

Эффективность и безопасность применения лекарственных средств: значение и возможности клинической фармакологии

М.В. Журавлева¹, В.Г. Кукес¹, А.Б. Прокофьев¹, В.В. Архипов¹, Ю.В. Олефир¹,
С.Ю. Сереброва¹, А.В. Соколов¹, Д.А. Сычев²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

² Российская медицинская академия последиplomного образования

Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, Москва, Россия

Резюме: Дано краткое описание возможностей и преимуществ применения методологии клинической фармакологии и персонализированной медицины, особенностей фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств, а также возможности оценки метаболической биотрансформации и взаимодействия лекарственных препаратов для повышения эффективности, безопасности, терапевтических и фармакодинамических эффектов лекарственных средств. Эти возможности и методы необходимо активно использовать при экспертной оценке эффективности и безопасности лекарственных препаратов. Внедрение современных методов диагностики и лечения в клиническую практику потребует выстраивания целой системы, которая могла бы быть реализована в Центрах персонализированной медицины.

Ключевые слова: эффективность; безопасность; фармакокинетика; взаимодействие; фармакодинамика; фармакогенетика; лекарственные препараты.

Библиографическое описание: Журавлева МВ, Кукес ВГ, Прокофьев АБ, Архипов ВВ, Олефир ЮВ, Сереброва СЮ, Соколов АВ, Сычев ДА. Эффективность и безопасность применения лекарственных средств: значение и возможности клинической фармакологии. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (2): 20–24.

EFFICACY AND SAFETY OF MEDICINES: THE VALUE AND OPPORTUNITIES OF CLINICAL PHARMACOLOGY M.V. Zhuravleva¹, V.G. Kukes¹, A.B. Prokofiev¹, V.V. Arkhipov¹, Yu.V. Olefir¹, S.Yu. Serebrova¹, A.V. Sokolov¹, D.A. Sychev²

¹ Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 125993, Moscow, Russia

Abstract: Brief description of the opportunities and benefits of applying the methodology of clinical pharmacology and personalized medicine, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of medicines, as well as the possibilities of evaluation of metabolic biotransformation and drug interactions to improve the efficacy, safety, therapeutic and pharmacodynamic effects of medicines, is given. These features and techniques should be extensively used for expert evaluation of efficacy and safety of drugs. The introduction of modern methods of diagnostics and treatment in clinical practice will require building a system that could be implemented in the Centres of personalized medicine.

Key words: efficacy; safety; pharmacokinetics; interaction; pharmacodynamics; pharmacogenetics; medicines.

Bibliographic description: Zhuravleva MV, Kukes VG, Prokofiev AB, Arkhipov VV, Olefir YuV, Serebrova SYu, Sokolov AV, Sychev DA. Efficacy and safety of medicines: the value and opportunities of clinical pharmacology. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (2): 20–24.

В настоящее время наиболее актуальными вопросами рационального применения лекарственных средств (ЛС) являются возможность оценки эффективности, безопасности, качества находящихся в обращении лекарственных препаратов на протяжении всего их «жизненного цикла»: от предрегистрационных исследований и процедуры экспертизы до выхода в широкую клиническую практику и периода пребывания на фармацевтическом рынке. Нерациональное применение ЛС, клинически значимые лекарственные взаимодействия при комбинированной фармакотерапии имеют существенные медицинские и экономические последствия, являясь причиной развития лекарственных осложнений, требующих госпитализации пациента [9]. Современная фармакотерапия является многокомпонентной по своему составу и назначению, следовательно, врач в первую

очередь руководствуется принципом сочетания высокой эффективности и безопасности проводимой фармакотерапии, возможности воздействия на основные звенья патогенеза, а также прогнозированием взаимодействия и метаболизма лекарственных средств.

