельности клинического фармаколога (см. ниже).

ЦЕЛЬ

Эта Примерная программа спланирована таким образом, чтобы дать возможность целеустремленному клиническому фармакологу получить знания и навыки, необходимые для осуществления профессиональной деятельности эффективно и с удовлетворением. Она намеренно сформулирована пространно, чтобы дать возможность использовать её в максимальном количестве разных стран.

ТРЕБОВАНИЯ К ДОПУСКУ

Врачи обычно допускаются к программе обучения по клинической фармакологии после того, как они выполнили все требования, необходимые для получения сертификата практикующего врача в их географической области. Вдобавок часто они предварительно работают врачами 2–3 года под руководством в одной из специальностей, где лекарственная терапия представляет собой основной способ лечения.

Однако требования к допуску варьируют в зависимости от государственных нужд и договоренностей.

Мы понимаем, что представленная выше схема представляет собой идеал для обучения клинических фармакологов, но во многих частях развивающегося мира из практических соображений может быть необходимо уменьшить объем обучения, направленный на формирование профессионалов здравоохранения, обладающих актуальными знаниями клинической фармакологии. Другие требования к допуску в форме подготовительного/ориентировочного обучения для управленцев в здравоохранении или врачей определяются в соответствии с местными условиями.

ДРУГИЕ ИНТЕРЕСЫ

Врач, начинающий обучение после первичного медицинского сертификата или лицензии, может захотеть получить дополнительное образование по специальности. Этот процесс можно сочетать с обучением клинической фармакологии путём особой организации и договорённостей руководителей обеих программ или по ходу курса обучения клинической фармакологии.

Обзор учебного плана

Официальная программа обучения клинической фармакологии составляет 3 года, но может варьировать от 2 до 5 лет в зависимости от страны. Программа обучения подразумевает следующую деятельность:

1. Официальный инструктаж обучающихся по необходимости приобретения особого багажа знаний в клинической фармакологии, что часто подразумевает тесную связь с общей фармакологией.
2. Клинический опыт в лечении больных с проблемами в лекарственной терапии.
3. Исследовательский опыт, дающий более широкое представление о лекарственной терапии. В некоторых странах клиническая фармакология и терапия — дисциплина, сопряженная с интенсивной научной работой, подразумевающая написание в итоге научной работы (диссертации).

1. Официальный инструктаж должен содержать:

- обзор всей области фармакологии, включая темы, обсуждаемые в студенческом курсе фармакологии, но на соответствующем, более высоком уровне. Часто для обучающихся бывает полезно провести некоторое время на кафедре

общей фармакологии и получить опыт работы в соответствующей лаборатории, включая работу с лабораторными животными.

- Фармакологические темы, имеющие особую значимость для дисциплины, представлены ниже:
 - i. Критическая оценка эффектов лекарств, как желательных, так и нежелательных.
 - ii. Принципы методов исследования у человека, экспериментальные и наблюдательные, например методы клинических исследований.
 - iii. Добровольное информированное согласие и этические вопросы в исследованиях у человека.
 - iv. Работа с данными и биостатистика.
 - v. Всасывание, распределение, метаболизм и выведение лекарств у человека.
 - vi. Фармакогенетика.
 - vii. Дополнительные источники вариабельности в ответе на определенную дозу лекарства, такие как возраст, пол, беременность, болезни печени и почек, лекарственные взаимодействия и факторы окружающей среды.
 - viii. Измерение концентраций лекарств и технология мониторинга лекарственной терапии.
 - ix. Лекарственные интоксикации и отравления, намеренные и случайные.
 - x. Толерантность к лекарствам, зависимость и пристрастие.
 - xi. Фармаконадзор и фармакоэпидемиология (включая анализ использования лекарств)
 - xii. Фармакоэкономика.
 - xiii. Процесс создания лекарств, разработки и регуляторной деятельности.
 - xiv. Приверженность к лекарственной терапии.
 - xv. Информация о лекарствах.
 - xvi. Другие темы локального значения.

Отдельные темы должны изучаться на протяжении адекватного количества времени в рамках всей программы.

