

УЧЕБНИК

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Под редакцией
академика РАН В.Г. Кукеса,
профессора А.К. Стародубцева,
профессора Е.В. Ших

4-е издание, переработанное и дополненное

Министерство науки и высшего образования РФ

Рекомендовано Координационным советом по области образования
«Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебника
для использования в образовательных учреждениях, реализующих
основные профессиональные образовательные программы высшего
образования по направлению подготовки специалитета
по специальности 060301.65 «Фармация» по дисциплине
«Клиническая фармакология (фармакотерапия)»

Регистрационный номер рецензии 880 от 19 сентября 2019 года



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Участники издания	10
Список сокращений и условных обозначений	12
Введение	16
ЧАСТЬ I. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ.	19
Глава 1. Предмет и задачи клинической фармакологии.	
Общие принципы фармакотерапии	21
1.1. Клиническая фармакология	21
1.2. Этапы развития клинической фармакологии в России	22
1.3. Понятия болезни, синдрома и диагноза	23
1.4. Фармакотерапия.	26
Глава 2. Роль клинической фармакологии в регулировании рынка лекарственных средств	27
2.1. Современный рынок лекарственных средств	27
2.2. Формулярная система	28
2.3. Доказательная медицина	30
2.4. Фармакоэкономика	31
2.5. Фармакоэпидемиология	34
Глава 3. Клинические исследования лекарственных средств	38
3.1. Стандарты в области клинических исследований	39
3.2. Планирование и проведение клинических исследований	42
3.3. Фазы клинического исследования лекарственных средств	44
3.4. Этические аспекты клинических исследований.	47
Глава 4. Клиническая фармакокинетика	49
4.1. Основные фармакокинетические параметры	49
4.2. Контроль концентрации лекарственных средств в клинической практике	56
4.3. Факторы, влияющие на всасывание, распределение и выведение лекарственных средств.	57
4.4. Пути введения лекарственных средств.	60
4.5. Распределение лекарственных средств в организме	63
4.6. Метаболизм лекарственных средств.	64
4.7. Выведение лекарственных средств из организма	83
Глава 5. Клиническая фармакодинамика	86
5.1. Основные понятия клинической фармакодинамики	86
5.2. Взаимосвязь клинической фармакокинетики и фармакодинамики	92
Глава 6. Побочное действие	97
Глава 7. Взаимодействие лекарственных средств	100
7.1. Виды взаимодействия лекарственных средств	100
7.2. Фармакокинетическое взаимодействие лекарственных средств.	101

7.3. Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных средств	107
7.4. Взаимодействие лекарственных средств с пищей, алкоголем и фитопрепаратами	108
7.5. Факторы, влияющие на взаимодействие лекарственных средств. . . .	113
Глава 8. Принципы фармакотерапии у беременных, детей и пожилых. . . .	115
8.1. Особенности фармакотерапии у беременных	115
8.2. Особенности фармакокинетики лекарственных средств у беременных	117
8.3. Особенности фармакотерапии в период грудного вскармливания	119
8.4. Особенности фармакотерапии у новорожденных и детей	122
8.5. Особенности фармакотерапии у людей пожилого возраста	125
Глава 9. Клиническая фармакогенетика	129
9.1. Генетические факторы, влияющие на фармакокинетику лекарственных средств	130
9.2. Генетические факторы, влияющие на фармакодинамику лекарственных средств	132
9.3. Значение фармакогенетического тестирования для персонализации фармакотерапии	132
 ЧАСТЬ II. ФАРМАКОТЕРАПИЯ И ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ.	 135
Глава 10. Артериальная гипертензия	137
10.1. Синдром артериальной гипертензии	137
10.2. Клиническая фармакология ингибиторов ангиотензин- превращающего фермента	149
10.3. Клиническая фармакология блокаторов рецепторов ангиотензина II	157
10.4. Клиническая фармакология β -адреноблокаторов.	161
10.5. Клиническая фармакология блокаторов медленных кальциевых каналов	173
10.6. Клиническая фармакология α -адреноблокаторов	180
10.7. Применение диуретиков для лечения артериальной гипертензии . . .	181
10.8. Клиническая фармакология гипотензивных средств центрального действия	183
10.9. Клиническая фармакология вазодилататоров	184
10.10. Клиническая фармакология ингибитора ренина.	185
10.11. Клиническая фармакология симпатолитиков	186
10.12. Принципы фармакотерапии гипертонического криза	187
10.13. Рефрактерная и злокачественная артериальная гипертензия	189
10.14. Артериальная гипертензия у людей пожилого возраста	190
10.15. Артериальная гипертензия у беременных	191
10.16. Артериальная гипертензия у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом	192

Глава 11. Ишемическая болезнь сердца	195
11.1. Ишемическая болезнь	195
11.2. Клиническая фармакология нитратов	217
11.3. Клиническая фармакология ингибиторов If-каналов	223
11.4. Применение β -адреноблокаторов при лечении ишемической болезни сердца	224
11.5. Применение блокаторов медленных кальциевых каналов при лечении ишемической болезни сердца	224
11.6. Применение антитромботических и антикоагулянтных препаратов при лечении ишемической болезни сердца	225
11.7. Другие препараты, применяемые при ишемической болезни сердца	225
11.8. Внезапная сердечная смерть	227
Глава 12. Гиперлипотеидемии	229
12.1. Этиология и патогенез гиперлипотеидемий	229
12.2. Клиническая фармакология статинов	233
12.3. Клиническая фармакология фибратов	236
12.4. Клиническая фармакология производных никотиновой кислоты	238
12.5. Клиническая фармакология ингибиторов всасывания холестерина в кишечнике	239
12.6. Клиническая фармакология ω -3-полиненасыщенных жирных кислот	239
12.7. Клиническая фармакология секвестрантов желчных кислот	240
12.8. Комбинированная гиполлипидемическая терапия	240
Глава 13. Нарушения сердечного ритма	242
13.1. Электрические свойства клеток сердца	242
13.2. Механизмы развития аритмий	244
13.3. Классификация и механизмы действия антиаритмических препаратов	250
13.4. Механизмы действия антиаритмических препаратов при различных типах аритмий	252
13.5. Клиническая фармакология антиаритмических препаратов	260
13.6. Клиническая фармакология препаратов разных групп, обладающих антиаритмической активностью	269
13.7. Фармакотерапия нарушений проводимости и брадиаритмий	276
Глава 14. Хроническая сердечная недостаточность	278
14.1. Общие представления о хронической сердечной недостаточности и ее лечении	278
14.2. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении хронической сердечной недостаточности	284
14.3. Сердечные гликозиды в лечении хронической сердечной недостаточности	286
14.4. β -Адреноблокаторы в лечении хронической сердечной недостаточности	287

