

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ: ІСТОРІЯ, СУЧАСНИЙ СТАН ТА ПЕРСПЕКТИВИ

Хайтович М.В.

доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
<http://orcid.org/0000-0001-6412-3243>

Бурхливий розвиток клінічної фармакології відбувся у другій половині ХХ ст., при цьому велике значення мало те, що клінічні фармакологи усвідомили важливість метаболізму ліків у міжіндивідуальних відмінностях реакції на лікарські засоби; було розпочато вивчення генетично зумовлених особливостей їх фармакокінетики.

Нині клінічна фармакологія розглядається у трьох основних аспектах: освіта, дослідження та охорона здоров'я; питання ефективного та безпечного застосування лікарських засобів стоїть не лише перед лікарями-фармакологами, а й перед лікарями інших спеціальностей та фармацевтами.

Технологічні успіхи націлюють на перспективи розвитку пацієнт-центрованої клінічної фармакології та персоналізованої медицини. Потрібно інтегрувати зусилля різних фундаментальних та клінічних дисциплін для підготовки фахівців, які вирішуватимуть проблеми мультиморбідності та поліфармації. Серед перспективних напрямів – покращення видимості спеціальності, її клінічної та економічної цінності для охорони здоров'я у цілому та кожного громадянина.

Ключові слова: клінічна фармакологія, освіта, персоналізована медицина.

Незважаючи на впровадження в практичну медицину принципів доказової медицини, ефективність лікування соціально значимих захворювань (серцево-судинних, онкологічних, ендокринних, ревматичних, психічних, неврологічних тощо) залишається недостатньо високою, а кількість несприятливих побічних реакцій на лікарські засоби зростає. Це великою мірою пов'язано з тим, що в реальній клінічній практиці часто не враховуються індивідуальні особливості активності ферментів метаболізму та транспортерів лікарських засобів, чутливості рецепторів, існує ризик взаємодії лікарських засобів.

Значущість клінічної фармакології для галузі охорони здоров'я нині також визначається великою кількістю лікарських засобів на фармацевтичному ринку України лікарських засобів, у тому числі із сумнівною ефективністю та безпекою; генетичною варіабельністю детермінованих відповідей на лікарський засіб тощо (Коваленко В.М., Кожухов С.М., 2017). Тому залишається надзвичайно важливою роль фахівців із клінічної фармакології у забезпеченні ефективної та безпечної фармакотерапії.

Історія. Клінічна фармакологія як наукова дисципліна і медична спеціальність зародилася у ХХ ст. (Coleman J.J. et al., 2019). У 1932 р. професор медицини Боннського університету Paul Martini, який уважався батьком клінічної фармакології, опублікував невелику (69 сторінок) монографію *Methodology of Therapeutic Investigation*, у якій підсумував три роки своєї роботи професором медицини в Берліні та свій досвід наукового дослідження дії лікарських засобів і, зокрема, ввів поняття «клінічна фармакологія», описав процедури клінічних випробувань (Shelley J.H., Baur M.P., 1999; Stoll S., 2009).

Бурхливий розвиток клінічної фармакології відбувся в другій половині ХХ ст. (Burckart G.J., 2012), особливо у 1960-х і 1970-х роках. Зокрема, велике значення мало те, що клінічні фармакологи усвідомили важливість метаболізму ліків для пояснення міжіндивідуальних відмінностей у реакції на лікарські засоби. Установлено вплив інгібування та індукції метаболізму ліків, метаболітів у токсичності лікарських засобів. Вивчалися генетично зумовлені особливості метаболізму, зокрема доведено генетичну схильність до змін процесів ацетилювання ізоніазиду (Dollery C.T., 2006). Слід зазначити, що в Україні перші монографії з клінічної фармакогенетики були опубліковані професором М.П. Скакуном ще 1976 та 1981 рр.

