

## КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ – ОДНА ИЗ СТРАТЕГИЙ ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В ОБЛАСТИ РАЦИОНАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Ландыш Ядгаровна Шайдуллина<sup>1\*</sup>, Лилия Евгеньевна Зиганшина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Министерство здравоохранения Республики Татарстан,

<sup>2</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет

### Реферат

В обзоре раскрывается история возникновения дисциплины «клиническая фармакология», начиная с 30-х годов XX века и до сегодняшних дней. Рассказано о создании Исследовательской группы по клинической фармакологии в 1969 г. Всемирной Организацией Здравоохранения. Прослежена связь развития клинической фармакологии и регуляции в области лекарственных средств с «талидомидовой трагедией» 60-х годов. Представлены основные развивающиеся разделы дисциплины «клиническая фармакология»: фармакоэпидемиология, фармакоэкономика, фармакогенетика, фармаконадзор и клинические исследования лекарственных средств. Описаны задачи и фазы клинических исследований, проблемы их проведения – глобальные и российские. Представлены перспективы развития клинической фармакологии с позиций доказательной медицины. Обзор раскрывает мультидисциплинарный характер клинической фармакологии, её связующую роль между фундаментальными и практическими клиническими дисциплинами и тесную связь с развитием системы здравоохранения. Освещены проблемы подготовки клинических фармакологов и их трудоустройства. Представлено настоящее клинической фармакологии в разных странах мира и Российской Федерации со ссылками на регламентирующие нормативные документы федерального значения. Описан потенциал клинической фармакологии как научной, обучающей и практикующей лечебной дисциплины, позволяющий системе здравоохранения надлежащим образом использовать лекарственные препараты с обеспечением эффективности, безопасности и доступности лекарств для населения. Приведены результаты собственных исследований авторов того, как внедрение службы клинической фармакологии в практику терапевтических отделений городских больниц г. Казани влияет на исходы ишемической болезни сердца. Подчёркнуты различные факторы, влияющие на итоговые результаты этих исследований. Обзор обосновывает целесообразность широкого использования потенциала клинической фармакологии на всех уровнях системы здравоохранения, особенно в процессе принятия ответственных управленческих решений.

**Ключевые слова:** клиническая фармакология, Всемирная Организация Здравоохранения, организация здравоохранения, эффективность, безопасность, доступность лекарственных средств, ишемическая болезнь сердца.

**CLINICAL PHARMACOLOGY – ONE OF THE WORLD HEALTH ORGANIZATION STRATEGIES IN PROMOTING RATIONAL USE OF MEDICINES** L.Y. Shaydullina<sup>1</sup>, L.E. Ziganshina<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia, <sup>2</sup>Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia. The review covers the history of Clinical Pharmacology discipline origin from the thirties of the twentieth century until now. Establishment of the research group on clinical pharmacology by the World Health Organization in 1969 is surveyed. The current status of clinical pharmacology in Russia is described with emphasis on potential impact of the discipline on health system in the rational use of medicines and access to medicines. The connection between clinical pharmacology development and pharmaceutical regulation and «thalidomide tragedy» of the sixties is traced. The main developing sections of the discipline of Clinical Pharmacology: pharmacoepidemiology, pharmacoeconomics, pharmacogenetics, pharmacovigilance and drug clinical trials are presented. The objectives and phases of clinical trials, the current problems of their conduction – global and Russian – are presented. Perspectives for the clinical pharmacology development using the evidence-based medicine approach are reviewed. Review reveals the multidisciplinary nature of clinical pharmacology, its bridging role between the fundamental and practical clinical disciplines, and a close connection with the development of healthcare system. Problems of clinical pharmacologists' training and employment are discussed. The review presents the current status and development of the discipline in different countries and in the Russian Federation with reference to the federal regulations and laws. The potential of clinical pharmacology as a research, teaching and practicing medical discipline allowing the healthcare system to ensure the rational use of medicines providing drug efficiency, safety and affordability for the population is described. The results of the own authors' research of the impact of clinical pharmacology services introduction in the practice of internal diseases departments of Kazan municipal hospitals on the outcome of coronary heart disease are presented with consideration of the various confounding factors. Review explains the need for wide use of clinical pharmacology potentials on all levels of healthcare system, particularly for administrative decision-making **Keywords:** clinical pharmacology, World Health Organization, healthcare management, drug efficiency, drug safety, drug affordability, coronary artery disease.

