

УЧЕБНОЕ
ПОСОБИЕ

А.С. Колбин

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ДЛЯ ПЕДИАТРОВ



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	7
Введение	10
Глава 1. Общие вопросы. Педиатрическая клиническая фармакология	12
1.1. Основные цели и задачи, стоящие перед мировым сообществом, в области здоровья детей и подростков	12
1.2. Современный вызов в педиатрии — широкое распространение лекарственных средств, «не предназначенных для приема у детей»	15
1.3. Клиническая фармакология как медицинская дисциплина. Педиатрическая клиническая фармакология	20
Контрольные вопросы	25
Глава 2. Основные принципы клинической фармакологии у детей	26
2.1. Основные особенности педиатрических подгрупп с точки зрения клинической фармакологии	26
2.2. Фармакокинетика лекарственных средств у детей	30
2.2.1. Абсорбция лекарственных средств	30
2.2.2. Распределение лекарственных средств	37
2.2.3. Связь с белками плазмы крови	39
2.2.4. Элиминация лекарственных средств	40
2.2.5. Метаболизм лекарственных средств	40
2.2.6. Экскреция лекарственных средств	44
2.2.7. Фармакокинетика лекарственных средств у детей с избыточной массой тела	48
2.3. Фармакодинамика лекарственных средств у детей	50
2.4. Выбор лекарственной формы в педиатрической практике	51
2.5. Дозирование лекарственных средств в педиатрии	53
2.5.1. Подходы к расчету дозы	53
2.5.2. Постконцептуальный возраст ребенка	57
2.6. Нежелательные явления и нежелательные лекарственные реакции	59
2.6.1. Общие вопросы, определение	59
2.6.2. Эпидемиология нежелательных реакций у детей	60
2.6.3. Классификация нежелательных реакций	62
2.6.4. Нежелательные (лекарственные) реакции у новорожденных	63
2.6.5. Механизмы развития нежелательных (лекарственных) реакций у детей	64
2.6.6. Нежелательные (лекарственные) реакции типа А	74
2.6.7. Нежелательные (лекарственные) реакции типа В	76

2.6.8. Иммуноопосредованная гиперчувствительность к лекарственным средствам	76
2.6.9. Псевдоаллергические реакции (неиммунная гиперчувствительность)	84
2.6.10. Фармаконадзор	85
2.6.11. Роль систем спонтанной отчетности	87
2.6.12. Активный мониторинг. Постмаркетинговые исследования и долгосрочное наблюдение	89
2.6.13. Пример эволюции нежелательных явлений фторхинолонов в педиатрии	91
2.7. Фармакогеномика в педиатрии. Персонализированная медицина	94
2.7.1. Персонализированная медицина	105
2.8. Оценка лекарственных взаимодействий в педиатрии	111
2.8.1. Подходы к оценке межлекарственных взаимодействий в педиатрии	113
Контрольные вопросы	116
Глава 3. Разработка и проведение исследований лекарственных средств у детей	118
3.1. Клинические исследования лекарственных средств в педиатрии и неонатологии	118
3.1.1. Общие вопросы	118
3.1.2. Микродозирование в педиатрии — поисковые клинические исследования	123
3.1.3. Первая педиатрическая доза	130
3.1.4. Проблемы этики участия детей в клинических исследованиях	131
3.1.5. Проблема приемлемости	132
3.1.6. Исходы, конечные и суррогатные точки	133
3.1.7. Дозирование и выполнимость	138
3.1.8. Клинические исследования в неонатологии	139
3.1.9. Неудачи в клинических испытаниях у детей	142
3.1.10. Разработка лекарственных средств для лечения редких заболеваний	145
3.1.11. Достижения и дальнейшие задачи	147
3.1.12. Фармакоэпидемиологические исследования. Сравнительная эффективность	152
3.2. Экстраполяция в педиатрии	154
3.2.1. Нормативно-правовая база по использованию экстраполяции в разработке лекарственных средств для детей	156
3.2.2. Ограничения и проблемы применения метода экстраполяции	159