14.5. Диуретики в лечении сердечной недостаточности	289
14.6. Блокаторы рецепторов ангиотензина II при хронической сердечной недостаточности.	293
14.7. Ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы	293
Глава 15. Болезни почек и клиническая фармакология диуретиков	295
15.1. Симптомы поражения почек	295
15.2. Острая почечная недостаточность	298
15.3. Хроническая почечная недостаточность.	300
15.4. Острый гломерулонефрит	301
15.5. Мочекаменная болезнь	302
15.6. Пиелонефрит	304
15.7. Назначение препаратов у пациентов с нарушением функции почек	305
15.8. Клиническая фармакология диуретиков	312
Глава 16. Метаболический синдром.	322
16.1. Определение метаболического синдрома.	322
16.2. Диагноз и методы обследования.	323
16.3. Клинико-фармакологический подход к лечению метаболического синдрома	324
16.4. Препараты, применяемые для коррекции гипергликемии при метаболическом синдроме.	326
16.5. Препараты, применяемые для коррекции нарушения толерантности к глюкозе при метаболическом синдроме	328
16.6. Гиполипидемическая терапия у пациентов с метаболическим синдромом	329
Глава 17. Сахароснижающие (гипогликемические) лекарственные средства	332
17.1. Клинико-фармакологические подходы к фармакотерапии гипогликемическими средствами	332
17.2. Биопрепараты	358
Глава 18. Гормоны щитовидной железы, их аналоги и антагонисты (включая анти тиреоидные средства)	374
18.1. Лекарственные средства, применяемые для профилактики заболеваний щитовидной железы в состоянии эутиреоза	375
18.2. Лекарственные средства, применяемые для лечения синдрома гипотиреоза	381
18.3. Лекарственные средства, применяемые для лечения синдрома гипертиреоза (тиреотоксикоза)	391
Глава 19. Аллергические заболевания	401
19.1. Реакция гиперчувствительности	401
19.2. Клиническая фармакология блокаторов H_1 -рецепторов.	407
19.3. Применение топических глюкокортикоидов в фармакотерапии аллергического ринита.	413
19.4. Клиническая фармакология деконгестантов	414

19.5. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов	415
19.6. Клиническая фармакология стабилизаторов мембран тучных клеток	415
Глава 20. Заболевания легких и бронхов	417
20.1. Бронхиальная астма	417
20.2. Хроническая обструктивная болезнь легких	423
20.3. Клиническая фармакология β_2 -агонистов	427
20.4. Клиническая фармакология м-холиноблокаторов	432
20.5. Клиническая фармакология метилксантинов	436
20.6. Клиническая фармакология ингаляционных глюкокортикоидов	438
20.7. Клиническая фармакология антилейкотриеновых препаратов	442
20.8. Иммунобиологическая терапия тяжелой бронхиальной астмы	443
20.9. Особенности ингаляционной терапии бронхообструктивного синдрома	443
Глава 21. Болезни пищевода и желудка	445
21.1. Факторы агрессии и защиты слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки	445
21.2. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	448
21.3. Функциональная диспепсия	450
21.4. Гастрит	451
21.5. Язвенная болезнь	452
21.6. Клиническая фармакология антацидов	457
21.7. Клиническая фармакология m_1 -холиноблокаторов	458
21.8. Клиническая фармакология блокаторов H_2 -рецепторов	459
21.9. Клиническая фармакология ингибиторов протонной помпы	461
21.10. Клиническая фармакология гастропротективных лекарственных средств	463
21.11. Клиническая фармакология альгинатов	465
21.12. Клиническая фармакология противорвотных и прокинетических лекарственных средств	466
Глава 22. Болезни печени и желчевыводящих путей поджелудочной железы	472
22.1. Хронический гепатит	472
22.2. Цирроз печени	476
22.3. Алкогольная болезнь печени	479
22.4. Хронический холецистит	481
22.5. Клиническая фармакология гепатопротекторов	482
22.6. Препараты для симптоматической терапии при циррозе печени	485
22.7. Клиническая фармакология желчегонных средств	485
22.8. Хронический панкреатит	486
22.9. Основные принципы назначения пищеварительных ферментов	489

Глава 23. Болезни кишечника	492
23.1. Функциональные заболевания кишечника	492
23.2. Клиническая фармакология миотропных спазмолитиков	494
23.3. Клиническая фармакология слабительных средств	497
23.4. Клиническая фармакология препаратов для лечения диареи	501
Глава 24. Заболевания соединительной ткани	503
24.1. Ревматоидный артрит	503
24.2. Ювенильный ревматоидный артрит	505
24.3. Системная красная волчанка	506
24.4. Клинико-фармакологические подходы к лечению диффузных заболеваний соединительной ткани	508
24.5. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств	513
24.6. Клиническая фармакология глюкокортикоидов	523
24.7. Клиническая фармакология препаратов для базисной терапии ревматоидного артрита	535
24.8. Клиническая фармакология цитостатиков и препаратов иммуносупрессивного действия	537
24.9. Клиническая фармакология препаратов моноклональных антител	540
Глава 25. Анемии	543
25.1. Анемии	544
25.2. Клиническая фармакология препаратов железа	548
25.3. Клиническая фармакология препаратов витамина В ₁₂ и фолиевой кислоты	550
Глава 26. Нарушения в системе гемостаза.	552
26.1. Система гемостаза	552
26.2. Тромбофилии	553
26.3. Клиническая фармакология дезагрегантов (антиагреганты)	559
26.4. Клиническая фармакология антикоагулянтов прямого действия	562
26.5. Клиническая фармакология антикоагулянтов непрямого действия	565
26.6. Клиническая фармакология тромболитических средств	567
26.7. Геморрагический синдром	568
Глава 27. Фармакотерапия болевого синдрома и наркоз	572
27.1. Принципы фармакотерапии болевого синдрома	572
27.2. Клиническая фармакология наркотических анальгетиков	573
27.3. Клиническая фармакология ненаркотических анальгетиков	587
27.4. Клиническая фармакология средств для наркоза	591
27.5. Клиническая фармакология миорелаксантов	600
27.6. Клиническая фармакология средств для местной анестезии	603
Глава 28. Клиническая фармакология психотропных средств	607
28.1. Основы фармакотерапии психотропными средствами	607
28.2. Особенности клинической фармакологии психотропных средств	611

28.3. Психолептические средства	617
28.4. Психоналептики	670
Глава 29. Клиническая фармакология частых коморбидных психоневрологических синдромов	705
29.1. Головная боль, цефалгический синдром	705
29.2. Когнитивные расстройства, синдром энцефалопатии	714
29.3. Злокачественный нейролептический синдром	719
29.4. Судорожный синдром	722
29.5. Синдром паркинсонизма	727
Глава 30. Фармакотерапия бактериальных инфекций	733
30.1. Виды инфекций и симптомы инфекционного процесса	733
30.2. Клиническая фармакология пенициллинов	737
30.3. Клиническая фармакология цефалоспоринов	745
30.4. Клиническая фармакология азтреонама	750
30.5. Клиническая фармакология карбапенемов	751
30.6. Клиническая фармакология аминогликозидов	753
30.7. Клиническая фармакология гликопептидов	758
30.8. Клиническая фармакология макролидов	760
30.9. Клиническая фармакология линкозамидов	763
30.10. Клиническая фармакология тетрациклинов	765
30.11. Клиническая фармакология хлорамфеникола	767
30.12. Клиническая фармакология хинолонов и фторхинолонов	769
30.13. Клиническая фармакология нитроимидазолов	772
30.14. Клиническая фармакология ко-тримоксазола	774
30.15. Клиническая фармакология противотуберкулезных препаратов	776
Глава 31. Фармакотерапия вирусных инфекций	782
31.1. Острая респираторная вирусная инфекция и грипп	783
31.2. Герпетическая инфекция	788
31.3. Цитомегаловирусная инфекция	795
31.4. Вирусный гепатит	798
31.5. Вирус иммунодефицита человека	815
Глава 32. Фармакотерапия грибковых инфекций	822
32.1. Кандидоз	822
32.2. Дерматофитии	823
32.3. Разноцветный (отрубевидный) лишай	824
32.4. Клиническая фармакология противогрибковых препаратов	824
Глава 33. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при остеопорозе	831
Глава 34. Заместительная гормональная терапия	850
Приложения	865
Список литературы	871
Предметный указатель	873