2. Клинический опыт лечения пациентов с проблемами в лекарственной терапии

Обучающийся должен получить значительный клинический опыт, консультируя пациентов с тяжелыми или сложными случаями проблем в лекарственной терапии, при этом уровень ответственности обучающегося должен возрастать по мере увеличения его знаний и навыков. В идеале в обучение должен быть включен опыт работы с пожилыми пациентами, детьми грудно-

го и более старшего возраста. Этот практический опыт может предоставляться целиком как часть программы или распределяться по всему курсу обучения.

3. Исследовательский опыт, дающий более широкое представление о лекарственной терапии

Обучающегося следует стимулировать к выделению в конце первого года обучения области лекарственной терапии, требующей получения больших знаний с целью улучшения будущей лекарственной терапии. Затем обучающийся должен спланировать научное исследование, написать протокол и получить необходимые разрешения этического комитета для выполнения работы. Эта работа должна выполняться под руководством, и результаты должны быть представлены таким образом, чтобы с ними могли познакомиться другие, предпочтительно они должны быть опубликованы в журнале или монографии. Обучающихся, проявивших способности в науке, следует поощрять к выполнению полноценной диссертационной работы на степень доктора наук (или эквивалент) в клинической фармакологии.

Такой опыт исследовательской работы широко обсуждался и должен быть теоретически применим в любых условиях. Важно, чтобы обучающийся приобрел осознание того, что приобретение новых знаний, направленных на улучшение лекарственной терапии для определенной группы пациентов, независимо от того, насколько мала эта группа пациентов или насколько мала географическая территория, на которой они проживают, является частью практической деятельности клинического фармаколога.

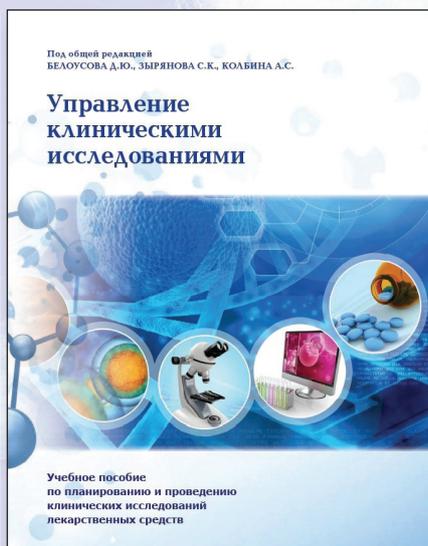
НЕОБХОДИМЫЕ РЕСУРСЫ

Программа обучения клинической фармакологии подразумевает наличие необходимых ресурсов. Это требует адекватного количества образованных, преданных делу педагогов, достаточного количества пациентов с широким спектром заболеваний для того, чтобы обучающийся смог получить необходимый практический опыт, наличия вспомогательных клинических служб, включая возможность измерения концентраций лекарств в жидкостях тела человека, и научно-исследовательского оборудования, чтобы обучающийся мог выполнить научную работу.

Программа обучения может осуществляться в одном учреждении со всеми необходимыми ресурсами или путём временного объединения ресурсов разных учреждений, участвующих в реализации программы обучения, при условии, что их ресурсы сопоставимы.

Более детально с программами обучения можно ознакомиться в литературе [101–106].

УЧЕБНЫЕ ПОСОБИЯ



«УПРАВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИМИ ИССЛЕДОВАНИЯМИ»

описывает методологию эффективного управления проектом по изысканию, разработке и выводу на фармацевтический рынок лекарственных средств, начиная с этапа поиска перспективных химических соединений, проведения доклинических испытаний веществ-кандидатов, клинических исследований лекарств-кандидатов, фармаконадзора, управления данными, анализа полученных данных, составления окончательного отчёта об исследовании, получения регистрационного удостоверения, публикации результатов, заканчивая организацией пострегистрационных исследований безопасности, проведением неинтервенционных и фармакоэпидемиологических исследований, а также процесс обеспечения качества, проведения аудита и инспекций уполномоченных органов здравоохранения, создания стандартных операционных процедур, архивирования документов исследования. Изложенный материал основывается на современных регулирующих требованиях законодательства Российской Федерации и государств – членов Евразийского экономического союза.