Одним из первых шагов Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в области рационального использования лекарственных средств (ЛС) во всём мире было создание в Женеве в 1969 г. Исследовательской группы по клинической фармакологии. Основными причинами её создания были названы «необходимость устранения нехватки клинических фармакологов, не-

обходимость разграничения сферы применения клинической фармакологии и необходимость научной координации клинических исследований, проводимых во всех частях мира с целью выявления влияния лекарственных средств на человека, а также на экономические и экологические факторы». Были определены задачи клинической фармакологии: «Улучшать здоровье больных путём повышения безопасности и эффективности использования лекарственных препаратов» [12].

Клиническая фармакология – медицинская наука, изучающая влияние ЛС на организм человека. По определению основоположника отечественной клинической фармакологии Б.Е. Вотчала: «клиническая фармакология – это не только новая дисциплина, призванная уточнить влияние ЛС, особенно новых, на больного человека, но и метод мышления врача, проводящего фармакотерапию, делающий его труд более эффективным и более интересным» (1965). В учебном пособии «Клиническая фармакология» (2011) под редакцией академика РАМН В.Г. Кукеса приведено следующее определение: «клиническая фармакология – совокупность методов (технологий), применение которых в клинической практике позволяет врачу максимально обеспечить для конкретного больного эффективность и безопасность ЛС» [7].

Основы клинической фармакологии как научной дисциплины стали закладываться в 30-х годах прошлого столетия с небольших клинических испытаний ЛС. Уже тогда было выяснено, что наряду с проявлением терапевтического эффекта (первое применение инсулина – Banting и Best, 1922 г.; применение ганглиоблокаторов при артериальной гипертензии – Paton и Zaimis, 1940 г.) использование ЛС нередко приводит к трагическим исходам (в США в 1937 г. 105 пациентов умерли от применения сульфаниламида, растворённого в диэтиленгликоле).

Решающим периодом стали 60-е годы, когда в Европе произошла «талидомидовая трагедия» и медицинская общественность осознала объём нерешённых проблем, связанных с исследованиями, регистрацией и дальнейшим использованием ЛС. Стало ясно, что необходима глобальная научная координация применения ЛС во всём мире с целью выявления последствий для человечества [19].

В 1970 г. ВОЗ выступила с широкой программой интеграции клинической фармакологии в практическое здравоохранение. С этого времени клиническая фармакология становится полноправной медицинской специальностью и учебной дисциплиной [12].

За годы самостоятельного развития в течение 40 лет клиническая фармакология достигла значительных успехов. Рост количества ЛС и клинических исследований привёл к появлению новых направлений: фармакогенетики, фармакоэпидемиологии, фармакоэкономики, клинических исследований, доказательной медицины, помимо основных разделов клинической фармакологии – фармакокинетики и фармакодинамики. Клиническая фармакология также изучает неблагоприятные побочные реакции ЛС (фармаконадзор); взаимодействие ЛС друг с другом, с пищей, алкоголем; особенности применения ЛС у пожилых, детей, беременных [4]. Фармакогенетика изучает влияние генетических особенностей человека на развитие фармакологических эффектов, а следовательно, на эффективность и безопасность ЛС [4]. Фармакоэпидемиология изу-

чает терапевтические и побочные эффекты ЛС, возникающие у большого количества людей, в целях обеспечения рационального и экономически эффективного использования препаратов [17].