УЧАСТНИКИ ИЗДАНИЯ

Главные редакторы

Кукес Владимир Григорьевич — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, почетный заведующий кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета)

Стародубцев Алексей Константинович — доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета)

Ших Евгения Валерьевна — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета)

Коллектив авторов

Андреев Денис Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор

Аникин Георгий Станиславович — кандидат медицинских наук, доцент

Архипов Владимир Владимирович — доктор медицинских наук

Архипова Дария Евгеньевна — кандидат медицинских наук

Батищева Галина Александровна — доктор медицинских наук, профессор

Батурин Владимир Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор

Белякова Галина Александровна — кандидат медицинских наук, доцент

Бердникова Надежда Георгиевна — кандидат медицинских наук, доцент

Газданова Альбина Амыхановна — кандидат медицинских наук, доцент

Городецкая Галина Ивановна — научный сотрудник

Демченкова Елена Юрьевна — кандидат фармацевтических наук

Еременко Наталья Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент

Журавлева Марина Владимировна — доктор медицинских наук, профессор

Игонин Антон Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор

Климова Оксана Юрьевна — врач-эндокринолог, аспирант

Козлов Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор

Кондратенко Светлана Николаевна — доктор фармацевтических наук, профессор

Кукес Владимир Григорьевич — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Кукес Илья Владимирович — кандидат медицинских наук

Лазарева Наталья Борисовна — доктор медицинских наук, профессор

Максимов Максим Леонидович — доктор медицинских наук, профессор

- Марин Татьяна Виисентовна** — кандидат медицинских наук, доцент
- Маринин Валерий Федорович** — доктор медицинских наук, профессор
- Насырова Регина Фаритовна** — доктор медицинских наук
- Олефир Юрий Витальевич** — доктор медицинских наук
- Остроумова Ольга Дмитриевна** — доктор медицинских наук, профессор
- Павлова Людмила Ивановна** — кандидат медицинских наук, доцент
- Прозорова Валерия Константиновна** — кандидат медицинских наук, доцент
- Прокофьев Алексей Борисович** — профессор, доктор медицинских наук, профессор
- Псарева Нелли Александровна** — кандидат медицинских наук
- Раменская Галина Владиславовна** — доктор фармацевтических наук, профессор
- Романов Борис Константинович** — доктор медицинских наук
- Румянцев Александр Сергеевич** — кандидат медицинских наук, доцент
- Савельева Марина Ивановна** — доктор медицинских наук, профессор
- Свистунов Андрей Алексеевич** — доктор медицинских наук, профессор
- Сереброва Светлана Юрьевна** — доктор медицинских наук, профессор
- Сивков Андрей Сергеевич** — кандидат медицинских наук, доцент
- Смирнов Валерий Валерьевич** — кандидат фармацевтических наук, доцент
- Сокова Елена Андреевна** — кандидат медицинских наук, доцент
- Стародубцев Алексей Константинович** — доктор медицинских наук, профессор
- Сулейманов Салават Шейхович** — доктор медицинских наук, профессор
- Сычев Дмитрий Алексеевич** — член-корреспондент РАН, профессор РАН, доктор медицинских наук
- Хохлов Александр Леонидович** — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор
- Чернов Юрий Николаевич** — доктор медицинских наук, профессор
- Чилова Раиса Алексеевна** — доктор медицинских наук, профессор
- Шестаков Павел Анатольевич** — кандидат медицинских наук, доцент
- Ших Евгения Валерьевна** — доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ

Трудно представить современное общество без огромного арсенала разнообразных лекарственных средств. Благодаря появлению новых препаратов и вакцин в XX в. удалось значительно увеличить среднюю продолжительность жизни, начать оказывать помощь больным с ранее неизлечимыми заболеваниями, остановить распространение смертоносных эпидемий и улучшить качество жизни миллионов пациентов с хроническими заболеваниями. Сегодня от уровня фармакологической индустрии напрямую зависят благосостояние государства, здоровье нации и доверие, которое общество испытывает к медицине в целом.

Исторически (в XVII–XIX вв.) новые лекарственные средства чаще всего создавали практикующие врачи (дигоксин, эфедрин, хинин). На долю фармацевтов приходилась техническая работа, память о которой сохранилась в тексте рецептурного бланка: «*Recipe, Da, Signa*» (возьми, дай, обозначь). Однако в 1940-х годах ситуация радикально изменилась. Появление пенициллина стимулировало развитие фармацевтических предприятий, появилась фармацевтическая индустрия, которая во многом изменила отношения между врачами-клиницистами, фармацевтами и больными.

В настоящее время разработка новых лекарственных препаратов стала сложным и многоступенчатым процессом, в котором участвуют десятки специалистов — химики, биологи, фармацевты, врачи, психологи, экономисты. Внедрение нового лекарственного средства невозможно без проведения доклинических и клинических исследований, на которые приходится значительная часть расходов по разработке и внедрению нового препарата. Следовательно, провизор должен хорошо разбираться в вопросах клинических исследований, уметь правильно оценивать потенциальную пользу и риск применения нового препарата.

На протяжении последних лет увеличился объем безрецептурных продаж лекарственных средств. Примерно 30–40% населения регулярно принимают различные препараты (10% — три и более одновременно) без назначения врача. Таким образом, в глазах современного общества лекарственные средства приобретают свойства товара, но при этом большинство потребителей не могут правильно выбрать препарат или осознать возможный риск, связанный с его приемом. В данной ситуации особое значение приобретает грамотное фармацевтическое консультирование пациентов, которое требует от провизоров знания основных клинических симптомов распространенных заболеваний и правил выбора лекарственных средств. При этом провизор должен оценить риски неблагоприятных или опасных для больного сочетаний нескольких препаратов.

Как участник рынка лекарственных средств, провизор должен уметь поддерживать диалог с представителями регуляторных органов системы здравоохранения, профессиональными медицинскими сообществами, практикующими врачами и больными. Эти аспекты деятельности специалиста невозможны без информации о наиболее часто встречающихся заболеваниях, их основных симптомах и правилах подбора лекарственных средств.

В нашей стране существует богатый опыт преподавания клинической фармакологии в медицинских и фармацевтических вузах. На практике преподавание клинической фармакологии позволяет перекинуть мост между фундаментальными научными дисциплинами и практическим использованием лекарственных средств у конкретного больного. Это единственная клиническая дисциплина, позволяющая студенту, изучающему фармацию, взглянуть на накопленный теоретический багаж в перспективе «врач — больной». Учебник по клинической фармакологии для студентов фармацевтических факультетов наряду с клинико-фармакологической оценкой групп лекарственных препаратов и отдельных лекарственных средств, содержит информацию об основных симптомах и клиническом течении заболеваний, а также об основных принципах фармакотерапии. В контент учебника включен клинический материал касающийся заболеваний с высокой распространенностью, социальной значимостью и/или представляющих сложности для фармацевтического консультирования посетителей аптек. Этиология и патогенез данных заболеваний изложены в объеме, необходимом для понимания принципов лечения и выбора лекарственных средств.

Имеющиеся в учебнике сведения по клиническим проявлениям заболеваний, изложены схематично. Значительное место уделено критериям постановки диагноза, что дает возможность сформировать представление об использовании клинических, лабораторных, инструментальных методов для объективной оценки состояния пациента и логическом пути при постановке диагноза.

