

Pregledni prispevek/Review article

# KLINIČNA FARMAKOLOGIJA

CLINICAL PHARMACOLOGY

*Jože Drinovec*

Krka d.d. Novo mesto, Dunajska 65, 1000 Ljubljana

Prispelo 2006-06-02, sprejeto 2006-07-28; ZDRAV VESTN 2006; 75: 483-9

*»Na srečo si kirurg, ki prime skalpel  
na napačnem koncu, poreže lastne prste  
in ne bolnika. Če isto prenesemo na zdravila,  
bi jih morali že zdavnaj zelo skrbno raziskati.«  
Rudolf Buckheim  
Beitrage zur Arzneimittellehre, 1849 (1)*

**Ključne besede** *osnovna farmakologija; klinična farmakologija; racionalna farmakoterapija; zdravila; učinkovitost; neželeni učinki*

## **Izvleček**

**Izhodišča** *Klinična farmakologija se je razvila v drugi polovici 20. stoletja in jo poučujejo kot samostojno stroko na diplomski in podiplomski ravni na večini fakultet v razvitem svetu. Za bolnike in družbo je znotraj klinične farmakologije najpomembnejša racionalna farmakoterapija, to je smiselno predpisovanje in uporaba zdravil.*

**Zaključki** *V izobraževanju in praksi delimo klinično farmakologijo na splošno in specialno klinično farmakologijo, ki je del vsake medicinske stroke. V Sloveniji je potreben pouk klinične farmakologije na medicinskih fakultetah v Ljubljani in Mariboru pri dodiplomskem in podiplomskem študiju. Ustanoviti bo treba Oddelek za klinične raziskave v kliničnem okolju. Organizirati je treba sekcijo ali združenje za klinično farmakologijo pri Slovenskem zdravniškem društvu. Vsi zdravniki potrebujemo slovenske smernice in priporočila ter najpomembnejša mednarodna na elektronskem mediju, dostopnem vsem zdravnikom. Nujno je sodelovanje klinične farmakologije s klinično farmacijo.*

**Key words** *basic pharmacology; clinical pharmacology; rational pharmacotherapy; drugs; effectivity; adverse effects*

## **Abstract**

**Backgrounds** *Clinical pharmacology has developed in the second half of 20<sup>th</sup> century and is now part of an undergraduate and postgraduate studies, being taught as a separate subject on most universities in developed countries. For patients as well as for the society itself, the most important field of clinical pharmacology is rational pharmacotherapy, a rational prescribing and use of drugs.*

**Conclusions** *In the field of education and practice clinical pharmacology is divided into general and specialized clinical pharmacology, which is a part of every branch of medicine. Slovenia needs clinical pharmacology as an obligatory subject of undergraduate and postgraduate programmes on medical faculties of Ljubljana and Maribor. In the future, a department of clinical studies in a clinical environment will need to be established. Also, a department or an association for clinical pharmacology needs to be organized. Physicians in Slovenia need Slovenian guidelines and recommendations and the most important international recommendations accessible on internet. What is necessary is a collaboration between a clinical pharmacology and clinical pharmacy.*

## Uvod in zgodovina

Klinična farmakologija je znanost o zdravilih pri ljudeh, o njihovi učinkovitosti in varnosti. Uporablja se tudi kot nadaljevanje od osnovne (bazične predklinične) farmakologije. Funkcije klinične farmakologije je leta 1970 opredelila Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) takole: »Izboljšati oskrbo bolnikov s spodbujanjem uporabe varnejših in učinkovitejših zdravil, povečati znanje z raziskovanjem, širiti znanje z učenjem in nuditi informacije o zdravilih, nadzor uporabe zdravil in pomoč pri načrtovanju kliničnih raziskav z zdravili« (2). Hkrati je klinična farmakologija most med osnovno farmakologijo in klinično medicino. Po svetu so specialisti klinični farmakologi izobraženi tako, da so koristni svetovalci na kliničnih oddelkih, v učnih ustanovah, v farmacevtski industriji (farmacevtska medicina) ter v vladnih in sorodnih organizacijah, kot so agencije oz. uradi za zdravila, ministrstvo za zdravje (zdravstvo) in zdravstvene zavarovalnice. Nekateri delijo klinično farmakologijo na tisto, ki je usmerjena na zdravilo (farmacevtska industrija), in družbeno usmerjeno (akademsko) klinično farmakologijo (3).