3.2.3. Примеры использования и ограничения метода экстраполяции	162
3.3. Фармакометрия в педиатрии	170
3.3.1. Нормативная база	172
3.3.2. Инструменты фармакометрии	173
3.3.3. Фармакокинетический анализ (популяционное моделирование, аллометрическое масштабирование, физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование)	175
3.3.4. Моделирование и симуляция (modeling and simulation, M&S, моделирование экспозиции лекарства и ответной реакции, таргетной терапии и прогрессирования заболевания)	183
3.3.5. Применение фармакометрических подходов в клинической практике	185
3.4. Метаболомика	187
3.4.1. Идентификация метаболитов в исследованиях лекарственных средств	188
3.4.2. Метаболомика в персонализированной медицине	191
Контрольные вопросы	193
Глава 4. Доказательная медицина	195
4.1. Общие вопросы	195
4.2. Правила применения доказательной медицины в педиатрии	196
4.2.1. Формулирование задачи	197
4.2.2. Выявление наилучших доказательств для ответа на поставленные вопросы	200
4.2.3. Оценка информации на достоверность и полезность	203
4.2.4. Внедрение результатов оценки в клиническую практику и анализ результатов проделанной работы	209
4.3. Влияние регулирующих органов на доказательную медицину	210
Контрольные вопросы	211
Заключение	212
Список литературы	213
Термины и определения	233
Приложения	234
Приложение 1. Применимость лекарственных форм в педиатрии	234
Приложение 2. Взаимодействие лекарственных средств при биотрансформации	236
Приложение 3. Субстраты, ингибиторы и индукторы гликопротеина Р	244

Приложение 4. Список биопрепаратов в «Фиолетовой книге» Управления по контролю за продуктами и лекарствами США по состоянию на март 2018 г.: режимы дозирования, одобренные для использования в педиатрии	247
Приложение 5. Противомикробные средства лечения инфекционных заболеваний для новорожденных: их дозы (мг/кг или ЕД/кг) и частота введения	250
Приложение 6. Антибактериальные препараты для пациентов детского возраста по окончании периода новорожденности	255
Приложение 7. Показания к назначению внутривенных иммуноглобулинов	267
Приложение 8. Противогрибковые средства, пути введения, дозы	269
Приложение 9. Противовирусные (исключая ВИЧ) лекарственные препараты	276

Глава 1

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ. ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

1.1. ОСНОВНЫЕ ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ, СТОЯЩИЕ ПЕРЕД МИРОВЫМ СООБЩЕСТВОМ, В ОБЛАСТИ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

В 2015 г. Генеральной Ассамблеей Организации Объединенных Наций были приняты Цели устойчивого развития (Sustainable Development Goals). Они также известны как «Преобразование нашего мира: повестка дня в области устойчивого развития на период до 2030 г.» (Transforming our World: the 2030 Agenda for Sustainable Development). Одиннадцать из 18 Целей устойчивого развития (ЦУР) касаются здоровья детей и подростков [5]. Среди них — прекращение всех форм недоедания (ЦУР 2.2), снижение коэффициента материнской смертности до <70 на 100 тыс. живорождений (ЦУР 3.1), снижение неонатальной смертности и смертности детей в возрасте до 5 лет до <12 и 25 на 1000 живорождений соответственно (ЦУР 3.2), обеспечение всеобщего доступа к достижениям в области охраны репродуктивного здоровья (ЦУР 3.7) и множество целей, направленных на борьбу с конкретными причинами потери здоровья, такими как малярия, туберкулез, ВИЧ, неинфекционные заболевания, дорожно-транспортные происшествия, загрязнение воздуха и злоупотребление психоактивными веществами.

Во всем мире длительное время существовала потребность в количественном описании здоровья человека. Впервые такой показатель предложен в 1993 г., он был назван глобальным бременем болезней [6]. В 1998 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) создала рабочую группу GBD, которая представляет ежегодные отчеты, часть из которых с 2012 г. публикуют в журнале The Lancet. Еще раз необходимо

отметить, что GBD — многофакторный показатель, для его измерения используют следующие единицы: смертность, потерянные годы жизни (years of life lost — YLL), потерянные годы, связанные с инвалидностью (years lived with a disability — YLD), годы жизни с поправкой на инвалидность (disability-adjusted life years — DALYs), распространенность, заболеваемость, ожидаемая продолжительность жизни, ожидаемая продолжительность здоровой жизни (health adjusted life expect — HALE), коэффициент материнской смертности (maternal mortality ratio — MMR).