Каждую из глав, посвященных частной клинической фармакологии, предваряют клинические сведения, за которыми следуют данные о группах используемых лекарственных препаратов.

Помимо традиционных разделов: фармакодинамика, фармакокинетика и взаимодействие лекарственных средств, в учебник включены разделы по фармакогенетике, фармакоэкономике, фармакоэпидемиологии, доказательной медицине, вопросам регулирования фармацевтического рынка, проблемам клинических испытаний и регистрации новых лекарственных средств.

Авторы выражают надежду, что данный учебник будет интересен не только студентам, обучающимся по специальности фармация, но и провизорам, приступившим к профессиональной деятельности. Будем чрезвычайно признательны читателям за замечания и пожелания.

*Академик РАН, профессор В. Г. Кукес,
профессор А. К. Стародубцев, профессор В. В. Ших,
Первый Московский государственный медицинский
университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет)*

ЧАСТЬ I

**ОБЩИЕ ВОПРОСЫ
КЛИНИЧЕСКОЙ
ФАРМАКОЛОГИИ**

Глава 1

ПРЕДМЕТ И ЗАДАЧИ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ

1.1. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)¹, *клиническая фармакология* — наука, занимающаяся изучением лекарственных средств (ЛС) в применении к человеку. Ее цель — оптимизация лекарственного лечения, обеспечение его максимальной эффективности и безопасности.

Клиническая фармакология появилась в начале 1930-х годов. В это время практикующие врачи стали испытывать недостаток информации о ЛС, полученных методами классической фармакологии. Появилась необходимость в сведениях о действии препаратов непосредственно в клинической практике, при различных заболеваниях и состояниях, влияющих на эффективность лечения, а также в сочетании с другими ЛС. Предоставить подобные сведения классическая фармакология не могла, так как фармакологи традиционно изучали действие ЛС главным образом на подопытных животных и лабораторных моделях различной патологии.

В 30–40-х годах прошлого века был выявлен целый ряд новых факторов, существенно влияющих на эффективность лечения. Оказалось, что при назначении препарата в одной и той же дозе концентрация активного вещества в крови у разных больных существенно различается. Следовательно, различна и индивидуальная реакция на лечение.

Оказалось, что степень всасывания препарата в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) зависит от функционального состояния больного, предшествующего приема пищи, кислотности желудочного сока. У многих пациентов была выявлена разная скорость метаболизма препаратов. Наконец, стало ясно, что сила эффекта препарата зависит от особенностей заболевания и количества функционально активных рецепторов.

Так появились три основных направления клинической фармакологии.

1. Клиническая фармакодинамика изучает воздействие ЛС на организм человека, а также взаимодействие различных ЛС в организме при их одновременном назначении. Фармакодинамика исследует также влияние возраста и различных заболеваний на действие ЛС.

¹ Технический доклад ВОЗ, 1971. № 446. С. 8.

2. Клиническая фармакокинетика рассматривает всасывание, распределение, метаболизм и экскрецию ЛС (реакцию организма больного на введение ЛС).
3. Терапевтическая оценка заключается в определении терапевтической ценности ЛС и способа его оптимального применения.

В последние годы этот список дополнили несколькими новыми пунктами.

- ▶ Молекулярная фармакокинетика изучает внутриклеточное распределение ЛС и их взаимодействие с клеточной стенкой и субклеточными структурами.
- ▶ Фармакогенетика исследует роль генетических факторов в формировании ответа организма человека на введение ЛС.
- ▶ Фармакоэкономика оценивает результаты использования и стоимость фармацевтической продукции для принятия решения о последующем практическом применении ЛС и определения политики ценообразования.
- ▶ Фармакоэпидемиология рассматривает применение ЛС и их эффекты на уровне популяций или больших групп людей для обеспечения рационального назначения наиболее эффективных и безопасных ЛС.

Совокупность этих направлений и составляет в настоящее время клиническую фармакологию. После того как традиционные фармакодинамика и фармакокинетика были дополнены принципиально новыми направлениями научных исследований, появилась возможность существенно расширить представления фармацевтов о ЛС и решить целый ряд практических задач. Клиническая фармакология выполняет функцию научной базы для проведения клинических исследований новых ЛС и экспертизы уже существующих препаратов. Специалисты в области клинической фармакологии участвуют в разработке новых схем и способов применения препаратов, экспертной оценке качества фармакотерапии, работают в качестве сотрудников и экспертов в государственных структурах, регулирующих обращение ЛС. В настоящее время клиническая фармакология имеет возможность изучать не только клинические, но и экономические, и даже социальные результаты использования лекарственных препаратов. В итоге полученные данные используют при создании рекомендаций и руководств, опираясь на которые практические врачи проводят выбор ЛС.

1.2. ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ В РОССИИ

Необходимость развития клинической фармакологии как науки и использование ее достижений в практической работе врачей-клиницистов существуют давно. В России первые курсы по этой специальности были организованы Б.Е. Вотчалом еще в 1959 г., а в 1971 г. издано рекомендательное письмо ВОЗ о повсеместном введении клинической фармакологии как самостоятельной дисциплины.

7 января 1972 г. — впервые в нашей стране в Московском медицинском институте им. И.М. Сеченова был создан отдел клинической фармакологии.

Он сыграл значимую роль в подготовке первых в нашей стране специалистов по клинической фармакологии, возглавивших затем кафедры в ряде медицинских вузов страны. На базе отдела проводили первые в нашей стране фармакокинетические исследования. В 1979 г. там был организован экспериментальный курс клинической фармакологии, на котором разработана программа и методология преподавания клинической фармакологии в вузах.

В 1982 г. при поддержке академика К.М. Лакина клиническая фармакология была выделена в качестве самостоятельной и обязательной дисциплины для медицинских вузов страны. Это способствовало преобразованию отдела клинической фармакологии в кафедру клинической фармакологии, которой со дня ее создания руководит академик В.Г. Кукес.

В настоящее время кафедры клинической фармакологии существуют во всех медицинских вузах страны, их возглавляют опытные специалисты и организаторы науки. Отечественная клиническая фармакология осваивает новые направления работы: формулярную систему, фармакогеномику, фармакоэкономику, фармакоэпидемиологию, методы преодоления резистентности к антибактериальным препаратам. Изучение биотрансформации ЛС, нежелательных лекарственных реакций (НЛР) и их профилактики также происходит на новом уровне.

1.3. ПОНЯТИЯ БОЛЕЗНИ, СИНДРОМА И ДИАГНОЗА

В медицинской науке под *болезнью* понимают нарушение нормальной жизнедеятельности организма, обусловленное функциональными и/или морфологическими¹ изменениями. Большинство заболеваний развиваются в результате совокупного действия многих факторов. К таким факторам следует отнести:

- генетические (наследственность);
- механические (травмы);
- физические (неблагоприятные температурные воздействия, радиация, электрический ток);
- химические (токсичные вещества);
- биологические (бактерии, вирусы);
- социальные (бытовые условия, питание);
- психогенные.

Под воздействием повреждающих факторов в клетках и тканях организма происходит ряд функциональных и морфологических изменений:

- дистрофия (от греч. *dys* — нарушение и *trophe* — питаю) — патологический процесс, в основе которого лежит нарушение тканевого (клеточного) метаболизма;
- мутации и другие повреждения генетической информации;
- некроз (от греч. *nekros* — мертвый) — гибель клеток и тканей в живом организме.

В тканях, богатых белками, но содержащих мало жидкости, формируется коагуляционный (сухой) некроз. Коликвационный (влажный) некроз

¹ Морфология — строение, форма клетки, органа, системы органов.