Фармакоэкономика анализирует затраты на лекарственную терапию и последствия для системы здравоохранения (или для общества) в сопоставлении с альтернативными вмешательствами. Фармакоэкономика помогает определить, на что должны расходоваться ресурсы здравоохранения [17]. Существует четыре основных вида фармакоэкономического анализа: (1) анализ «минимизации затрат» – сравнение стоимости исследуемых методов лечения с целью определения наименее дорогого; (2) анализ «затраты (стоимость) – эффективность» – сравнение стоимости и результатов использования сравниваемых ЛС; (3) анализ «затраты – выгода» – сравнение стоимости исследуемой лекарственной терапии, которая складывается из затрат на лечение, и преимуществ, которые несёт исследуемое лечение; (4) анализ «затраты – полезность» – при оценке результатов используют показатели качества жизни [7].

Выявление неблагоприятных (нежелательных) побочных реакций (фармаконадзор) подразумевает мониторинг безопасности ЛС, например с помощью спонтанных сообщений о побочных эффектах, исследований «случай-контроль» и когортных исследований [8].

Раздел клинической фармакологии «клинические исследования лекарственных средств» – исторически первый раздел, положивший начало дисциплине «клиническая фармакология». Мировая фармацевтическая промышленность интенсивно работает над исследованиями и разработками новых ЛС. С начала 90-х годов в России непрерывно растёт количество международных многоцентровых клинических исследований новых ЛС. К сожалению, в последнее время сложилась порочная практика проведения исследований фармацевтическими компаниями без участия врачей-клинических фармакологов или с привлечением в их качестве врачей-исполнителей других клинических специальностей. Этот парадокс развития мировой клинической фармакологии наряду с проблемой этичности клинических исследований, проводимых зарубежными фармацевтическими компаниями на территории Восточной Европы, включая нашу страну, Индии, Китая и стран Африки, требует неотложного решения. При этом врачи, оказывающие медицинскую помощь, и пациенты должны быть защищены государством от последствий неэтичных клинических исследований. Традиционно клинические испытания нового ЛС проходят в нескольких фазах. I фазу клинических исследований проводят на здоровых добровольцах, в основном оценивают переносимость и безопасность ЛС, фармакокинетические и фармакодинамические показатели. Во II фазе участвуют испытуемые с таким заболеванием, для которого разрабатывается ЛС. Основная задача II фазы – определение оптимальной дозы

лекарства-кандидата. В III фазе клинических исследований ЛС испытание проводят на больших группах пациентов, оно проходит в многочисленных научно-исследовательских центрах различных стран. Данные, полученные в результате III фазы клинических испытаний, используют для подготовки документации и получения одобрения регулирующих инстанций. Клинические испытания IV фазы проходят после получения одобрения регулируемыми органами ЛС. Их часто называют постмаркетинговыми исследованиями. В IV фазе испытаний возможна переоценка безопасности и эффективности ЛС в соответствии с новыми данными.

Отдельные исследования редко дают точные ответы на определённые клинические вопросы [16]. В мире насчитывают более 15 млн медицинских статей, и их количество непрерывно растёт. Только 10–15% материалов, выходящих сегодня из печати, в дальнейшем представляет научную ценность [2]. С целью обобщения результатов всех качественных клинических исследований в 1972 г. британский эпидемиолог Арчи Кокрейн предложил составить центральный международный регистр клинических испытаний. С этого времени Кокрейнская библиотека (Кокрейнский регистр контролируемых испытаний) служит основной «базой данных» точной медицинской информации. В Кокрейнскую библиотеку опубликованные статьи вводятся участниками Кокрейнского сотрудничества (Cochrane Collaboration) – международной сети, состоящей из добровольцев (врачей и представителей не медицинских специальностей). Они по строгим методологическим критериям, используя все имеющиеся достоверные сведения, классифицируют каждую статью и готовят систематический обзор по определённой теме [13]. Таким образом, систематические обзоры Кокрейнского сотрудничества обобщают результаты качественных клинических исследований на основе строгих критериев поиска и отбора, «усредняют» результаты, полученные в разных работах, и дают возможность на основе достоверных данных получить информацию об эффективности и безопасности практического применения ЛС. При этом в последнее время Кокрейнское сотрудничество уделяет большое внимание проблеме конфликта интересов, обязывая авторов в обязательном порядке указывать источники финансирования разработки не только самих Кокрейнских обзоров, но и отдельных исследований, вошедших в их состав.