Reidenberg (4) poudarja, da se mora klinični farmakolog ukvarjati hkrati z optimalno uporabo zdravil, ki so na voljo, ter z znanstvenim preučevanjem zdravil pri ljudeh. Zadnje pa vključuje vrednotenje varnosti in učinkovitosti obstoječih zdravil ter razvoj novih in izboljševanje farmakoterapije.

Racionalna uporaba zdravil oz. racionalna farmakoterapija je le eno ožjih področij klinične farmakologije, a najpomembnejše za zdravnika, ki neposredno dela z bolnikom (5).

Prvi klinični farmakolog je bil verjetno Paul Martini (1889–1964), profesor medicine na Univerzi v Bonnu. Leta 1932 je objavil monografijo na 69 straneh z naslovom »Metodologija terapevtskega raziskovanja«. Prvi je uporabil poimenovanje »klinična farmakologija«, uporabil je placebo pri kontrolni skupini, podrobneje opredelil pogoje za prospektivno klinično raziskavo, velikost vzorca, izbiro zdravljenja in kontrolnih skupin, odnos med odmerkom (dozo) in zdravilnim učinkom, računanje učinkovitosti glede na primarne cilje. Monografijo so predstavili in ovrednotili v nemških medicinskih revijah, v angleških pa so jo spregledali. Šele leta 1999 mu je revija Lancet namenila pregledni zgodovinski članek in ga ustrezno umeštila (6).

Prvi učbenik klinične farmakologije je izdal leta 1960 D.R. Laurence. Učbenik je pod njegovim uredništvom doživel skupaj 8 izdaj (7).

Klinična farmakologija je še vedno mlada stroka. Delimo jo lahko na obdobje 1960–1970. Tedaj so nastale primerjalne klinične raziskave, sistematično sledenje neželenih, tudi teratogenih učinkov, raziskave presnove zdravil, klinična farmakokinetika in delo v komisijah za zdravila. V drugem obdobju 1970–1980 so začeli preučevati interakcije med zdravili, farmakogenetiko, nadzorovati serumske koncentracije zdravil, izboljšali so metode nadzora zdravilnih učinkov, izboljšali klinične raziskave faze I in II in začeli raziskovati uporabo zdravil. V tretjem obdobju 1980–

1990 je bilo rojstvo farmakoepidemiologije in farmakovigilance, individualizacije pri shemah odmerjanja zdravil, informatike o zdravilih in nadzor uporabe zdravil (presoje). V obdobju 1990–2000 je nastala farmakogenetika, vrednotenje odmerka v populaciji, farmakokinetska optimizacija učinkov zdravil, na izsledkih temelječa farmakoterapija in farmakoeconomika (3).

V bivši Jugoslaviji je B. Vrhovac po letu 1970 vsaj na pedagoškem in publicističnem področju razvil klinično farmakologijo do visoke ravni. Njegova šola se je kazala v organizaciji registriranja škodljivih učinkov zdravil od leta 1974 dalje ter organizaciji podiplomskega izobraževanja in specializacije iz klinične farmakologije. V Zagrebu je 9 zdravnikov iz Slovenije končalo podiplomsko izobraževanje, 4 so končali magistrski študij. Na Hrvaškem je klinična farmakologija del dodiplomskega in podiplomskega izobraževanja, imajo oddelek v okviru Katedre za interno medicino in Sekcijo za klinično farmakologijo pri Zboru liječnika Hrvatske (8).