Среди достижений медицины последнего времени большое значение имеют исследования и данные о молекулярных и генетических механизмах, лежащих в основе патогенеза ряда заболеваний, и создание на этой базе современных ЛС, отличающихся не только терапевтическими возможностями, но и качественно лучшей переносимостью. Указанные достижения в первую очередь затронули область клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. В XXI век медицина вступила с мощным арсеналом ЛС. Мировая фармацевтическая промышленность производит в настоящее вре-

мя десятки тысяч наименований лекарственных препаратов.

Проблема лекарственного обеспечения, рациональной и безопасной фармакотерапии в настоящее время стала одной из наиболее актуальных в деятельности практикующих врачей, в том числе клинических фармакологов лечебно-профилактических учреждений. Это связано, с одной стороны, с постоянно увеличивающимся рынком ЛС и объемом научной информации, посвященной проблемам фармакотерапии, с другой – с необходимостью определять наиболее востребованные группы и классы ЛС с учетом финансирования лечебных учреждений [1, 4, 5].

В условиях существующих ресурсов здравоохранения рациональное использование ЛС является первоочередной задачей. Для этого необходимо внедрение оптимальных научно обоснованных подходов, помогающих с наибольшей пользой и наименьшими затратами проводить рациональную, эффективную и безопасную фармакотерапию. В свою очередь, применение научно обоснованных подходов, внедрение методов «медицины, основанной на доказательствах», проведение фармакоэкономического анализа требует специальных знаний и навыков.

Клиническая фармакология как отдельная область медицины существует более 40 лет. За этот период развились различные аспекты лекарственной терапии, включая методологию клинических исследований и исследований метаболизма ЛС (начало 60-х гг. XX века), фармакоэкономику (конец 90-х гг.). До середины 90-х гг. клиническая фармакология существовала в основном как научно-прикладное направление. В 1997 г. приказом МЗ РФ № 131 в лечебно-профилактические учреждения России была введена новая специальность – «врач-клинический фармаколог», а в 2010 г. вышел приказ МЗСР РФ № 1022н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “клиническая фармакология”» [2, 4, 5]. Это было обусловлено необходимостью решения проблемы эффективной и безопасной фармакотерапии, оптимизации использования средств, контроля и коррекции побочного действия ЛС.

В начале XXI века многие врачи возлагали большие надежды на новые группы лекарств. Несмотря на то что применение ЛС основывается на принципах доказательной медицины, по данным ВОЗ, средняя эффективность фармакотерапии составляет 60% [8]. Кроме того, растет частота нежелательных лекарственных реакций (НЛР) вплоть до летальных исходов [6]. Следует отметить, что в отечественной и зарубежной литературе [2, 3, 9] отмечено, что при назначении стандартной дозы многих ЛС, регламентированной инструкцией, у некоторых больных концентрация действующего вещества в крови была высокой и развивались НЛР, у других – была низкой и лечение оказывалось неэффективным.

НЛР остаются важнейшей проблемой фармакотерапии. Проблема безопасности проводимой лекарственной терапии предполагает сбор сведений об их возникновении. Информацию обо всех случаях побочного действия ЛС используют для более глубокого изучения причин возникновения тяжелых лекарственных осложнений и мер по их профилактике. Однако в последние годы, наряду с улучшением работы по своевременному извещению о выявленных случаях НЛР, оставался нерешенным

вопрос о создании условий для более полного учета всех этих реакций. Этому должно помочь участие и организация данной работы врачами-клиническими фармакологами.

В соответствии с положением Порядка, пациента на консультацию к клиническому фармакологу направляет лечащий врач (врач-специалист, врач-терапевт участковый, врач-педиатр участковый, врач общей практики – семейный врач) в случаях:

- неэффективности проводимой фармакотерапии;
- при назначении ЛС с низким терапевтическим индексом;
- выявления серьезных и непредвиденных НЛР;
- при необходимости назначения ЛС с ожидаемым риском развития серьезных НЛР, в том числе при беременности и в период кормления грудью.