Данные об эффективности ЛС при тех или иных заболеваниях обозначают уровнями доказательности: А, В, С, D, где А соответствует самому высокому уровню (данные систематических обзоров), а D – самому низкому уровню (отдельные клинические наблюдения, мнения экспертов) [5]. Библиотека Cochrane обновляется ежеквартально, распространяется на CD, существует бесплатный доступ через Интернет к некоторой части базы данных (<http://www.cochrane.org>).

Один из основных вопросов клинической фармакологии – определение её роли. По изложению профессора Colin Dollery, «клиническая фармакология сочетает изучение фармакодинамики, фармакокинетики, метаболизма и взаимодействия ЛС; моделирование и оценку клинических испытаний ЛС; изучение новых и старых ЛС; отбор препаратов для использования на местном и национальном уровнях; составление клинических руководств по использованию ЛС; мониторинг безопасности ЛС, а также служит «дружеской рукой» для врачей других специальностей» [10]. Программа профессиональной подготовки специалиста в области клинической фармакологии основана на изучении патогенеза заболеваний и фармакологии ЛС. Подготовка продолжается на протяжении нескольких лет и требует усилий многих квалифицированных наставников [18].

В последние десятилетия национальные системы здравоохранения, особенно в развивающихся странах, сталкиваются с задачей регулирования новых (в том числе биотехнологических) ЛС и в значительной степени зависят от совета фармацевтических компаний и фармацевтов. Последние работают в условиях рынка, программа их профессиональной подготовки недостаточна для оценки эффективности, безопасности и целесообразности применения ЛС. Клинические фармакологи же полностью подготовлены в медицинском и научном плане, владеют независимой информацией о последних клинических исследованиях ЛС, являются сторонниками доказательной медицины, имеют профессиональную связь с другими специалистами клинической медицины и могут регулировать вопросы использования ЛС на разных уровнях системы здравоохранения [11].

В мировой практике клинические фармакологи представлены на разных уровнях системы здравоохранения. Клинические фармакологи – активные члены Комитета экспертов ВОЗ по отбору и использованию ЛС, который каждые 2 года пересматривает Перечень основных ЛС, впервые составленный группой экспертов ВОЗ в 1977 г. Первый Перечень основных ЛС содержал 186 ЛС, последний (16-й пересмотр Перечня основных ЛС ВОЗ) был утверждён в марте 2009 г., он включает 349 наименований ЛС [3].

Концепция Перечня основных ЛС – одна из самых значимых концепций, разработанных в истории ВОЗ [20]. Национальные списки ЛС на основе Перечня основных ЛС ВОЗ имеют 156 стран из 193 государств-членов ВОЗ [3].

#### **Состояние клинической фармакологии в зарубежных странах**

*Великобритания.* Наиболее успешно клиническая фармакология как научная и практикующая специальность развивалась в Великобритании. Согласно Переписи врачей Великобритании, в 2009 г. в системе здравоохранения работали 50 клинических фармакологов,

из них 35 профессоров клинической фармакологии в 25 медицинских центрах. (Статистические данные ВОЗ на 2009 г.: в Великобритании на 10 000 населения приходится 23 врача, в России — 43 врача на 10 000 населения [14]).

*США.* Большинство клинических фармакологов работают в сфере научных исследований, а в практическом здравоохранении широко представлены клинические фармацевты [15].

*Австралия.* В системе здравоохранения Австралии существует независимая правительственная комиссия National Prescribing Service по рациональному использованию ЛС, где ключевую роль играет служба клинической фармакологии [21].

Однако с 90-х годов прошлого столетия существует тенденция к сокращению количества клинических фармакологов во всём мире. Большинство индустриально развитых стран, подчёркивая значительный вклад клинической фармакологии в здравоохранение, предпринимают шаги по поддержке этой специальности, обучению и профессиональной подготовке клинических фармакологов.