V Sloveniji nimamo formalno organizirane klinične farmakologije. Na MF v Ljubljani ni predmeta za klinično farmakologijo, niti učne enote, pač pa so v okviru podiplomskega študija biomedicina medicinske in sorodnih fakultet od leta 1999 predmeti klinična farmakologija (M. Budihna, M. Horvat), klinična farmakokinetika (A. Mrhar) in farmakoeconomika (A. Mrhar). Na mariborski MF je učna enota za klinično farmakologijo in predmet klinična farmakologija v IX. semestru, pri doktorskem študiju pa je to izbirni predmet v 2. letniku. Čeprav ni formalne organizacije in tudi ni sekcije ali združenja za klinično farmakologijo v okviru Slovenskega zdravniškega društva in tudi ne specializacije, je bilo na tem področju kar precej narejenega. S klinično toksikologijo je pri nas pričel F. Krejči po letu 1960 in njegovo delo nadaljuje M. Možina. Do sedaj so pripravili 33 podiplomskih tečajev iz klinične toksikologije, vodijo prijavo zastrupitev in tudi prijavo neželenih učinkov zdravil (9, 10). A. Janežič, M. Vitorović, G. Antolič, Ž. Novak-Antolič, M. Marolt-Gomišček, P. Poredoš, E. Mušič, B. Kores-Plesničar, M. Čižman, B. Beovič, N. Krčevski-Škvarč, R. Accetto in drugi so se oziroma se ukvarjajo z aktualno problematiko s širšega področja klinične farmakologije, predvsem vsak v svoji ožji specialnosti.

Evropsko združenje za klinično farmakologijo in terapevtiko, ki je bilo ustanovljeno leta 1993 (11), zajema nacionalna strokovna združenja iz 29 držav s 3616 člani. Med državami so tudi BiH, Bolgarija, Hrvaška, Češka, Gruzija, Madžarska, Latvija, Rusija, Slovaška ter Srbija in Črna gora, ni pa Slovenije. V Slovaški je kar 175 članov (12).

Kar je klinična farmakologija za zdravnike, je klinična farmacija za farmacevte, stroki sta medsebojno komplementarni. Osnovni cilj je razvijanje in spodbujanje racionalne in ustrezne rabe zdravil in medicinskih pripomočkov (13). Po letu 1981 so zdravniki sodelovali na vseh strokovnih sestankih in simpozijih, ki jih je vsaj enkrat letno organiziralo Slovensko farmacevtsko društvo (14).

## Izobraževanje

### Nemški model

Prvo katedro za klinično farmakologijo je leta 1969 ustanovil H. Kewitz v Berlinu. Zanimala ga je predvsem farmakoepidemiologija. Leta 2004 je imela večina medicinskih fakultet, razen v Freiburgu, Mainz, Würzburgu in Marburgu, katedro ali oddelek katedre za klinično farmakologijo (15). Leta 1990 je bilo na medicinskih fakultetah zahodne Evrope 96 ur posvečenih pouku farmakologije, vendar le 28 ur klinični farmakologiji (16). To se tudi v Nemčiji ni bistveno spremenilo. Šele leta 2002 je moral vsak študent medicinske fakultete obvezno poslušati predavanja iz klinične farmakologije in opraviti tudi izpit.

### Angleški model

V Angliji so leta 1993 sprejeli priporočila za dodiplomski pouk zdravnikov z naslovom »jutrišnji zdravniki« (17). V okviru spremenjenega študija je bila klinična farmakologija uvrščena v tretji letnik (18, 19), kasneje pa s problemsko zasnovanim poukom klinične farmakologije tudi v vse prve štiri letnike študija medicine (20). Leta 2002 so dopolnili deklaracijo »jutrišnji zdravniki« in vključili predklinično farmakologijo v integrirani pristop v prvi letnik in klinično farmakologijo s farmakoterapijo v module kliničnih specialnosti od drugega do četrtega letnika (21). Angleško zdravniško združenje (Royal College of Physicians) je priporočilo petletno skupno specializacijo za klinično farmakologijo tako za tiste, ki bodo zaposleni v univerzitetnih ustanovah, tiste v farmacevtski industriji in one v vladnih ustanovah. Izpopolnjevanje mora biti takšno, da kandidat pridobi znanje in veščine s področja predklinične farmakologije in toksikologije ter farmacevtike in klinične farmakologije, ki vključuje statistiko, načrtovanje, analizo in interpretacijo klinične raziskave, kinetične modele pri človeku, znanje o medicinski in etični odgovornosti, znanstvenih metodah načrtovanja, postavljanja hipotez, poznavanje uporabe in validacije znanstvenih metod, poznavanje metanalize, pisanje znanstvenega članka, razumeti mora osnove dobre klinične prakse. Poznati mora na izsledkih temelječo medicino in regulatorno zakonodajo v Angliji, Evropi, ZDA in na Japonskem (22).