В исследовании GBD в области здоровья детей от 2017 г. была проведена оценка смертности и заболеваемости среди детей и подростков за период с 1990 по 2017 г. в 195 странах [6]. Результаты исследования показали, что смертность среди детей и подростков снизилась на 51,7% (с 13,77 млн в 1990 г. до 6,64 млн в 2017 г.). Самое быстрое снижение было среди детей в возрасте от 1 года до 4 лет, у которых глобальная смертность снизилась на 61% (с 3,62 млн в 1990 г. до 1,40 млн в 2017 г.). У детей младше 1 года за этот же период смертность снизилась на 51%, у детей в возрасте от 5 до 9 лет — на 52% и у детей в возрасте от 10 до 19 лет — на 27%. Таким образом, смертность быстрее всего снизилась среди детей в возрасте от 1 года до 4 лет, что было вызвано глобальным снижением смертности от диареи, респираторных инфекций и других распространенных инфекционных заболеваний. При этом ускорение снижения смертности произошло после 2000 г. Наибольшее абсолютное снижение смертности наблюдалось в Западной, Восточной и Центральной Африке к югу от Сахары, а самые высокие темпы снижения — в Восточной Азии, Андской Латинской Америке и Южной Азии. Характер изменений был тесно связан с успехами социально-демографического развития и развития здравоохранения, что привело к значительным улучшениям в области вакцинации, питания детей младшего возраста, санитарных условий, обеспечения чистой водой. Исключениями стали увеличение вероятности смерти на 0,6% вследствие ВИЧ/СПИДа и инфекций, передаваемых половым путем, среди лиц моложе 20 лет в южной части Африки, к югу от Сахары.

На фоне снижения уровня преждевременной смерти среди детей и подростков и роста численности населения такие показатели, как YLD и DALYs, увеличились [6]. Основными причинами роста показателя DALYs в странах с низким социально-демографическим индексом были неонатальные расстройства, инфекции нижних дыхательных путей, диарея, малярия и врожденные пороки развития. В странах с высоким социально-демографическим индексом основными причинами

являлись неонатальные расстройства, врожденные пороки развития, головная боль, дерматиты и тревожные расстройства. В местах с более высоким социально-демографическим индексом продолжается сдвиг в сторону нефатальной потери здоровья от неинфекционных заболеваний, таких как врожденные пороки развития, психические и поведенческие расстройства, травмы и бронхиальная астма, в то время как бремя инфекционных заболеваний снижается, что требует адаптации систем здравоохранения. Общее улучшение здоровья было самым медленным у подростков.

Необходимо отметить, что неонатальные расстройства остаются серьезной проблемой, особенно для стран с низким и средним социально-демографическим индексом, в которых уровень финансовых и человеческих ресурсов ограничен и не соответствует потребностям интенсивной терапии больных новорожденных [6]. Врожденные пороки развития и гемоглобинопатии — это две другие группы причин, для которых результаты практически не улучшаются за пределами стран с высоким социально-демографическим индексом. Заметно также бремя синдрома внезапной детской смерти у младенцев. Данный синдром занял третье место среди причин DALYs у детей в возрасте до 1 года в странах с высоким социально-демографическим индексом и вошел в топ-10 во всех странах с высоким уровнем дохода, а также во всей Восточной и Центральной Европе и составил 0,71% случаев смерти в конце неонатального периода (возрастной диапазон — 7–27 дней) и 2,24% в постнеонатальном периоде (возрастной диапазон — 28–364 дня) в 2017 г. во всем мире.