Наиболее сложным является проведение рациональной фармакотерапии в условиях коморбидной и полиморбидной патологии, полипрагмазии, геронтофармакологии.

Необходимость дополнительного изучения особенностей фармакокинетики и фармакодинамики ЛС определяет направление на консультацию к врачу-клиническому фармакологу также в следующих клинических случаях:

- при назначении комбинаций ЛС, увеличивающих частоту НЛР;
- при одномоментном назначении больному 5 и более наименований ЛС или свыше 10 наименований при курсовом лечении (полипрагмазии);
- при назначении антибактериальных препаратов резерва, в том числе при неэффективности ранее проводимой антибактериальной терапии; при нарушении функции почек или печени и других состояниях, изменяющих фармакокинетику ЛС, и при подозрении на наличие и/или выявление фармакогенетических особенностей пациента.

Важнейшее значение имеет развитие клинической фармакогенетики – раздела клинической фармакологии и клинической генетики, изучающего место и роль генетических факторов в формировании ответа организма человека на прием ЛС: эффективность, неэффективность, развитие НЛР [1]. Известно, что центральное место в биотрансформации ЛС занимает система цитохрома P-450, о которой известно следующее (рис. 1) [5]:

- более 40% ЛС, зарегистрированных в РФ, метаболизируются с участием изоферментов CYP450;



Рис. 1. Вклад различных изоферментов цитохрома P-450 в биотрансформацию лекарственных средств [1]

- 8% ЛС – пролекарства, а лекарствами являются их активные метаболиты;
- входят в класс гемопротеинов, относятся к цитохромам типа b;
- у человека выявлено 57 генов и более 59 псевдогенов системы цитохрома P450;
- изоферменты цитохрома P-450 объединены в 18 семейств и 43 подсемейства.

На активность изоферментов цитохрома P-450 влияют следующие факторы, определяющие индивидуальный фармакологический ответ [1]:

- генетический полиморфизм;
- сопутствующие заболевания (печени, почек, кишечника, сердечно-сосудистой и респираторной систем);
- совместное применение ингибиторов/индукторов ЛС;
- характер пищевого рациона, компоненты которого могут быть ингибиторами/индукторами (например, некоторые фруктовые соки).

Хотя роль наследственности в формировании индивидуального ответа на ЛС известна давно, понимание механизмов, связывающих генетические особенности пациента с изменением эффективности и безопасности фармакотерапии, пришло лишь с развитием соответствующих методов молекулярной биологии и реализацией международной программы «Геном человека» [1]. Закономерности, выявляемые фармакогенетикой, позволяют врачу индивидуально подходить к выбору как самих ЛС, так и их доз для каждого конкретного пациента, обеспечивая максимально эффективную и безопасную фармакотерапию [2].

В настоящее время активно изучают роль генов, контролирующих синтез и работу ферментов биотрансформации ЛС, в частности изоферментов цитохрома P-450, ферментов II фазы биотрансформации (N-ацетилтрансферазы, глутатион-S-трансферазы) и транспортеров ЛС (P-гликопротеин, транспортеры органических анионов и катионов) [4]. Результаты фармакогенетического теста представляют собой идентифицированные генотипы больного по тому или иному полиморфному маркеру. Как правило, клинический фармаколог или медицинский генетик интерпретирует результаты фармакогенетического теста – формулирует рекомендации по выбору ЛС и его дозировки для конкретного пациента. Применение таких тестов позволяет заранее прогнозировать фармакологический ответ на ЛС, персонализировано подойти к его выбору и режиму дозирования, а иногда и определять тактику ведения пациентов. Для фармакогенетического тестирования перспективно использование технологий, основанных на «микрочипах» (microarray-technology, ДНК-чипы). Фармакогенетическое тестирование можно рассматривать как один из прикладных инструментов персонализированной медицины [7].