V Evropski uniji ni uradno priznane specializacije iz klinične farmakologije, imajo pa jo posamezne države. Tiste, ki so imele specializacijo, daljšo od petih let, so jo skrajšale na to dobo, kot zahtevajo predpisi EU za druge specializacije (23).

### Ameriški model

Klinična farmakologija se je začela na ravni podiplomskega izobraževanja in spe-

cializacije po letu 1970. V redni dodiplomski pouk pa je bila vključena šele leta 1990 s programom Nierenberga (24). Ta program vključuje naslednje znanje in veščine: klinična farmakokinetika, spremljanje koncentracij zdravil, neželeni učinki zdravil, alergija na zdravila, interakcije med zdravili, farmakokinetika, predpisovanje starejšim bolnikom, predpisovanje bolnim otrokom, predpisovanje v nosečnosti in med dojenjem, predpisovanje bolnikom z različnimi boleznimi, pisanje receptov, zloraba zdravil in drugih substanc, obravnavanje zastrupitev, učenje o novih zdravilih, veščine sporazumevanja, prepoznavanje pritisikov za neracionalno predpisovanje. Pri osnovnem pouku klinične farmakologije naj študent pridobi tudi načela za obnašanje in prakso pri predpisovanju kot eksperimentu, procesu racionalne farmakoterapije, uravnoteženem pristopu pri predpisovanju zdravil, uravnoteženem pristopu pri uvajanju novih zdravil, pri pomembnem terapevtskem dogovoru oz. zavezništvu z bolnikom, kar poimenujejo celo »terapevtska pogodba« (25, 26). Izobraževanje zdravnikov na primarni ravni dodatno vključuje še poglobljeno anamnezo glede farmakoterapije, sodelovanje s farmacevtom, poznavanje uporabe zdravil brez recepta, celo hrane, ki vsebuje možne zdravilne učinkovine, večkrat pa konzervanse in druge aditive, prepoznavanje nesodelujočega bolnika, ustvarjanja lastnega seznama prioritetnih zdravil, poglobljeno poznavanje na izsledkih temelječe medicine in razčiščen odnos sodelovanja s farmacevtsko industrijo (27, 28, 29).

V ZDA sta dve strokovni oz. znanstveni združenji za klinično farmakologijo. Prvo je American College of Clinical Pharmacology, ki se predvsem usmerja v znanost in poučevanje. Združuje skoraj 1000 članov, 39 % je zdravnikov, 48 % farmacevtov, vsi imajo doktorat znanosti (30). Drugo združenje je American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics, ki se usmerja bolj v stroko, prakso pa tudi v poučevanje in raziskovanje. To je bilo ustanovljeno že leta 1900 in ima več kot 1900 članov. 69 % je zdravnikov (31).

V ZDA je klinična farmakologija vključena v študij v četrtem letniku medicine s 4-tedenskim tečajem. Tu di specializacije številnih strok, predvsem pa interne

Razpr. 1. *Poenostavljeno prikazana primerjava izobraževanja iz klinične farmakologije med Evropo in ZDA (17, 33–36).*

Table 1. *Simplified comparison of education in the field of clinical pharmacology between Europe and USA (17, 33–36).*

	Evropa Europe	ZDA in Kanada USA and Canada
Dodiplomsko	Usmerjeno v boleznih, obvladati je treba 76 boleznih in od SZO priporočena bistvena zdravila.	4-tedenski zgoščeni tečaj v zadnjem letniku in PBL vsa 4 leta
Undergraduate	Directed towards diseases, 76 diseases need to be mastered and all essential medications recommended by WHO.	4-week intensive course in the last year and PBL all 4 years
Specializacija	Samo v nekaterih državah, različno dolga.	2 leti po primarni specializaciji
Specialization	Only in certain countries and of various duration.	2 years after primary specialization
Doktorski oz. znanstveni študij	Ni enotno predpisan.	2 leti, 3 leta z disertacijo
Doctoral or scientific studies	Not uniformly defined.	2 years, 3 years with dissertation included