Безусловно, роль лекарственных средств в улучшении различных аспектов здоровья детей необходимо признать существенной. В 2007 г. 60-я Всемирная ассамблея здравоохранения приняла резолюцию под названием «Лучшие лекарства для детей». В резолюции признана необходимость исследований и разработок лекарств для педиатрических пациентов. В связи с этим ВОЗ разработала, а затем в 2010 г. и предложила Перечень основных лекарственных средств для детей (Model List of Essential Medicines for Children), который в некоторых документах называют формуляром [7]. При разработке данного документа редакторы основывали свои решения на доступных данных клинических исследований у детей. В результате экспертами было установлено, что в большинстве случаев рекомендации по дозе, продолжительности лечения, безопасности лекарственных средств у детей экстраполированы из исследований у взрослых и корректировались на основе нашего понимания влияния возраста и развития на всасывание, распределение

и метаболизм и выведение разных лекарственных препаратов у детей разных возрастов. В связи с этим предложенный ВОЗ формуляр для детей содержит целый ряд существенных ограничений, как минимум по дозированию и кратности [7]. Схожие проблемы отмечали и авторы Российского национального педиатрического формуляра [8].

Подводя итоги данного раздела, можно заключить, что прогресс в улучшении показателей здоровья в мире неравномерный, зависит от экономического развития страны, которое часто измеряют социально-демографическим индексом. Совокупный статус здоровья детей и подростков значительно улучшился, в частности, из-за снижения смертности от инфекционных заболеваний. Описанный эпидемиологический сдвиг имеет уникальные последствия для здоровья детей и подростков, а также влияет на потенциальную траекторию социально-экономического развития. В частности, по мере того, как все больше детей выживают, потенциал человеческого общества будет расширяться. Лекарственные средства занимают все более важную долю в объеме медицинской помощи детям. В то же время качество информации об эффективности и безопасности лекарственных препаратов в педиатрии остается крайне низким.

1.2. СОВРЕМЕННЫЙ ВЫЗОВ В ПЕДИАТРИИ — ШИРОКОЕ РАСПРОСТРАНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, «НЕ ПРЕДНАЗНАЧЕННЫХ ДЛЯ ПРИЕМА У ДЕТЕЙ»

Исторически сложилось так, что многие лекарственные средства, широко применяемые в детской практике, не были ранее изучены и должным образом протестированы в педиатрической популяции. Нет полной информации о безопасности, эффективности применения и дозах таких лекарств у детей, а значит, последствия их назначения неизвестны в полной мере. В 2003 г. Food and Drug Administration (FDA) сообщало, что от 50 до 75% лекарственных средств, используемых в педиатрии в США, не имеют адекватной инструкции по использованию [9]. Данные лекарственные средства определяют в целом как не предназначенные для приема у детей.

Вообще вопрос применения лекарственных средств в педиатрии впервые возник и вызвал озабоченность в конце 60-х годов XX в. в США. Так, в 1963 г. Н. Shirkey предложил для таких лекарственных препаратов

использовать термин *therapeutic orphan*. Позднее был предложен критерий: содержится или нет информация о детях в инструкции по применению лекарства, одобренной в той или иной стране. В связи с этим были введены два термина — *unlicensed* («не зарегистрированные в педиатрии») и *off-label* («не по прямому назначению») [10]. В середине 1990-х годов внимание клинических фармакологов сфокусировалось на распространении практики использования таких лекарственных средств в Европе и России [11–13]. Лекарственные средства, которые называют *unlicensed*, характеризуются тем, что справочная документация для них не была критически оценена компетентными органами и лекарство не утверждено к применению у детей в данной стране.

Если с «не зарегистрированными в педиатрии» лекарственными средствами все относительно ясно, то представление о том, какие лекарства нужно считать *off-label*, остается предметом дискуссий. В табл. 1.1 приведена одна из таких классификаций.

Примером *off-label* могут быть результаты исследования, проведенного в Швеции, в котором растворы углеводов и/или электролитов использовали не по назначению. В частности, растворы для инфузии Глюкозы[®], предназначенные для внутривенного введения, давали новорожденным и младенцам в целях облегчения боли. При обращении за первичной медико-санитарной помощью антибиотики для системного применения, а также средства для купирования бронхиальной астмы были одними из лекарственных препаратов, наиболее часто назначаемых *off-label* детям. В большинстве исследований самая высокая

Таблица 1.1. Категории применения лекарств *off-label* [14]

Категории <i>off-label</i>	Описание и примеры
Возраст	Лекарственное средство не рекомендовано пациентам младше определенного возраста
Масса тела	Лекарственное средство не рекомендовано детям, масса тела которых меньше определенного показателя
Отсутствие педиатрических клинических данных	Отсутствие доказательств эффективности и безопасности применения у детей
Показание	Лекарственное средство назначают по показаниям, не указанным в инструкции
Путь введения	Лекарственное средство вводят путем, не описанным в инструкции