Відтоді клінічна фармакологія почала використовуватися фахівцями з лабораторної діагностики (вивчення фармакокінетики, метаболізму лікарських засобів, фармакогенетики та фармакогеноміки тощо); фахівцями з розроблення протоколів та аналізу результатів клінічних досліджень та фармаконагляду; фахівцями, які виступають експертами з медикаментозної терапії, здійснюють практичну оцінку взаємодії лікарських засобів і побічних ефектів у конкретних пацієнтів (Burckart G.J., 2012).

У 1983 р. у закладах вищої освіти України, зокрема в Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця, було запроваджено викладання навчальної дисципліни «клінічна фармакологія».

Почали функціонувати спеціалізовані вчені ради з присудження наукових ступенів за вказаною спеціальністю (Вікторів О.П., 2011).

У 1990-ті роки відбулася реструктуризація галузі охорони здоров'я та зникнення клінічних фармакологів із лікарняних палат (Burckart G.J., 2012). Ураховуючи економічну ситуацію, яка вела до нових обмежувальних економічних моделей охорони здоров'я, у 2006 р. (Breckenridge A. et al., 2006) було вирішено відмовитися від традиційної моделі державного фінансування лікарів клінічних фармакологів у лікарнях (Burckart G.J., 2012). Цим можна пояснити на певний час стагнацію і навіть занепад лікарської спеціальності «клінічна фармакологія» у Великій Британії (Aronson J.A., 2016). У цей час змінилися роль та обов'язки клінічних фармацевтів – від постачання лікарськими засобами до більш пов'язаних із клінічною діяльністю, включаючи інтерв'ю з медикаментозним анамнезом, узгодженням та оптимізацією призначення лікарських засобів, з акцентом на безпеку пацієнтів (Carter V.L., 2016; Abuelhana A. et al., 2020). Отже, фармацевти, клінічні фармацевти, оволодівши знаннями та навичками з клінічної фармакології, стали більш затребуваними як фахівці з ефективної та безпечної фармакотерапії, ніж лікарі клінічної фармакології, які, своєю чергою, свої зусилля тоді зосереджували лише на питаннях планування та оцінки результатів клінічних досліджень.

Тим не менше анкетування студентів виявило, що хоча викладання клінічної фармакології є високоякісним, але його кількість замала. Була запропонована парадигма VOICE, яка передбачала підтримку видимості (Visibility) спеціальності «клінічна фармакологія», створення її публічного іміджу та роз'яснення її привабливості для потенційних фахівців (Outreach), інтеграцію з іншими дисциплінами (Integration), охоплення занедбаних галузей (Coverage) та використання емісарів спеціальності (Emissaries), особливо молодих представників цієї дисципліни, для її популяризації як у сфері охорони здоров'я, так і загалом у суспільстві (Aronson J.A., 2016). Було наголошено на значенні клінічної фармакології для лабораторних досліджень, а нової клінічної фармації – для практики, орієнтованої на пацієнта (фармацевтична опіка). В інших аспектах, пов'язаних з отриманням нових знань та підвищенням ефективності та безпеки ліків, обидві професії (клінічна фармакологія та клінічна фармація) мають ідентичні цілі.

У деяких країнах, наприклад у Фінляндії, експертами з клінічної фармакології працювали лікарі різного фаху, вони надавали консультації з питань фармакотерапії, сприяли формуванню асортименту лікарських засобів у лікарнях, що було додатковою перевагою, якщо лікарня не мала штатного клінічного фармаколога (Ylitalo P., 2014). Клінічна фармакологічна освіта набула популярності в медичних школах Кореї, де почали проводитися дослідження у сферах фармакогеноміки, фармакометаболюміки, системної фармакології, клінічні випробування для розроблення нових лікарських засобів через співпрацю з фармацевтичною промисловістю; у лікарнях запроваджено терапевтичний лікарський моніторинг, заходи з профілактики та діагностики побічних ефектів лікарських засобів (Shin S-G. et al., 2014). У деяких країнах розвиток клінічної фармакології призвів до появи субспеціальностей, наприклад геріатричної фармакології, яка велику увагу, зокрема, приділяє профілактиці поліфармації (Sjöqvist F., 2009).