medicine, vključujejo klinično farmakologijo v 4-tenedenskem tečaju. Ta tečaj je zahtevnejši in vključuje klinično raziskovanje, zakone in predpise, spoznavanje informacijskih baz in farmakoekonomiko. Specializacija iz klinične farmakologije traja v osnovi tri leta, dve leti pa pri tistih, ki so že končali katero od kliničnih specializacij, npr. interno medicino. Za doktorski študij iz klinične farmakologije je potrebnih skupaj 40 kreditnih točk, kandidat mora sodelovati vsaj pri eni klinični raziskavi in poročati o izsledkih na letnem srečanju združenja ali jo objaviti v recenzirani reviji (32).

Izobraževanje v klinični farmakologiji ne pomeni samo izobraževanja na diplomski in podiplomski ravni na univerzah, v okviru strokovnih zdravniških in farmacevtskih združenj, ampak tudi v učnih bolnišnicah in v vseh večjih bolnišnicah, ki zaposlujejo kliničnega farmakologa. Tam je predvsem svetovalec (konzultant) za zdravnike drugih medicinskih strok in za vodstvo ustanove.

### **Klinična farmakologija v farmacevtski industriji**

Klinična farmakologija v farmacevtski industriji se bistveno usmerja v osnovno farmakologijo, tudi pri živalih, in v toksikologijo pri živalih (37).

Podrobno znanje je potrebno na področju dostave zdravil, farmacevtskih oblik zdravil, načinu vnosa (aplikacije) zdravila, njegove distribucije, presnove in eliminacije pri uporabi pri človeku (38, 39). Zahteva znanje in izkušnje pri kliničnih raziskavah pri vseh štirih fazah kliničnega preskušanja, ugotavljanja učinkovitosti in varnosti, za nadzorovanje (monitoriranje) kliničnih raziskav ter razumevanje in farmakoekonomsko vrednotenje (farmakoekonomika je stroka, ki preučuje ekonomske dejavnike, ki vplivajo na ceno farmakoterapije vključno z učinki na zdravstveni sistem in družbo) (40, 41, 42).

Dodatno znanje potrebujejo klinični farmakologi v farmacevtski industriji za pripravo registracijske dokumentacije za zdravila, patentno zaščito v svoji državi in vsaj še v Evropski skupnosti in ZDA ter v vseh državah, v katerih trži farmacevtska tovarna ali firma, v kateri je klinični farmakolog zaposlen (43, 44).

Zahteve farmakovigilance in farmakoepidemiologije (stroka, ki preučuje uporabo in učinke zdravil na velikem številu ljudi) v farmacevtski industriji so neprekinjeno spremljanje učinkovitosti in varnosti lastnih zdravil na vseh tržih (45, 46, 47).

### **Klinična farmakologija v organih oblasti**

Delo kliničnega farmakologa v teh organih se predvsem usmerja v poznavanje in spremljanje zakonodaje, etičnih vidikov pri kliničnem preizkušanju zdravil, registracijske dokumentacije, sodobnih načel zdravljenja (priporočil in strokovnih usmeritev), navad predpisovanja pri zdravnikih, vrednotenje učinkovitosti in varnosti novih in že uveljavljenih registriranih zdravil, spremljanje neželenih učinkov in pri-

prava predpisov za trženje, oglašanje ter promocijo zdravil (48, 49, 50).

### **Racionalna farmakoterapija**

Razumno, smiselno oz. ustrezno predpisovanje zdravil je za bolnike in za večino zdravnikov najpomembnejši del (okrog 60 %) klinične farmakologije.

Po priporočilih SZO se zdravilo lahko predpiše samo, kadar je potrebno, in dajanje zdravila je treba vedno soočiti z možnimi nevarnostmi zaradi le-tega. Slabe predpisovalne navade vodijo k neučinkovitemu in nevarnemu zdravljenju, poslabšanju ali podaljšanju bolezni, škodi za bolnika in višjim stroškom (51). Racionalna farmakoterapija temelji na znanju o boleznih, zdravilih, odgovornosti do bolnika in družbe (52).