доля употребления лекарственных средств у детей не по назначению отмечалась при первичной медико-санитарной помощи. На данном этапе чаще использовали лекарства, предназначенные для местного применения, такие как дерматологические средства и глазные капли [14]. Практика распространения лекарственных средств, не предназначенных для приема у детей, широко изучается во всем мире. Данные фармакоэпидемиологических исследований демонстрируют, что подавляющее большинство педиатрических пациентов, находящихся на стационарном лечении, подвергаются риску получения по крайней мере одного лекарственного препарата unlicensed или off-label. Многие исследования показывают, что дети младшего возраста, в частности новорожденные, получают наибольшую долю лекарственных средств unlicensed или off-label как в отделениях первичной медико-санитарной помощи, так и в стационаре. В неонатальном стационаре почти все пациенты подвергаются воздействию по крайней мере одного лекарства unlicensed и off-label за время госпитализации. По данным фармакоэпидемиологического исследования, частота применения антимикробных средств (табл. 1.2) у новорожденных из пяти медицинских центров в Санкт-Петербурге unlicensed составила 10%, off-label — 41% [15].

Таблица 1.2. Противомикробные средства по категориям разрешения применения в педиатрии

Международное непатентованное наименование	Путь введения	Возраст, разрешенный к применению в Российской Федерации [16]	Использование, доля общего числа назначений, % (n=1557)	Международные категории [17, 18]
Ампициллин	Внутривенно, внутримышечно	>1 мес жизни*	27,8	On-label
Гентамицин	Внутривенно, внутримышечно	Доношенные	21,0	Off-label
Ванкомицин	Внутрь, внутривенно	>1 мес жизни*	10,6	Off-label
Флуконазол	Внутрь, внутривенно	Нет ограничений	13,0	On-label
Меропенем	Внутривенно	>3 мес жизни	7,5	Unlicensed

Окончание табл. 1.2

Международное непатентованное наименование	Путь введения	Возраст, разрешенный к применению в Российской Федерации [16]	Использование, доля общего числа назначений, % (n=1557)	Международные категории [17, 18]
Метронидазол	Внутрь, внутривенно	Нет ограничений	5,5	On-label
Амикацин	Внутривенно, внутримышечно	Доношенные >1 мес жизни	6,3	Off-label
Нетилмицин	Внутривенно, внутримышечно	Доношенные >1 мес жизни	2,6	Off-label
Азитромицин	Внутривенно	Запрещен до 18 лет	2,5	Unlicensed
	Внутрь	Запрещен до 6 мес		
Цефтазидим	Внутривенно, внутримышечно	Нет ограничений	2,6	On-label

* С учетом новорожденных в возрасте до 1 мес жизни и недоношенных.

Согласно данным E. Klimland и соавт. (2012), около 70% всех лекарств, назначаемых новорожденным в Швеции при стационарном лечении, были unlicensed или off-label [14]. Нецелевое применение включало назначение лекарственных препаратов по неутвержденным показаниям в 56,4% случаев, более низкую дозу — в 25,5%, более высокую дозу — в 19,5%, несоответствующий возраст — в 7,2%, неправильный путь введения — в 3,5% (например, избегание внутримышечных инъекций у маленьких детей) и противопоказания к применению — в 0,3% случаев. Общенациональное датское исследование назначения успокоительных, снотворных и антидепрессантов среди детей и подростков, проводившееся в течение 6 лет (2006–2012), показало, что количество назначений в год более чем удвоилось, при этом 94% лекарств были off-label [19]. Наибольшее процентное содержание назначения off-label зарегистрировано при сложных заболеваниях, таких как рак, сердечно-сосудистые или почечные заболевания. В больничных отделениях, соответствующих этим

терапевтическим областям, а также в отделении интенсивной терапии от 36 до 67% детей получают лекарственные препараты unlicensed [20].