#### **Клиническая фармакология в России**

В нашей стране в 1970 г. в Первом московском медицинском институте им. И.М. Сеченова была организована лаборатория клинической фармакологии. В дальнейшем были созданы кафедры и курсы клинической фармакологии в ведущих медицинских вузах России, в том числе в 1985 г. в Казанском государственном институте усовершенствования врачей (Казанский ГИДУВ). Высшая аттестационная комиссия СССР в 1982 г. утвердила научную специальность 14.00.42 «клиническая фармакология», впоследствии объединив её со специальностью 14.00.25 «фармакология» (ныне 14.03.06). В 1997 г. на основе накопленного отечественного опыта и опыта ряда зарубежных стран в практическое здравоохранение была введена специальность «врач-клинический фармаколог» (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 5.05.1997 №131).

В медицинских учреждениях РФ врачи-клинические фармакологи стали практиковать уже в конце 90-х годов прошлого столетия. На кафедре клинической фармакологии и фармакотерапии Казанской государственной медицинской академии с 1998 г. были организованы сертификационные циклы и курсы по профессиональной переподготовке клинических фармакологов. В Воронежской государственной академии за период 1998–2005 гг. на курсе клинической фармакологии проведено 13 циклов переподготовки, на которых прошли обучение 113 клинических фармакологов [1]. За период 1999–2002 гг. на кафедре клинической фармакологии Алтайского государственного медицинского университета было проведено 4 цикла первичной специализации и подготовлены 82 врача-клинических фармаколога [6]. В 2009 г. в медицинских учреждениях Республики Татарстан работали 35 врачей-кли-

нических фармакологов.

Врач-клинический фармаколог — специалист с высшим медицинским образованием по специальности «лечебное дело» или «педиатрия», прошедший последипломную подготовку (интернатуру, ординатуру) или дополнительную подготовку (повышение квалификации, специализацию) по клинической фармакологии, имеющий теоретические знания и практические навыки в соответствии с требованиями квалификационной характеристики. В приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации №131 от 5.05.1997 г. рекомендовано установление штатной численности по новой специальности для стационаров — 1 должность на 150 коек, для поликлиник — 1 должность на 500 посещений в смену. В медицинских учреждениях деятельность клинического фармаколога организована в соответствии с приказом Минздрава РФ от 22.10.2003 г. №494 «О совершенствовании деятельности врачей-клинических фармакологов». В Положении об организации деятельности врача-клинического фармаколога выделены основные направления его работы: консультативная, экспертная, организационная, аналитическая деятельность, организация в стационаре информирования по выбору ЛС, поддержание формулярной системы ЛС в лечебном учреждении. Каждое направление включает комплекс задач, решение которых направлено на обеспечение эффективной и безопасной лекарственной помощи.

В настоящее время действует «Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю “Клиническая фармакология”», утверждённый приказом Минздравсоцразвития РФ от 22.11.2010 г. №1022н. Деятельность службы клинической фармакологии лечебного учреждения направлена на рациональное использование ЛС. Механизмы осуществления требований нормативных документов, регламентирующих рациональное использование ЛС в стационарных условиях, требуют совершенствования и развития в условиях врачебной практики.

Нами было изучено использование ЛС у пациентов с ишемической болезнью сердца в терапевтических отделениях городских больниц г. Казани в 2003–2008 гг. в зависимости от функционирования службы клинической фармакологии в больнице. Результаты исследования показали, что в терапевтическом отделении, где действует служба клинической фармакологии, врачебные назначения (по дозе и частоте назначения  $\beta$ -адреноблокаторов больным стенокардией напряжения) отличались от врачебных назначений терапевтического отделения без действующей службы клинической фармакологии. В исходах заболеваний у данных групп больных достоверных различий не выявлено [9], что может быть обусловлено многофакторностью заболевания, лечения и исходов, с одной стороны, и малым размером когорты наблюдения — с другой. Необходимо проведение аналогичных исследований на разных уровнях медицинской служ-

бы и при разных заболеваниях с включением в наблюдение достаточного количества пациентов и по возможности контролем всех факторов, способных повлиять на результаты.