Интерпретацию результатов фармакогенетического тестирования проводят в том числе с применением инструкций по медицинскому применению ЛС, Рекомендаций международных и национальных профессиональных научных общественных организаций. При этом рекомендуемые в соответствии с алгоритмами режимы дозирования регламентированы в инструкциях по медицинскому применению и типовых клинико-фармакологических статьях Государственного реестра ЛС.

В настоящее время активно изучают фармакогенетическое тестирование большого числа разных классов ЛС, в том числе при проведении терапии антикоагулянтами и антиагрегантами (варфарин, клопидогрел и др.), гиполипидемической терапии статинами (симвастатин, аторвастатин и др.), антиаритмической терапии (бета-адреноблокаторы, пропафенон и др.), психотропной терапии антидепрессантами (амитриптилин, венфлаксин, сертралин и др.), противосудорожной терапии (карбамазепин, фенитоин), противоопухолевой фармакотерапии (тамоксифен, иринотекан, азатиоприн), терапии с применением моноклональных антител к рецептору EGFR (цетуксимаб, панитумумаб, трастузумаб и др.), противоопухолевой таргетной терапии с применением селективных ингибиторов тирозинкиназы EGFR (гефитиниб, эрлотиниб), противогрибковой и противовирусной терапии, особенно у пациентов с факторами риска.

Важное методологическое направление — терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ). В таблице 1 приведены примеры ЛС, для которых показан метод ТЛМ. Однако для большого количества классов и групп ЛС продолжается изучение особенностей проведения и прикладное значение ТЛМ, в частности для классов антибиотических ЛС (аминогликозиды, изониазид, рифабутин, стрептомицин и др.).

Таблица 1

ПРЕПАРАТЫ, ПОДЛЕЖАЩИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМУ ЛЕКАРСТВЕННОМУ МОНИТОРИНГУ

<p>Традиционные препараты: дигоксин (digoxin) теофиллин (theophylline) клозапин (clozapine) оланзапин (olanzapine) кьютиапин (quetiapine) зипразидон (ziprasidone) рисперидон (risperidone) сертиндол (sertindole) амисульпирид (amisulpiride) галоперидол (haloperidol) перфеназин (perphenazine) зуклопентиксол (zuclopentixol) флуфеназин (fluphenazine) хлорпромазин (chlorpromazine) тиоридазин (thioridazine) хлоропротиксен (chloroprotixene)</p> <p>Новые препараты: зопиклон (zopiclone) золпидем (zolpidem) петидин (pethidine) фентанил (fentanyl) кетобемидон (ketobemidone) декспропроксифен (dextropropoxyphene) трамадол (tramadol) метилфенидат (methylphenidate) мепробамат (meprobamate) карисопродол (carisoprodol) кетамин (ketamine) пентазоцин (pentazocine)</p>	<p>Иммунодепрессанты: циклоспорин (cyclosporine) сиролимус (sirolimus) микофеноловая кислота (mycophenolic acid) эверолимус (everolimus)</p> <p>Антиконвульсанты: фенитоин (phenitoin) и др.</p> <p>Противоопухолевые препараты и цитостатики: список лекарственных средств, требующих клинического мониторинга, постоянно расширяется</p>
--	---

При проведении фармакотерапии особое внимание необходимо уделять тем ЛС, которые имеют активные метаболиты, образующиеся в процессе биотрансформации. Существуют ЛС, изначально неактивные, и лишь в результате биотрансформации из них образуются активные метаболиты, определяющие фармакодинамические эффекты (рис. 2) [7].



Рис. 2. Примеры пролекарств, активные метаболиты которых образуются с участием ферментов биотрансформации [7]

Генетические факторы могут также существенно влиять на процессы биотрансформации ЛС. Эти факторы представляют собой полиморфизмы в генах изоферментов цитохрома P-450, причем их частота может значительно варьировать в различных этнических группах и популяциях, определяя этническую чувствительность к ЛС. Так, у 800 москвичей были изучены частоты «медленных» аллелей генов изоферментов цитохрома P-450, наиболее значимых для биотрансформации ЛС (рис. 3) [3, 8]. Эти частоты были сопоставимы с частотами в других европейских группах, при этом следует обратить внимание, что все носители «медленных» аллелей являются группами риска развития НЛР при применении ЛС-субстратов данных изоферментов цитохрома P-450.