Как правило, педиатры хорошо осведомлены об отсутствии информации о применении у детей в инструкциях ко многим лекарственным препаратам. Этические, юридические и другие соображения в данном случае могут привести к отказу от потенциально важного медикаментозного лечения у детей с применением этих лекарственных средств. Другой вариант, доступный клиницисту, состоит в том, чтобы прибегнуть к использованию данных лекарственных препаратов, что будет являться применением «не предназначенных для приема у детей» лекарственных средств [14]. Использование таких лекарств у детей связано с отсутствием доступных терапевтических возможностей и представляется



Рис. 1.1. Принятие решения при использовании off-label лекарственных средств у детей (по S. Wimmer et al., 2015) [21]

вынужденной необходимостью. В некоторых странах практика применения off-label считается законной, так как практикующие врачи назначают лекарственные препараты, которые они считают наиболее подходящими для улучшения состояния своих пациентов [20]. Однако надо понимать, что зачастую отсутствие информации — это не только ее «отсутствие» в прямом смысле. К примеру, часто это может быть результатом рыночного решения компании в ожидании низких продаж лекарственных препаратов для использования в педиатрии. Нельзя также забывать, что список утвержденных лекарственных средств различается в разных странах и лекарства, которые утверждены в одной стране, могут не быть утверждены в другой. В ряде стран мира существует несколько методических подходов, согласованных с регуляторными органами и обществом в целом, как решать вопрос применения off-label у детей. Примером может быть система, применяемая в Германии (рис. 1.1).

Подводя итоги данного раздела, можно заключить, что частота назначения «не предназначенных для приема у детей» лекарственных препаратов крайне высока, в некоторых странах достигает 70%. Назначая нелегализованные и с нарушением инструкций по применению лекарственные средства, педиатры зачастую просто не имеют выбора, так как они должны обеспечить своих пациентов наиболее эффективным из известных им способов лечения. Безусловно, детям необходимо предоставить равные права на получение качественной и безопасной медицинской помощи, а применяемые у них лекарства должны пройти соответствующие испытания и тестирования.

1.3. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ КАК МЕДИЦИНСКАЯ ДИСЦИПЛИНА. ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Согласно экспертам Международного общества базовой и клинической фармакологии (The International Union of Basic and Clinical Pharmacology — IUPHAR), ВОЗ и Совета международных организаций медицинских наук (The Council for International Organizations of Medical Sciences — CIOMS) клиническая фармакология является научной дисциплиной, которая включает все аспекты отношений между лекарственными средствами и человеком [22]. Европейская ассоциация клинических фармакологов и терапевтов (European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics — EACPT) указала цель клинической фар-

макологии — улучшение качества ведения пациентов путем обеспечения максимально эффективного и безопасного применения лекарственных средств как у отдельного пациента, так и у групп пациентов [23]. Слово-сочетание «клинический фармаколог» обычно используют в профессиональном смысле для обращения к врачам, участвующим в клинической помощи пациентам и имеющим образование по клинической фармакологии. ВОЗ предлагает таким специалистам четыре основных направления работы: практическое, учебно-методическое, исследовательское, участие в оценке технологий здравоохранения [22]. Практическое направление в данном документе указано на первом месте: клинический фармаколог должен работать как врач на госпитальном или амбулаторном этапе оказания медицинской помощи в области рационального использования лекарственных средств как для отдельных пациентов, так и для групп пациентов. Клинический фармаколог является экспертом в критической оценке новых и старых лекарственных препаратов, используя данные фармакоэпидемиологических и фармакогенетических исследований. Клинические фармакологи в сотрудничестве с другими медицинскими работниками организуют терапевтический лекарственный мониторинг и фармаконадзор.

Следующим направлением является обучение клинической фармакологии как практикующих врачей, так и студентов-медиков. Действительно, клиническая фармакология стала новой учебной дисциплиной в конце 1960-х годов. В большинстве медицинских учебных заведений преподают как базовую, так и клиническую фармакологию, причем базовую — в начале обучения, а клиническую — в более поздние годы. Основная модель заключается в том, чтобы сосредоточить преподавание на выбранном списке наиболее часто назначаемых 50–100 лекарств, которые будут зависеть от характера заболевания в соответствующей стране. Послевузовское и непрерывное медицинское образование в области клинической фармакологии также базируется на группе лекарственных препаратов, которые обычно назначаются. В основном этим занимаются на университетских площадках, хотя возможно обучение в специализированных центрах и крупных медицинских клиниках [22]. Участие клинических фармакологов в исследовательской деятельности является важной частью повседневной жизни. Клинико-фармакологические исследования всегда были поступательными в том смысле, что дисциплина стремится к применению новых научных данных о лекарственных средствах в лечении конкретных больных. Конечно, важно участие клинических фармакологов в разработке и проведении