«ФАРМАКОНАДЗОР»

описывает методологию фармаконадзора, организацию пострегистрационных исследований безопасности, фармакоэпидемиологических и неинтервенционных исследований, организацию системы фармаконадзора в фармацевтической компании, чрезвычайные ситуации в клинических исследованиях, особенности фармаконадзора у беременных и кормящих. Изложенный материал основывается на современных регулирующих требованиях законодательства Российской Федерации и государств – членов Евразийского экономического союза.



«ВКЛЮЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ОГРАНИЧИТЕЛЬНЫЕ ПЕРЕЧНИ: ПОШАГОВЫЙ АЛГОРИТМ»

– это невероятно полезный и компактный ресурс по подготовке Предложения на включение в ограничительные Перечни лекарственных препаратов. После прочтения этой книги процесс включения в Перечни сложится из разрозненных пазлов в единую картину. На страницах книги авторы профессионально, шаг за шагом, подробно и доходчиво объясняют методы сбора доказательной базы, рассказывают о методологии проведения сравнительной оценки эффективности и безопасности, клинико-экономических исследований и анализа влияния на бюджет, современных рекомендациях по подготовке Предложения на включение в ограничительные Перечни. Изложенный материал основывается на современных регулирующих требованиях законодательства Российской Федерации.

Приобрести книги можно по тел. +7 (910) 449-22-73 или e-mail: eva88@list.ru
ООО «Издательство ОКИ», <https://izdat-oki.ru>



Издательство ОКИ

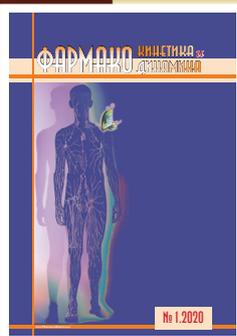
ООО «Издательство ОКИ» выпускает 4 периодических научных специализированных медико-фармацевтических журналов, предназначенных для врачей, провизоров, фармацевтов, специалистов НИИ, преподавателей и студентов медицинских и фармацевтических ВУЗов, организаторов здравоохранения, клинических исследователей, фармакологов, сотрудников фармацевтических компаний, служащих регулирующих органов, членов Комитетов по Этике.

Сайт издательства: www.izdat-oki.ru



Журнал «Качественная клиническая практика» публикует материалы по планированию и проведению клинических исследований лекарственных средств, фармакоэкономике, фармакоэпидемиологии, биомедицинской этике, фармаконадзору, которые используются в преподавательской работе во многих медицинских ВУЗах.

Сайт журнала: www.clinvest.ru



Журнал «Фармакокинетика и Фармакодинамика» освещает фундаментальные и прикладные аспекты доклинических и клинических исследований фармакокинетики, в частности терапевтического лекарственного мониторинга, фармакодинамического и биофармацевтического изучения препаратов, их взаимодействия, оценки их биодоступности и биоэквивалентности.

Сайт журнала: www.pharmacokinetica.ru



Журнал «Фармакогенетика и фармакогеномика» публикует оригинальные статьи о проведённых клинических, клинко-экспериментальных и фундаментальных научных работах, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам персонализированной медицины

Сайт журнала: www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru



Журнал «Антибиотики и химиотерапия» освещает проблемы поиска и получения новых антибиотиков, ферментов, биологически активных веществ, а также вопросы экспериментальной химиотерапии бактериальных и вирусных инфекций.

Сайт журнала: www.antibiotics-chemotherapy.ru

Тел.: +7 (910) 449-22-73;
e-mail: clinvest@mail.ru



Инновационные идеи для развития бизнеса, основанные на клинико-экономической ценности для системы здравоохранения

Маркет Аксес Солюшенс — это комплекс услуг по продвижению лекарственных средств, медицинских изделий и технологий

Миссия:

Выявляя и продвигая новые медицинские технологии, повышать качество оказания медицинской помощи и эффективность системы здравоохранения

Мы предоставляем решения

- Оценка технологий здравоохранения
 - Фармакоэкономика
 - Оценка рынка
 - Ценообразование

- Клинические исследования
 - Наблюдательные исследования
 - Исследования реальной клинической практики
 - Планирование, организация и проведение
 - Анализ и оценка

- Регистрация лекарственных препаратов в РФ и ЕАЭС
 - Экспертная оценка досье
 - Перевод, адаптация и подготовка досье
 - Регистрация под ключ

Мы всегда рады сотрудничеству
www.Market-Access-Solutions.ru