сопровождается образованием кист, наполненных жидкостью (инфаркт головного мозга). Выделяют несколько видов некроза:

- гангрена — некроз тканей, соприкасающихся с внешней средой (гангрена конечностей, легкого);
- пролежни — некроз поверхностных участков тела (кожа, мягкие ткани);
- инфаркт — сосудистый (ишемический) некроз, развивающийся при ишемии крайней выраженности [инфаркт миокарда (ИМ), головного мозга, легкого, кишечника].

При благоприятном исходе некроза вокруг омертвевших тканей развивается ограничивающее их воспаление, затем эти ткани заменяются соединительнотканью рубцами.

Воздействие неблагоприятных внешних факторов и инфекций, кроме того, может привести к образованию опухолей.

Большое значение в патогенезе заболеваний человека имеют нарушения кровообращения:

- ишемия — недостаточный приток крови к тканям и органам. Наиболее частые причины ишемии — тромбоз¹, эмболия² и спазм³ сосудов, а также сдавление артерии извне (например, опухолью) и перераспределение крови (шок⁴, коллапс⁵) анемия⁶;
- кровотечение (геморрагия) — выход крови за пределы кровеносного русла;
- плазморрагия — выход плазмы из кровеносного русла.

Универсальная реакция организма на любой повреждающий фактор — *воспаление*. Эта реакция направлена на устранение агента, вызвавшего повреждение, и на восстановление поврежденной ткани. Независимо от вида воспаления проходит несколько фаз:

- альтерацию — повреждение; выброс клетками медиаторов воспаления;
- экссудацию — реакцию микроциркуляторного русла, которая заключается в увеличении проницаемости сосудов для плазмы и форменных

¹ Тромбоз (от греч. *thrombosis* — свертывание) — прижизненное свертывание крови в просвете сосуда или в полостях сердца, нарушающее ее нормальное движение.

² Эмболия (от греч. *emballein* — бросать внутрь) — циркуляция частиц, в норме не содержащихся в крови, и закупорка ими сосудов. Чаще всего причиной эмболии становится отрыв тромба от стенки сосуда и его дальнейшее перемещение с током крови. Внутривенное введение масляных растворов ЛС или попадание в сосуды воздуха также может вызывать эмболию.

³ Спазм — сокращение мышечной оболочки сосуда или полого органа (кишечник, мочеточники).

⁴ Шок (от франц. *choc*) — нарушение микроциркуляции под воздействием сверхсильного раздражителя. Выделяют кардиогенный шок (при тяжелых инфарктах миокарда), септический шок при инфекционных заболеваниях и т.д. Признаки шока — нарушение деятельности ЦНС (возбуждение или потеря сознания), снижение АД и нарушение кровообращения в жизненно важных органах.

⁵ Коллапс — внезапно наступившая сосудистая недостаточность, проявляющаяся снижением тонуса крупных сосудов и артериальной гипотонией.

⁶ Анемия — заболевание со снижением количества эритроцитов и/или гемоглобина в единице объема крови, приводящее к нарушению транспорта кислорода в организме.

элементов крови и миграции иммунокомпетентных клеток в зону повреждения;

- пролиферацию (размножение) клеток и отложение фиброзных волокон, направленную на восстановление нормальной структуры и функций поврежденного участка.

Еще один важный патологический процесс в организме человека — появление новообразований (*опухолей*). Сущность этого процесса заключается в бесконтрольном размножении клеток опухоли, разрушающих соседние ткани, сдавливающие их, мигрирующие по кровеносным и лимфатическим сосудам с образованием *метастазов*. Метастазирование и экспансивный рост, как правило, свойственны злокачественным опухолям.

Наиболее точное представление о патологическом процессе можно получить при морфологическом исследовании органов и тканей. Однако на практике этот подход не всегда оправдан, так как связан с травматичным и потенциально опасным взятием материала. Тем не менее морфологическую диагностику широко применяют в отношении больных с подозрением на злокачественные опухоли, а также для уточнения причин почечной или печеночной недостаточности, — когда цена врачебной ошибки особенно велика.

В большинстве случаев представление врача о патологическом процессе у больного складывается на основании симптомов заболевания и данных дополнительных исследований.

Симптом (от греч. *symptome*) — признак какой-либо болезни. Различают симптомы субъективные, основанные на описании больными своих ощущений, и объективные, полученные при проведении исследований. Сравнительно большую ценность имеют специфичные (встречающиеся только при определенных заболеваниях), а также симптомы, поддающиеся количественной оценке. Например, значение артериального давления (АД) дает лучшее представление об артериальной гипертензии (АГ), чем субъективные жалобы больного на слабость и головную боль.

Закономерное сочетание симптомов, обусловленное единым патогенезом, носит название **синдрома** (от греч. *syndrome*). Синдром иногда рассматривают как самостоятельное заболевание (например, синдром Рейно, синдром Меньера) или как стадию или форму каких-либо заболеваний (например, нефротический синдром при заболеваниях почек или синдром портальной гипертензии при циррозе печени).

Выделяют следующие этапы установления диагноза:

- расспрос больного — выявление жалоб, истории развития болезни (*anamnesis morbi*) и сведений о жизни больного (*anamnesis vitae*);
- осмотр больного, пальпация¹, перкуссия², аускультация³;
- проведение дополнительных (лабораторных или инструментальных) исследований.

¹ Пальпация — ощупывание, позволяющее выявить болезненность или патологические образования.

² Перкуссия — постукивание больного для выявления патологического уплотнения внутренних органов.

³ Аускультация — выслушивание звуковых феноменов при помощи стетофонендоскопа.

Краткое врачебное заключение о сущности заболевания и состоянии больного, выраженное в медицинских терминах и полученное в ходе обследования больного, носит название «*диагноз*» (от греч. *diagnosis* — распознавание). Диагноз может быть *нозологическим* (выражает конкретное заболевание) или *синдромальным*. Выделяют также предварительный диагноз и диагноз *ex juvantibus*, установленный по результатам пробного лечения.

1.4. ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Фармакотерапия — интегральное понятие, обозначающее совокупность методов лечения, основанных на применении ЛС. Эффективная фармакотерапия опирается, с одной стороны, на точное представление о диагнозе и знание патогенетических основ заболевания, а с другой — на данные клинической фармакологии (фармакокинетики и фармакодинамики ЛС). Выделяют несколько видов фармакотерапии.

- ▶ Этиотропная — медикаментозное лечение, направленное на коррекцию или устранение причины заболевания (назначение антибиотиков при инфекционных заболеваниях).
- ▶ Патогенетическая — воздействие на механизм развития болезни [применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) при АГ].
- ▶ Симптоматическая — используется тогда, когда не удается воздействовать на причину или патогенез заболевания (например, назначение наркотических анальгетиков пациентам со злокачественными новообразованиями или жаропонижающих больным гриппом).
- ▶ Заместительная фармакотерапия при недостаточности естественных биологически активных веществ [назначение препаратов инсулина больным сахарным диабетом (СД) или пищеварительных ферментов пациентам с недостаточностью внешнесекреторной функции поджелудочной железы]. Не устраняя причины заболевания, заместительная фармакотерапия длительно обеспечивает нормальную жизнедеятельность организма.
- ▶ Профилактическая [вакцины, сыворотки, назначение ацетилсалициловой кислоты больным ишемической болезнью сердца (ИБС)].