Сучасність. Сьогодні акцентують увагу на трьох основних аспектах клінічної фармакології: освіті, дослідженнях та охороні здоров'я (Gulmez S.E. et al. 2020). Інтелектуальний зміст дисципліни «Клінічна фармакологія» знаходиться у континуумі від основних принципів фармакокінетики та фармакодинаміки до проектування та проведення клінічних випробувань лікарських засобів. Фахівці, які займаються цією дисципліною, повинні мати підготовку з питань молекулярних механізмів дії та токсичності лікарських засобів, фармакоепідеміології, фармакогенетики, медичної етики, фармакології людини, а також нормативної фармакології та розроблення лікарських засобів.

Європейська асоціація клінічної фармакології та терапії (EACPT) нині має чотири активні робочі групи, які займаються питаннями освіти, регуляторної політики, клінічними дослідженнями, а також групу молодих клінічних фармакологів, яка була створена у 2015 р. з метою збільшення інтересу до клінічної фармакології для молодих лікарів і посилення її позицій поряд з іншими медичними спеціальностями (Belančić A. et al., 2022). І хоча рандомізовані клінічні дослідження залишаються «золотим стандартом» для оцінки ефективності та безпечності лікарських засобів, набувають усе більшого значення персоналізовані підходи терапії, які базуються на вивченні нових фенотипів та ендотипів захворювань, нових фармакологічних мішеней (Czacowski J-L. et al., 2022).

В Україні клінічна фармакологія існує як навчальна дисципліна, яку вивчають студенти медичних, стоматологічних та фармацевтичних факультетів, як науково-дослідницька сфера діяльності (існують умови для вивчення клінічної фармакодинаміки та фармакокінетики), як практичний напрям (діє система фармаконагляду), проводяться відповідно до світових стандартів клінічні випробування лікарських засобів та фармакоекономічні дослідження з оцінкою медичних технологій.

Слід зазначити, що в Україні студенти медичних факультетів вивчають проблемні питання клінічної фармакології лише в рамках дисципліни «Внутрішня медицина», і донедавна до ліцензованого

інтегрованого іспиту «Крок-2. Загальна лікарська підготовка» були включені тестові завдання з фармакотерапії, і малою мірою вони стосувалися персоналізації застосування лікарських засобів. Але результати анкетування студентів медичного факультету, проведеного в Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця у 2021–2022 рр., продемонстрували, що 95% студентів вважають, що клінічна фармакологія важлива для їхнього подальшого професійного життя.

Підготовка фармацевтів в Україні з клінічної фармакології здійснюється на відповідних кафедрах і передбачає 150 аудиторних годин обов'язкової дисципліни «Клінічна фармація та фармацевтична опіка», оцінюється рівень готовності, у тому числі і під час складання ліцензованих інтегрованих іспитів «Крок-2. Фармація» та «Крок-2. Клінічна фармація».

На клінічних фармацевтів (провізорів) покладено основні завдання з адміністрування антимікробних препаратів (Наказ МОЗ України від 3.08.2021 № 1614), забезпечення фармакоекономічних та фармакоепідеміологічних аспектів застосування лікарських засобів (Наказ МОЗ України від 22.09.2009 № 529).

Перспективи. Технологічний успіх останньої декади націлює на перспективи пацієнт-центрованої клінічної фармакології та персоналізованої медицини (Shahin M.H. et al., 2019; von Gunten S., 2020). Упровадження принципів фармакогенетики в практичну охорону здоров'я дасть змогу підвищити ефективність фармакотерапії, знизити частоту несприятливих побічних реакцій (von Gunten S., 2020), що є економічно виправданим та у цілому зможе вплинути на демографічну ситуацію в країні. Це потребує тісної співпраці фахівців із клінічної фармакології із фахівцями з молекулярної біології. У напрямках фармакоепідеміології та фармаконагляду необхідна співпраця з епідеміологами, для адміністрування антимікробних препаратів – із клінічними мікробіологами. Здійснення терапевтичного моніторингу лікарських засобів потребує співпраці з експертами-аналітиками.