клинических испытаний, от I до IV фазы. Участие в оценке технологий здравоохранения (Health Technology Assessment — HTA) — достаточно новое направление в работе врача — клинического фармаколога. Данная активность может осуществляться на нескольких уровнях: от госпитального (госпитальная HTA) — региональные агентства до национального — министерства здравоохранения. Клинические фармакологи играют решающую роль в реализации повестки дня ВОЗ «Разработка национальной лекарственной политики», которая охватывает более 150 стран мира [24]. Национальная лекарственная политика направлена на решение следующих четырех задач: улучшение качества, безопасности и эффективности лекарственных средств; равный доступ к лекарствам для всего населения; рациональное/качественное использование лекарственных средств; жизнеспособная и ответственная национальная фармацевтическая промышленность.

Клиническую фармакологию можно назвать как старой, так и молодой медицинской дисциплиной. Практика использования лекарственных средств, таких как хинин и резерпин, восходит к древним временам. Конечно, нельзя не упомянуть публикацию Уильяма Уизеринга о применении наперстянки при лечении сердечной недостаточности. В 1884 г. в Шотландии Джон Митчелл Брюс написал учебник под названием «Фармакология и терапия. Введение в рациональное лечение заболеваний». Трудно определить, кто первым предложил использовать термин «клиническая фармакология» [22]. Так, в литературе Гарри Голд обычно упоминается как человек, который в начале 1940-х годов впервые предложил термин «клиническая фармакология» [25]. Однако в 1914 г. в Германии ученые Ганс Хорст Майер и Рудольф Готтлид написали учебник «Фармакология, клиническая и экспериментальная». Кроме того, в 1932 г. Пол Мартин, которого также считают первым клиническим фармакологом, опубликовал на немецком языке монографию под названием «Методология терапевтического исследования». В 1960 г. Десмонд Лоуренс выпустил учебник «Клиническая фармакология», что было попыткой повторить успех первого издания учебника Гудмана и Гилмана «Фармакологические основы терапии» (1941). В начале 1960-х годов в США был открыт первый Всемирный центр подготовки клинических фармакологов. В 1970 г. ВОЗ собрала исследовательскую группу во главе с Дерриком Дунлопом для написания доклада об организации обучения клинической фармакологии [26]. В 1991 г. ВОЗ выпустила серию статей о роли клинической фармакологии в обучении, исследо-

ваниях и в системе здравоохранения в целом [27]. Несколько лауреатов Нобелевской премии по медицине, такие как Джон Вейн, Джеймс Блэк, Джордж Хитчингс, Гертруда Элион и Арвид Карлссон, могут считаться представителями клинической фармакологии.

В СССР и России можно выделить следующие исторические вехи развития клинической фармакологии. Прежде всего, в 1950–1960-х годах в Москве академиком Б.Е. Вотчалом выпущены «Очерки клинической фармакологии». Благодаря члену-корреспонденту Академии наук СССР К.М. Лакину клиническая фармакология была включена в учебные планы медицинских и фармацевтических вузов. Параллельно в 1974 г. исследовательская группа ВОЗ опубликовала доклад «Клиническая фармакология: задачи, организация обслуживания и подготовка кадров». И наконец, в России в 1997 г. министром здравоохранения Российской Федерации Т.Б. Дмитриевой утвержден приказ № 131 «О введении специальности “Клиническая фармакология”».