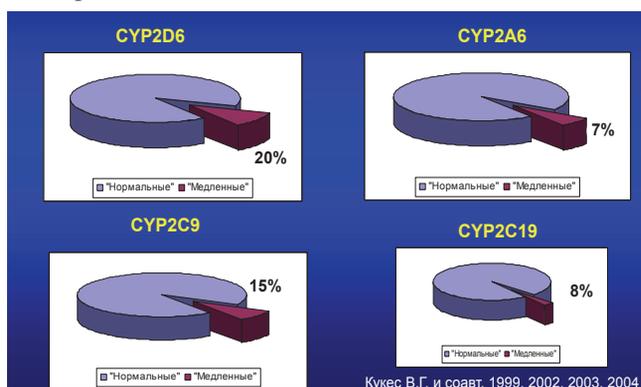


Рис. 3. Распределение носителей «медленных» аллелей изоферментов цитохрома P-450

Проблема НЛР в клинической практике была актуальна всегда. Так, еще немецкий философ Е.С. Lambert в XIX веке писал: «Есть больные, которым нельзя помочь, но нет таких больных, которым нельзя не навредить».

Развитие современных научно-практических направлений, в том числе клинической фармакологии, необходимо связывать с дальнейшим развитием методологии персонализированной медицины [2, 9], которая позволяет индивидуализировать выбор ЛС, режимов дозирования с учетом особенностей пациента, состояния его метаболизма и транспортных систем путем создания методик определения активности изоферментов цитохрома P-450 и транспортеров [4, 10].

Очевидно, что внедрение этих методик в клиническую практику потребует выстраивания целой системы, которая могла бы быть реализована в Центрах персонализированной медицины. Данные центры, к которым могут быть прикреплены определенные регионы, должны сочетать методологии доказательной и персонализированной медицины, что расширяет возможности врача по обеспечению максимально эффективного и безопасного лечения. При этом следует помнить, что технология персонализированной медицины не противоречит необходимости внедрения стандартов, напротив, оценка активности изоферментов P-450 позволит врачу выбрать ЛС и их режим дозирования для конкретного пациента в рамках стандарта. Таким образом, чтобы ЛС применяли правильно с позиций персонализированной медицины, необходимо разработать доступные методы оценки активности изоферментов цитохрома P-450.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возможности современной клинической фармакологии по изучению ЛС открывают перспективные направления и имеют большое будущее. Современные методологические подходы, которые используют клинические фармакологи, позволяют более четко прогнозировать как основные фармакодинамические эффекты ЛС так и потенциально возможное развитие побочных эффектов. Эти возможности и методы необходимо активно использовать при экспертной оценке эффективности и безопасности лекарственных препаратов. Вопросы рациональной, а значит, эффективной, качественной и безопасной фармакотерапии далеко вышли за рамки медицинского сообщества, они справедливо относятся к важнейшим стратегическим задачам сегодняшнего дня, полноценного проведения программы импортозамещения ЛС. Поэтому развитие нормативной базы по специальности «клиническая фармакология», привлечение высококвалифицированных специалистов, процессы интеграции, внедрение научных достижений, возможностей и принципов персонализированной медицины – это основа создания и выхода на фармацевтический рынок, в широкое обращение высокоэффективных лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кукес ВГ, Грачев СВ, Сычев ДА, Раменская ГВ. Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
2. Кукес ВГ, Сычев ДА. Персонализированная медицина: новые возможности для повышения безопасности фармакотерапии. Ремедиум 2010; (1): 38–40.
3. Сычев ДА, Раменская ГВ, Игнатиев ИВ, Кукес ВГ. Клиническая фармакогенетика. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
4. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ.
5. Об обращении лекарственных средств. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ.
6. Cohen N. Pharmacogenomics and Personalized Medicine Nadine. Humana Press; 2010.
7. Conner KP, Woods CM, Atkins WM. Arch Biochem Biophys. 2011 Mar 1; 507(1): 56–65.
8. Frew A. Br J Clin Pharmacol. 2011 May; 71(5): 642–6.
9. Huttunen KM, Mähönen N, Raunio H, Rautio J. Curr Med Chem. 2008; 15(23): 2346–65.
10. Yanai H, Hanauer SB. Am J Gastroenterol. 2011 Apr; 106(4): 685–98.