Фахівці з клінічної фармакології мають бути готовими вирішувати зростаючі проблеми мультиморбідності та поліфармації, за необхідності координуючі призначення лікарів первинної та вторинної ланок охорони здоров'я. Тому у сфері освіти велике значення має створення спільних із фахівцями фундаментальних та клінічних дисциплін навчальних курсів, наприклад з основ клінічної фармакокінетики (спільно з кафедрою біохімії), фармакогенетики (спільно з кафедрою медичної генетики), психофармакології (спільно з кафедрою психіатрії) тощо. Потрібно забезпечити включення тестових завдань із клінічної фармакології (з профілактики та діагностики побічних ефектів лікарських засобів, з оцінки ризиків взаємодії лікарських засобів при поліфармації тощо) до ліцензованого інтегрованого іспиту «Крок-2. Загальна лікарська підготовка» та об'єктивованого структурованого клінічного іспиту. У рамках безперервного професійного розвитку лікаря необхідно передбачити щорічне обов'язкове вдосконалення компетентностей із клінічної фармакології через включення актуальних питань дисципліни в різні навчаючі курси.

Серед перспективних напрямів розвитку клінічної фармакології – покращити **видимість** спеціальності, щоб підкреслити клінічну та економічну цінність, яку вона може принести галузі охорони здоров'я (Walker L., et al., 2021). Причому інформація має бути розрахована не лише на лікарів та фармацевтів, а й бути спрямована на кожного громадянина.

Література

1. Вікторов О.П. Клінічна фармакологія: головні етапи в світі та в Україні. *Раціональна фармакотерапія*. 2011. № 20(3). С. 5–16. URL: <https://rpht.com.ua/ua/archive/2011/3%2820%29/pages-5-16/klinichna-farmakologiya-golovni-etapi-v-sviti-ta-v-ukrayini>.
2. Коваленко В.Н., Кожухов С.Н. Клиническая фармакология как наука: роль в современной медицине. *Український кардіологічний журнал*. 2017. С. 11–15.
3. Наказ МОЗ України від 03.08.2021 № 1614 «Про організацію профілактики інфекцій та інфекційного контролю в закладах охорони здоров'я та установах/закладах надання соціальних послуг/соціального захисту населення». URL: <https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user92/%D0%BD%D0%B0%D0%BA%D0%B0%D0%B7.pdf>.
4. Наказ МОЗ України від 22.09.2009 № 529 «Про створення формулярної системи забезпечення лікарськими засобами закладів охорони здоров'я». URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1003-09#Text>.
5. Abuelhana A., Ashfield L., Scott M.G., et al. (2021) Analysis of activities undertaken by ward-based clinical pharmacy technicians during patient hospital journey. *Eur J Hosp Pharm*, 28:313–319. DOI:10.1136/ejhpharm-2019-001972.
6. Aronson J.A. (2016) How a VOICE for clinical pharmacology turns into a RECIPE for its development. *Transl Clin Pharmacol*, 24(1):01–06. URL: <http://dx.doi.org/10.12793/tcp.2016.24.1.1>.
7. Belančić A., Sans-Pola C., Jouanjus E., et al. (2022) European association for clinical pharmacology and therapeutics young clinical pharmacologists working group: a cornerstone for the brighter future of clinical pharmacology. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 78:691–694.