Таким образом, клиническая фармакология обладает значительным потенциалом, позволяющим системе здравоохранения надлежащим образом использовать ЛС, обеспечивая при этом эффективность, безопасность и доступность ЛС для населения. Для достижения этой цели обучение врачей основам клинической фармакологии должно быть распространено на все уровни системы практического здравоохранения, начиная с первичного врачебного звена до управленческого уровня.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Батищева Г.А. Служба клинической фармакологии в лечебном учреждении. Учебное пособие. — Ростов на Дону: Феникс, 2007. — 160 с.
2. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 240 с.
3. Зиганишина Л.Е., Хазиахметова В.Н., Абакумова Т.Р., Александрова Э.Г. Ограничительные списки лекарственных средств, действующих на территории Республики Татарстан // Здравоохранение. — 2012. — №2. — С. 68-75.
4. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 304 с.
5. Петров Р.В., Зиганишина Л.Е. Справочник-путеводитель практикующего врача. Лекарственные средства. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 800 с.
6. Сидоренкова Н.Б., Манукян А.В., Берестов С.А. и др. Организация служб клинической фармакологии в Алтайском крае. — Барнаул: Аз-Бука, 2002. — 94 с.
7. Сычѳв Д.А., Долженкова Л.С., Прозорова В.К. Клиническая фармакология. Общие вопросы клинической фармакологии. Практикум. Учебное пособие / Под ред. В.Г. Кукеса. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 224 с.
8. Юргель Н.В., Кукес В.Г. Профилактика неблагоприятных побочных реакций: врачебная тактика рационального выбора и применения лекарственных

средств. Руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 448 с.

9. Шайдуллина Л.Я., Зиганишина Л.Е., Низамов И.Г. Оценка использования лекарственных средств в терапевтических отделениях на основании фармакоэпидемиологических исследований // Зам. глав. врача. — 2010. — Т. 6, №49. — С. 56-67.
10. Aronson J.K. Clinical pharmacology: past, present, and future // J. Clin. Pharmacol. — 2006. — Vol. 61, N 6. — P. 647-649.
11. Anthony J.S. Unfinished business: clinical pharmacology and world health // Intern. J. of Risk & Saf. in Med. — 2005. — Vol. 17. — P. 65-71.
12. Clinical pharmacology. Scope, organization, training. Report of a WHO Study Group. — Geneva, World Health Organization, 1970. — WHO Technical Report Series, N 446. — [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_446.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_446.pdf) (дата обращения: 15.09.2012).
13. Cook D.J., Mulrow C.D., Haynes R.B. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions // Ann. Intern. Med. — 1997. — Vol. 126. — P. 376-380.
14. Census of Consultant Physicians in the UK. — <http://www.rcpe.ac.uk/publications/census-08/census.pdf> (дата обращения: 18.08.2012).
15. Goldstein D.J., Honig P.K., Spielberg S. The need for clinical pharmacology is greater than ever // Clin. Pharmacol. Ther. — 2008. — Vol. 83. — P. 213-217.
16. Davidoff F. Evidence-based medicine: why all the fuss? // Ann. Intern. Med. — 1995. — Vol. 122. — P. 727.
17. WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology. Introduction to drug utilization research. — WHO, 2003. — P. 48.
18. Lathers C.M. Lessons learned from the past: a guide for the future of clinical pharmacology in the 21st century // J. Clin. Pharmacol. — 2000. — Vol. 40. — P. 946-966.
19. McBride W.G. Teratogenic action of thalidomide // Lancet. — 1978. — Vol. 1. — P. 1362.
20. WHO Expert Committee. The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee. — [http://www.who.int/topics/essential\\_medicines/ru/](http://www.who.int/topics/essential_medicines/ru/) (дата обращения: 19.08.2012).
21. Weekes L.M., Mackson J.M., Fitzgerald M., Phillips S.R. National Prescribing Service: creating an implementation arm for national medicines policy // Br. J. Clin. Pharmacol. — 2005. — Vol. 59. — P. 112-116.