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

- Предмет, основные разделы и задачи клинической фармакологии.
- Этапы развития клинической фармакологии в России.
- Понятия болезни, синдрома и диагноза. Факторы риска развития заболеваний.
- Понятие симптома и синдрома. Виды фармакотерапии.
- Фармакотерапия: определение, цели, виды, примеры. Принципы оценки эффективности и безопасности ЛС.
- Этапы проведения фармакотерапии, примеры. Роль провизора.

Глава 2

РОЛЬ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ В РЕГУЛИРОВАНИИ РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

2.1. СОВРЕМЕННЫЙ РЫНОК ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Появление в начале прошлого века первых синтетических лекарственных средств (ЛС) способствовало развитию промышленного фармацевтического производства. В настоящее время производство ЛС — одна из ведущих отраслей экономики, приносящая значительную прибыль. На фармацевтическом рынке работают десятки трансконтинентальных компаний, объединивших исследования в области фундаментальной науки, прикладные исследования, разработку и исследования новых ЛС, их производство и продвижение на рынок.

С другой стороны, фармацевтический рынок нуждается в контроле со стороны государственных органов. Во-первых, известны случаи, когда новые препараты, безопасность которых была недостаточно изучена, приносили существенный вред обществу, в том числе приводя к десяткам летальных исходов. Наиболее крупной гуманитарной катастрофой, связанной с ЛС, было рождение в 1960-х годах порядка 10 тыс. детей с серьезными аномалиями развития конечностей у женщин, которые во время беременности принимали препарат талидомид⁹. Во-вторых, прибыли, связанные с продажей ЛС, обычно создавали недобросовестную конкуренцию и появление на рынке малоэффективных или опасных для здоровья препаратов.

Государственное регулирование рынка ЛС предусматривает получение официального одобрения (государственной регистрации) каждого нового препарата — как оригинального, так и воспроизведенного. Решение об одобрении препарата принимают на основании анализа результатов доклинических (на лабораторных животных) и клинических (у пациентов) исследований эффективности и безопасности нового ЛС, а также полной фармацевтической экспертизы препарата. Доклинические исследования включают в себя определение общей токсичности, репродуктивной токсичности, тератогенности, аллергенности, иммунотоксичности, фармакокинетики, фармакодинамики, мутагенности, канцерогенности. Проводятся доклинические исследования на животных, чтобы минимизировать вероятность неблагоприятных реакций при испытании на людях. Именно доклинические исследования дают возможность определить показания к применению препаратов, противопоказания

и побочные эффекты, чтобы в дальнейшем определиться с объемом клинических испытаний и самой возможностью их проведения.

Для воспроизведенных препаратов необходимы исследования биологической эквивалентности нового ЛС и оригинального, прошедшего полный цикл доклинических и клинических исследований. Государственные регуляторные органы также утверждают инструкцию по применению ЛС, тем самым гарантируя достоверность и обоснованность сведений, которые содержатся в инструкции. Клинические фармакологи принимают активное участие в процессе одобрения новых ЛС, выступая в качестве экспертов.

После того как новое ЛС было одобрено, собирают дополнительные сведения о его безопасности (3-я стадия клинических испытаний, а также служба фармаконадзора) и проводят дополнительные исследования (4-я стадия клинических испытаний). Все это позволяет дополнить информацию об эффективности и безопасности нового препарата, точнее определить область его клинического применения, оценить преимущества и недостатки. Подробнее о клинических исследованиях написано в главе 3.

С учетом огромного количества ЛС врачи нуждаются в точных и взвешенных рекомендациях по их применению. Эти цели обеспечивает формулярная система (см. раздел 2.2), в создании которой принимают активное участие специалисты по клинической фармакологии. Кроме того, в последние годы все большее доверие медицинской общественности заслуживает концепция доказательной медицины (см. раздел 2.3) — использование ЛС с лучшими результатами, полученными в ходе клинических исследований для выбора лечения конкретного пациента.

Наконец, такие методы клинической фармакологии, как фармакоэкономика и фармакоэпидемиология, помогают определить экономические параметры лечения (см. раздел 2.4) и изучить реальную ситуацию с назначением тех или иных ЛС в клинической практике (см. раздел 2.5).

2.2. ФОРМУЛЯРНАЯ СИСТЕМА

Несмотря на то что в нашей стране доступно примерно 20 000 ЛС, в повседневной практике врач-терапевт обычно ограничивается назначением 25–50 препаратов (максимально — 400). На выбор ЛС влияет ряд субъективных факторов: опыт и привычки врача, наличие или отсутствие достоверной информации, реклама фармацевтических компаний, мнение старших коллег, доступность и стоимость ЛС, а также предпочтения пациента. В желании быть объективным врач сталкивается с рядом проблем, ведущая из которых — дефицит взвешенной, независимой и доступной информации.

Около 70% ЛС на рынке (в том числе новых и/или широко рекламируемых) не относятся к жизненно важным, имеют более эффективные аналоги или неблагоприятное соотношение стоимость/эффективность. Эти особенности не препятствуют государственной регистрации препарата, но делают его назначение нежелательным.

Качество информации о применении ЛС столь же важно, как и качество самого препарата. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) считает,

что государство должно нести полную ответственность за обеспечение всех категорий населения непредвзятой, объективной и доказательной информацией о ЛС. Необходимо рассматривать ЛС не только как фармацевтический продукт, но и как «лекарственный продукт плюс информация».

Формулярная система позволяет облегчить выбор ЛС. В ее основе лежит регулярная публикация доступных формулярных справочников, пользующихся поддержкой государства и/или авторитетных профессиональных сообществ. В Великобритании национальный формуляр издают общенациональная Британская медицинская ассоциация и Королевское фармацевтическое общество.

Идея лекарственного формуляра впервые возникла в английской военной медицине, а прообразом всех существующих изданий такого рода считают Военный национальный формуляр армии Великобритании, изданный в период Второй мировой войны для нужд комплектации ЛС военных госпиталей. С 1948 г. в Великобритании издают аналогичные труды, ориентированные уже на гражданские нужды. К 1989 г. национальные формуляры появились практически во всех развитых странах. В России национальный формуляр носит название «Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система)», и его переиздают 1 раз в год.

Однако издание формулярных справочников — только часть разветвленной доктрины здравоохранения, получившей название «формулярная система».

Формулярная система — это комплекс управленческих методик в здравоохранении, обеспечивающих применение рациональных методов снабжения и использования ЛС для обеспечения максимально высокого качества медицинской помощи и оптимального использования имеющихся ресурсов.

Цели формулярной системы:

- ▶ назначение врачами общей практики ЛС или методов лечения, оптимальных по эффективности, безопасности и приемлемых по цене;
- ▶ проведение взвешенной оценки потребности в ЛС в данном регионе или по стране в целом;
- ▶ стимулирование выпуска высококачественных ЛС;
- ▶ обеспечение страны только такими ЛС, которые можно включить в формулярный справочник.

Формулярная система в первую очередь ориентирована на врачей общей практики, которые осуществляют примерно 90% всех назначений ЛС. Использование формуляра позволяет такому специалисту ориентироваться в выборе препаратов для лечения наиболее распространенных заболеваний. Однако ряд вопросов, по которым не существует общепринятой точки зрения (например, лечение ряда опухолей, редких форм эпилепсии или нарушений сердечного ритма), остаются вне формуляра. В этом случае решение должны выносить узкие специалисты. Применение формуляра обеспечивает универсальный и достаточно высокий уровень помощи больным с распространенными заболеваниями независимо от того, где проводится лечение — в столичной клинике или сельской больнице.