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.

Журавлева Марина Владимировна. Заместитель директора Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, профессор.

Кукес Владимир Григорьевич. Руководитель научного направления, д-р мед. наук, профессор, академик РАН.

Прокофьев Алексей Борисович. Директор Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, профессор.

Архинов Владимир Владимирович. Начальник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук.

Олефир Юрий Витальевич. Генеральный директор, д-р мед. наук.

Сереброва Светлана Юрьевна. Главный научный сотрудник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, профессор.

Соколов Андрей Владимирович. Старший научный сотрудник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук.

Российская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1.

Сычев Дмитрий Алексеевич. Заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии, д-р мед. наук, профессор.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Журавлева Марина Владимировна; elmed@yandex.ru

Статья поступила 19.05.2015 г.

REFERENCES

1. Kukes VG, Grachev SV, Sychev DA, Ramenskaya GV. Metabolism of drugs: the scientific basis of personalized medicine. Moscow: GEOTAR-Media; 2008 (in Russian).
2. Kukes VG, Sychev DA. Personalized Medicine: New opportunities for improving the safety of pharmacotherapy. Remedium 2010; (1): 38–40 (in Russian).
3. Sychev DA, Ramenskaya GV, Ignatiev IV, Kukes VG. Clinical pharmacogenetics. Moscow: GEOTAR-Media; 2007 (in Russian).
4. On the basis of the health of citizens in the Russian Federation. Federal Law, November 21, 2011, № 323-FZ (in Russian).
5. On Circulation of Medicines. Federal Law, April 12, 2010 № 61-FZ (in Russian).
6. Cohen N. Pharmacogenomics and Personalized Medicine Nadine. Humana Press; 2010.
7. Conner KP, Woods CM, Atkins WM. Arch Biochem Biophys. 2011 Mar 1; 507(1): 56–65.
8. Frew A. Br J Clin Pharmacol. 2011 May; 71(5): 642–6.
9. Huttunen KM, Mähönen N, Raunio H, Rautio J. Curr Med Chem. 2008; 15(23): 2346–65.
10. Yanai H, Hanauer SB. Am J Gastroenterol. 2011 Apr; 106(4): 685–98.

AUTHORS:

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation.

Zhuravleva MV. Deputy director of Clinical Pharmacology Center. Doctor of Medical Sciences, professor.

Kukes VG. Department Director. Doctor of Medical Sciences, professor, academician of RAS.

Prokofiev AB. Director of Clinical Pharmacology Center. Doctor of Medical Sciences, professor.

Arkipov VV. Head of Department of drug interactions and rational pharmacotherapy of Clinical Pharmacology Center. Doctor of Medical Sciences.

Olefir YuV. Director General. Doctor of Medical Sciences.

Serebrova SYu. Chief researcher of drug interactions and rational pharmacotherapy of Clinical Pharmacology Center. Doctor of Medical Sciences, professor.

Sokolov AV. Senior researcher of Department of drug interactions and rational pharmacotherapy of Clinical Pharmacology Center. Doctor of Medical Sciences.

Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2/1 Barrikadnaya Street, Moscow, 125993, Russian Federation.

Sychev DA. Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics. Doctor of Medical Sciences, professor.

Принята к печати 21.05. 2015 г.