8. Breckenridge A., Dollery C., Rawlins M., et al. (2006) The future of clinical pharmacology in the UK. *Lancet* 2006;367:1051. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68460-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68460-2).
9. Burckart G.J. (2012) Clinical pharmacology and clinical pharmacy: a marriage of necessity. *European Journal of Hospital Pharmacy*, 2012; 19(1):19–21. URL: <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2011-000002>.
10. Carter B.L. (2016) Evolution of Clinical Pharmacy in the US and Future Directions for Patient Care. *Drugs Aging*, 33(3): 169–177. DOI: 10.1007/s40266-016-0349-2.
11. Coleman J.J., Samer C., Zeitlinger M., et al. (2019) The European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics – 25 years’ young and going strong. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 75:743–750. URL: <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02690-5>.
12. Cracowski J-L., Hulot J-S., Laporte S., et al. (2022) Clinical pharmacology: Current innovations and future challenges. *Fundam Clin Pharmacol*, 36(3):456–467. DOI: 10.1111/fcp.12747.
13. Dollery C.T. (2006) Clinical pharmacology – the first 75 years and a view of the future. *Br J Clin Pharmacol*, 60(6): 650–665. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2006.02672.x.
14. Gulmez S.E., Aydin V., Akici A. (2020) Footprints of Clinical Pharmacology in Turkey: Past, Present, and Future. *Clinical Therapeutics*, 42(2):351–362. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.12.014>.
15. Shahin M.H., Abdel-Rahman S., Hartman D., et al. (2019) The Patient-Centered Future of Clinical Pharmacology. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 107(1):72–75. URL: <https://doi.org/10.1002/cpt.1681>.
16. Shelley J.H., Baur M.P. (1999) Paul Martini: the first clinical pharmacologist? *The Lancet*, 353(9167):1870–1873. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)09152-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)09152-1).
17. Shin S-G. (2014) History of clinical pharmacology in Korea. *Transl Clin Pharmacol*, 22(2):43–51. URL: <http://dx.doi.org/10.12793/tcp.2014.22.2.43>.
18. Sjöqvist F. (2009) Clinical Pharmacology – current importance and future perspectives. *Klin Farmakol Farm*, 23(1):5.
19. Stoll S. (2009) Paul Martini’s Methodology of Therapeutic Investigation, 1932. *J R Soc Med*, 102:493–495. URL: <https://doi.org/10.1258/jrsm.2009.09k039>.
20. von Gunten S. (2020) The Future of Pharmacology: Towards More Personalized Pharmacotherapy and Reverse Translational Research. *Pharmacology*, 105:1–2. URL: <https://doi.org/10.1159/000505216>.
21. Walker L., Bennett F., Scourfield A., Payne R. (2021) The future of clinical pharmacology in the NHS. *Prescriber*, 20–23. URL: <https://doi.org/10.1002/psb.1893>.
22. Ylitalo P. (2014) History of clinical pharmacology in Finland. 20th Anniversary Symposium Finnish Society of Clinical Pharmacology October 10, 2014, Helsinki. URL: https://www.skfy.fi/@Bin/175057/FSCP_History.pdf.

CLINICAL PHARMACOLOGY: HISTORY, CURRENT STATE AND PROSPECTS

Khaitovych M.V.

Bogomolets National Medical University

The rapid development of clinical pharmacology took place in the second half of the twentieth century, and it was important that clinical pharmacologists realized the influence of drug metabolism in interpersonal differences in response to drugs; the study of genetically determined features of their pharmacokinetics was started.

At present, clinical pharmacology is considered in three main aspects - education, research and health. The question of effective and safe use of drugs is not only before pharmacologists, but also before doctors of other specialties and pharmacists.

Technological advances are aimed at the development of patient-centered clinical pharmacology and personalized medicine. It is necessary to integrate the efforts of different fundamental and clinical disciplines to train specialists who will solve the growing problems of multimorbidity and polypharmacy. Among the promising areas are to improve the visibility of the specialty, its clinical and economic value for health care in general and for every citizen.

Key words: clinical pharmacology, education, personalized medicine.