Формуляр носит ограничительный характер и поощряет применение только тех ЛС, которые включены в него. Таким образом, из него исключены небезопасные и неэффективные ЛС, значительно сокращена номенклатура используемых препаратов, что обеспечивает повышение терапевтической эффективности, упрощение лекарственного обеспечения, а также защиту прав пациента.

В странах, где принята формулярная система, наряду с национальным формуляром существуют региональные формуляры и формуляры отдельных лечебных учреждений.

2.3. ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Предложенная в начале 1990-х годов концепция доказательной медицины (*evidence-based medicine*, дословно — медицина, основанная на доказательствах) подразумевает добросовестное, точное и осмысленное использование лучших результатов клинических исследований для выбора метода лечения конкретного больного. Подобный подход позволяет уменьшить частоту врачебных ошибок, облегчить процесс принятия решения для практических врачей, администрации лечебных учреждений и юристов, а также снизить расходы на здравоохранение.

Удобным механизмом, который позволяет специалисту оценить качество любого клинического исследования и достоверность полученных данных, стала предложенная в начале 1990-х годов рейтинговая система оценки клинических исследований. Для непосредственной оценки исследования используют понятие «уровень доказательности». Обычно выделяют от 3 до 7 уровней доказательности, при этом с возрастанием порядкового номера уровня (обозначается римскими цифрами) качество клинического исследования снижается, а результаты представляются менее достоверными или имеют только ориентировочное значение.

К I уровню в доказательной медицине относят хорошо разработанные, крупные, рандомизированные, двойные слепые, плацебоконтролируемые¹ исследования. К этому же уровню доказательности относят данные, полученные в ходе метаанализа² нескольких рандомизированных контролируемых исследований.

Небольшие рандомизированные и контролируемые исследования (если получить статистически корректные результаты не удалось из-за малого числа больных, включенных в исследование) относят ко II уровню доказательности,

¹ Наиболее строгая форма клинического исследования — рандомизированное двойное слепое исследование, в ходе которого исследуемый препарат и препарат контроля (или плацебо при плацебоконтролируемом исследовании) распределяются случайным образом, при этом ни больной, ни исследователь не знают, какое вещество получает больной.

² Математический метод, позволяющий объединять результаты нескольких сходных исследований, что повышает точность результатов и правомерность выводов.

а исследования «случай–контроль»¹ или когортные исследования² — ко II или III уровню. Данные, содержащиеся в отчетах экспертных групп или консенсусах специалистов, относят к III или IV уровню доказательности.

Концепцию доказательной медицины широко используют при выборе ЛС в конкретных клинических ситуациях. Современные руководства по клинической практике, предлагая те или иные рекомендации, снабжают их рейтингом доказательности. Существует также международная Кохрановская инициатива (Библиотека Кохрана), объединяющая и систематизирующая все накопленные в этой области материалы.

При выборе ЛС наряду с рекомендациями лекарственного формуляра используются международные или национальные руководства по клинической практике (*guideline*) — систематически разработанные документы, предназначенные для помощи практикующему врачу, юристу и пациенту в принятии решений в определенных клинических обстоятельствах. Однако исследования, проведенные в Великобритании, продемонстрировали, что врачи общей практики далеко не всегда склонны следовать национальным рекомендациям. Кроме того, создание четких систем рекомендаций вызывает критику со стороны специалистов, полагающих, что рекомендации ограничивают свободу клинического мышления. Однако использование подобных руководств стимулировало отказ от рутинных и недостаточно эффективных методов диагностики и лечения и в итоге повысило уровень медицинской помощи больным.

2.4. ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Фармакоэкономика — направление экономики здравоохранения, оценивающее результаты использования и стоимости фармацевтической продукции для принятия решения о последующем практическом применении препаратов и определении политики ценообразования.

Фармакоэкономика возникла на базе клинической фармакологии и сформировалась как самостоятельная дисциплина в последнюю четверть XX в. Главной предпосылкой появления фармакоэкономики стало увеличение общих затрат на здравоохранение, которые в развитых странах достигают десятков и сотен миллиардов долларов.

В настоящее время ни одно государство, даже с наиболее развитой экономической системой, не в состоянии полностью обеспечить все потребности национального здравоохранения. Следовательно, проведение фармакоэкономической оценки эффективности отдельных методов диагностики и лечения необходимо для принятия решения о финансировании перспективных программ и всей экономики здравоохранения в целом.

¹ В ходе исследования «случай–контроль» сравнивают группу пациентов с уже развившимся исходом (симптомом, заболеванием, нежелательным явлением) с контрольной группой, не имеющей данного исхода.

² Для когортного исследования отбирают группу (когорту) пациентов, использующую определенный вид лечения, которую прослеживают до развития определенного исхода.

Фармакоэкономический анализ включает в себя несколько этапов. На первом этапе определяют стоимость заболевания и связанные с лечением расходы. В экономике здравоохранения стоимость заболевания складывается из следующих составляющих.

- ▶ Прямая стоимость — расходы, непосредственно связанные с оказанием медицинской помощи (стоимость лекарственной терапии, стоимость пребывания пациента в стационаре и т.д.).
- ▶ Косвенная стоимость — расходы при утрате трудоспособности; затраты самого пациента, его родственников.
- ▶ Нематериальная стоимость — составляющая, которую трудно оценить в денежном выражении (боль, беспокойство, снижение интереса к окружающему миру и т.д.).

При проведении фармакоэкономического анализа необходимо учитывать все затраты, связанные с лечением. Фармакоэкономический анализ можно проводить с учетом интересов пациента, лечебного учреждения, организации, оплачивающей лечение, а также исходя из социальных интересов (перспектива фармакоэкономического анализа). Например, оказывается, что вакцинация от детских инфекций малоэффективна с точки зрения организаций, оплачивающих лечение, или стационаров, так как основная масса больных лечится дома и не требует стационарной помощи. Вместе с тем с социальной точки зрения применение вакцин у детей обеспечивает значительные преимущества в виде сокращения потери рабочих дней родителями и уменьшения других нематериальных расходов.

Источниками данных о потреблении медицинских ресурсов могут быть амбулаторные карты, истории болезни, индивидуальные регистрационные карты. Для регистрации затрат самого пациента разрабатывают специальные анкеты. Медицинские ресурсы в денежные единицы переводят на основании стоимости медицинского обслуживания. Источниками информации о стоимости могут быть оптовые цены на ЛС, тарифы отдельного лечебного учреждения или административной области.

Фармакоэкономическое исследование обязательно должно носить сравнительный характер, так как без сравнения с показателями стоимости/эффективности других ЛС или терапевтических методов нельзя сделать вывод о фармакоэкономической целесообразности применения исследуемого режима лечения.

Существуют четыре основных вида фармакоэкономического анализа.

1. Анализ «Минимизация стоимости» по сравнению с другими методами фармакоэкономического анализа можно считать самым простым. Для его проведения необходимо достоверное доказательство отсутствия различий в клинической эффективности и безопасности сравниваемых ЛС. В ходе этого анализа сравнивают стоимость исследуемых методов лечения для определения наименее дорогого. Примерами, когда проведение данного анализа обоснованно, можно считать сравнение препаратов-генериков с оригинальными или сравнение различных путей введения одного и того же ЛС. Во всех случаях для проведения анализа «Миними-

зация стоимости» необходимо доказать отсутствие различий в эффективности исследуемых препаратов. Следует отличать анализ «Минимизация стоимости» от анализа стоимости, при котором не сравнивают клинические результаты исследуемых вмешательств. Анализ стоимости имеет две разновидности: анализ «Стоимость заболевания» и анализ «Стоимость фармакотерапии». В первом случае определяют затраты, связанные с конкретным заболеванием, — стоимость медикаментозного лечения, госпитализации, диагностических исследований, диспансерного наблюдения. Анализ «Стоимость фармакотерапии» включает в себя только стоимость ЛС и его введения на курс лечения.