Печально знаменитые медикаментозные катастрофы у детей в конце 1950-х годов (например, сульфизоксазол, хлорамфеникол) стали толчком для развития педиатрической клинической фармакологии. Согласно данным М. Bonati (2006), несмотря на то, что обучение в этой области продолжается в течение многих десятилетий, количество обученных специалистов в мире крайне мало [28]. ВОЗ предложила определение педиатрической клинической фармакологии — это научная дисциплина, которая включает все аспекты отношений между лекарствами и детьми во время их роста, развития и созревания [22]. При этом она является динамическим непрерывным процессом, объединяющим открытие, изучение, регулирование и использование лекарственных средств у детей. Поскольку подавляющее большинство научных исследований и разработку лекарств по многим причинам в основном проводят для взрослых, к педиатрической клинической фармакологии добавляются экстраполяция и фармакометрия. Часто компетенция данных врачей распространяется и на нормативную оценку использования педиатрических лекарств, «не предназначенных для применения у детей», а также на разработку национальных рекомендаций по лечению, предлагающих дальнейшее включение педиатрических лекарств в списки возмещения. Безусловно, это и мониторинг эффективности и безопасности лекарственных средств после одобрения регулирующими органами благодаря использованию фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических методов.

Клиническая фармакология в педиатрии формировалась в СССР в основном на базах педиатрических факультетов медицинских институтов и, конечно, педиатрических институтов. Нельзя не отметить в этой связи роль Ленинградского педиатрического медицинского института, на базе которого были выпущены первые книги и руководства по клинической фармакологии в педиатрии под редакцией профессоров И.В. Марковой, В.А. Гуселя, Н.П. Шабалова, И.Б. Михайлова, к примеру «Клиническая фармакология новорожденных» (1984), «Справочник педиатра по клинической фармакологии» (1989) и «Лекарственные средства в педиатрии: справочник» (2004). Важнейшими вехами в развитии российской педиатрической клинической фармакологии стали Российский национальный педиатрический формуляр 2009 г. (под редакцией А.А. Баранова), а также журнал «Педиатрическая фармакология» (главный редактор — Л.С. Намазова-Баранова), основанный в 2003 г. Таким образом, к настоящему времени клиническая фармакология включает следующие разделы: фармакодинамику, фармакокинетику, взаимодействие лекарств, клиническую фармакогенетику, методы оценки эффективности лекарств, мониторинг нежелательных лекарственных реакций, клинические исследования, фармакоэпидемиологию и фармакоэкономику. Безусловно, клиническая фармакология учитывает такие современные тенденции в медицине, как метаболомика, фармакометрия, фармакогеномика, прецизионная и трансляционная медицина.

Подводя итоги данного раздела, можно заключить, что основной целью клинической фармакологии является использование лекарственных средств как для отдельных пациентов, так и для групп пациентов с позиций эффективности, безопасности и экономической целесообразности. Клиническая фармакология — многопрофильная наука, охватывающая различные области, включая клиническую медицину, фармакологию и эпидемиологию. Знания в области клинической фармакологии используются в кооперации с такими науками, как экономика, генетика, математика и информационные технологии. Крайне важным является то, что медикаментозное лечение педиатрических пациентов требует особого внимания со стороны клинических фармакологов. В данном контексте, согласно позиции ВОЗ, специалисты в области педиатрической клинической фармакологии — это врачи с базовой подготовкой в области педиатрии и клинической фармакологии. На этом фоне на глобальном уровне и у специалистов по педиатрической клинической фармакологии существует острая потребность в знаниях об особенностях применения лекарств у детей.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Цели устойчивого развития Организации Объединенных Наций.
2. Глобальное бремя болезней. Индикатор Всемирной организации здравоохранения.
3. Глобальное бремя болезней в области здоровья детей.
4. Социально-демографический индекс Организации Объединенных Наций.
5. Годы жизни с поправкой на инвалидность (DALYs) в педиатрии.
6. «Лучшие лекарства для детей» в резолюции Всемирной ассамблеи здравоохранения.
7. Перечень основных лекарственных средств для детей Всемирной организации здравоохранения.
8. Лекарственные средства, не предназначенные для приема у детей.
9. Лекарственные средства, не зарегистрированные в педиатрии (unlicensed).
10. Лекарственные средства, используемые у детей не по прямому назначению (off-label).
11. Клиническая фармакология как медицинская дисциплина. История развития в России.
12. Четыре основных направления работы врача — клинического фармаколога с позиции Всемирной организации здравоохранения.
13. Педиатрическая клиническая фармакология. История. Развитие в России.