2. Анализ «Стоимость—эффективность» — метод экономического анализа, заключающийся в сравнении не только стоимости, но и результатов использования сравниваемых ЛС. Стоимость выражают в денежном эквиваленте, а результаты — в общепринятых в медицинской практике показателях (количество случаев клинической эффективности, продолжительность жизни). Например, необходимо сравнить два препарата: А и Б для лечения заболевания, где клиническим результатом будет количество случаев выздоровления. В группе лечения с применением препарата А клинический результат составляет X , а в группе Б — Y , стоимость — M и N соответственно. Для фармакоэкономического сравнения в каждой группе определяют коэффициент «стоимость—эффективность», который будет для препарата А — M/X , для препарата Б — N/Y . Коэффициент «стоимость—эффективность» показывает среднюю стоимость лечения при клинической эффективности. В случае если препарат А превосходит по стоимости и по эффективности препарат Б, определяют инкрементальный коэффициент «стоимость—эффективность». Он представляет собой отношение разницы стоимости препаратов А и Б к разнице в эффективности между препаратами А и Б — $M-N/X-Y$ и позволяет проанализировать возможность дополнительных финансовых вложений для достижения более высокой клинической эффективности. Заключение о том, что исследуемый метод лечения (А) более целесообразен по показателю «стоимость—эффективность» в сравнении с альтернативным режимом (Б), может означать одно из следующих: лечение А стоит меньше, чем Б, и превосходит Б по эффективности; лечение А стоит больше и превосходит по эффективности Б, причем высокая эффективность лечения А оправдывает разницу в стоимости; лечение А уступает в эффективности и меньше по стоимости, чем Б, где высокую стоимость лечения Б можно считать неоправданной с точки зрения эффективности.
3. Анализ «Стоимость—преимущество» предназначен для сравнения стоимости исследуемого метода лечения, которая складывается из затрат на препараты, и преимуществ метода. Оба показателя — стоимость и преимущество — выражают в денежном эквиваленте. Самым трудным методологическим этапом анализа «Стоимость—преимущество» считают перевод результатов применения исследуемых препаратов в денежный эквивалент.

4. Анализ «Стоимость—польза» часто рассматривают как разновидность анализа «Стоимость—эффективность». Принципиальное отличие одного от другого заключается в оценке клинических результатов. В анализе «Стоимость—польза» при оценке результатов используют показатели качества жизни, и результаты обычно выражают в количестве лет сохраненной качественной жизни.

В сравнении с другими методами фармакоэкономического анализа, анализ «Стоимость—польза» — наиболее сложный и дорогостоящий. Выделяют четыре ситуации, когда необходимо его проведение. Во-первых, когда динамику качества жизни считают важным показателем эффективности лечения [например, при ревматоидном артрите или бронхиальной астме (БА)]. Во-вторых, когда динамику качества жизни рассматривают как важный показатель результата лечения. Например, химиотерапия при онкологическом заболевании может увеличивать продолжительность жизни и одновременно снижать ее качество путем возникновения нежелательной лекарственной реакции (НЛР). В-третьих, когда программа оказывает влияние на заболеваемость и смертность. В частности, гормональная терапия в постменопаузальный период, с одной стороны, уменьшает симптомы климактерического периода, риск остеопороза и переломов, а с другой стороны, может увеличивать риск рака эндометрия. В-четвертых, когда программа имеет многосторонние результаты, например, направлена на расширение блока интенсивной терапии новорожденных или создание отделения для лечения больных артериальной гипертензией.

Фармакоэкономика каждой страны имеет свои особенности. Специфика заключается не в различной методологии проведения фармакоэкономических исследований, она обусловлена различиями в эпидемиологии заболеваний, стоимости ЛС, медицинских услуг, источников финансирования системы здравоохранения. Указанные выше факторы часто ограничивают экстраполяцию зарубежных фармакоэкономических данных и требуют проведения локальных фармакоэкономических исследований.

2.5. ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Фармакоэпидемиология — научная дисциплина, изучающая применение ЛС и их эффекты на уровне популяций или больших групп людей для обеспечения рационального применения наиболее эффективных и безопасных ЛС. Фармакоэпидемиология возникла в 60-х годах XX в. на стыке двух дисциплин: клинической фармакологии и эпидемиологии, позаимствовав у первой — цели, а у второй — методы исследования.

Интерес к фармакоэпидемиологическим методам исследования был связан с определенными ограничениями в технологии проведения рандомизированных клинических исследований по оценке эффективности и безопасности ЛС. В рандомизированных клинических исследованиях, как правило, не участвуют дети, беременные, пожилые, часто не учитывают влияние сопутствующих заболеваний, прием других ЛС. Рамки рандомизированных клинических исследований не позволяют выявлять редкие и поздние эффекты ЛС.

Задачи фармакоэпидемиологических исследований

Потребность в проведении фармакоэпидемиологических исследований, как правило, возникает после регистрации ЛС и связана с необходимостью определения соотношения польза/риск при применении ЛС в клинической практике. Основными задачами фармакоэпидемиологических исследований считаются следующие.

- ▶ Уточнение информации об эффективности ЛС, полученной в ходе рандомизированных клинических исследований.
- ▶ Выявление новых, ранее неизвестных эффектов ЛС (как благоприятных, так и нежелательных) и определение взаимосвязи этих эффектов с приемом ЛС.
- ▶ Оценка частоты/риска развития выявленных эффектов в популяции.
- ▶ Изучение существующих «моделей» использования ЛС как в медицинской практике, так и в обществе для разработки мероприятий по улучшению фармакотерапии.

Методы фармакоэпидемиологических исследований

Фармакоэпидемиологические исследования по дизайну, как правило, являются неэкспериментальными. По источнику получаемой информации они могут быть описательными и аналитическими, по отношению времени изучения явления к моменту его развития — проспективными, ретроспективными и одномоментными.

Описательные исследования

Описание случая — описание отдельного клинического случая. Например, сообщение о появлении у пациента тех или иных симптомов, чаще нежелательных, после приема ЛС. Из всех эпидемиологических методов этот считают наименее достоверным, так как он не позволяет установить причинно-следственную связь симптомов с приемом ЛС. Однако описание случая может быть источником научных гипотез и предпосылкой для проведения дальнейших фармакоэпидемиологических исследований. В частности, способность амантадина оказывать положительный эффект при болезни Паркинсона впервые была отмечена при описании клинического случая его применения для профилактики гриппа.

Исследование серии случаев — сообщение о группе сходных клинических случаев у пациентов, принимавших определенный препарат. Наличие серии одинаковых случаев повышает вероятность взаимосвязи изучаемого явления с приемом ЛС. Например, подозрения о способности талидомида[®] обуславливать возникновение пороков развития у плода возникли после получения серии сходных случаев о рождении детей с фокомелией у женщин, принимавших препарат во время беременности. В то же время отсутствие контрольной группы не позволяет подтвердить достоверность этой связи.

Аналитические исследования, в отличие от описательных, предусматривают наличие контрольной группы, что позволяет выявлять и количественно