Predpisovanje pomeni praktično uporabo zdravil. V Evropi jih okrog 80 % predpišejo zdravniki prvega stika, to so predvsem zdravniki splošne in družinske medicine. Po podatkih SZO predpiše splošni oz. družinski zdravnik 250.000 ali več (53) receptov, če opravlja prakso vse življenje. Po letu 1990 si je predvsem SZO prizadevala za spodbujanje racionalnega predpisovanja zdravil z boljšim znanjem klinične farmakologije na dodiplomski in podiplomski ravni in s pomočjo konzultacij kliničnih farmakologov. Rezultati so bili na žalost porazni, razočarajoči. Menijo, da so vzroki predvsem v preozki usmerjenosti kliničnih farmakologov v svoja posebna področja, pa tudi zato, ker ni bilo celostnih prizadevanj za kar se da smotrno rabo zdravil (54). Zdi se, da so računalniki, računalniški programi in dostop do podatkov o zdravilih in priporočilih v zadnjih 10 letih vsaj olajšali delo pri predpisovanju zdravil zdravnikom splošne in družinske medicine, če že niso izboljšali predpisovalnih navad (55).

Klinična farmakologija je zelo dinamična znanost z mnogimi dosežki in občasnimi razočaranji. Zato je delno razumljivo, da je najpogostejšim predpisovalcem zdravil precej težko slediti napredek v znanosti in poznati vsakokrat nova priporočila, npr. pri zdravljenju hipertenzije, popuščanja srca, ulkusne in refluksne bolezni (56).

Nič drugače kot na primarni ni na bolnišnični ravni. Tudi v najrazvitejših državah podatki o farmakoterapiji pri starostnikih kažejo na sorazmerno pomanjkljivo znanje fiziologije in farmakoterapije pri starostnikih (57–60).

Že leta 1995 je Hogerzeil (61) v članku o mednarodni perspektivi spodbujanje racionalnega predpisovanja zdravil oblikoval naslednje kazalce racionalnega predpisovanja:

- povprečno število zdravil na bolnika,
- odstotek predpisanih generičnih zdravil,
- odstotek bolnikov, ki so imeli predpisan antibiotik,
- odstotek bolnikov, ki jim je bilo predpisano zdravilo v obliki injekcije,
- odstotek zdravil, predpisanih z liste esencialnih zdravil SZO.

Danes lahko omenjenim merilom komaj kaj dodamo. Po definiciji P. N. Bennetta in M. J. Browna ustrezno predpisovanje zdravil temelji na izbiri zdravila glede na njegovo učinkovitost, varnost, primernost v primerjavi z drugimi zdravili oz. načini zdravljenja. Stroške

upoštevata samo tedaj, ko so bila izpolnjena prejšnja merila. V posebnih kliničnih okoliščinah je ne le strokovno upravičeno, ampak celo nujno uporabiti dražja zdravila. Samo če je prioriteta ustrezno predpisovanje, bodo izpolnjena tudi pričakovanja zakonodajalca in davkoplačevalcev (7).

Neustrezno predpisovanje pa je posledica:

- popuščanja bolnikovim pritiskom, da se predpiše nepotrebno zdravilo, pri čemer se dodatni čas, porabljen za pojasnjevanje, obrestuje;
- nadaljevanja zdravljenja predvsem starejših bolnikov več mesecev ali let brez podrobnejšega pregleda in kritične presoje o potrebnosti in ustreznosti zdravljenja;
- dejstva, da znanje zdravnika velikokrat ne presega bistveno gradiv farmacevtskih firm;
- nesposobnosti zdravnika, da sproti spremlja razvoj stroke in farmakoterapije, vključno s priporočili (7).

Prehitro hlantanje za novimi zdravili in sledenje predpisovalni modi, še posebej, če niso vključena v priporočila, če jih uporabljamo predolgo ali večjem odmerku, kot je to v priporočilih, neprevidno pri rizični populaciji bolnikov, lahko vodi do katastrof, ki smo jim bili priče pri trovafloksacinu, cerivastatinu, cox-2 selektivnih nesteroidnih analgetikih in še nekaterih drugih. Pretiran konzervativizem pa se je po drugi strani maščeval tako, da nismo delali raziskav z zdravili pri otrocih, ki so jim tako za 10 ali 20 let odtegnjena najučinkovitejša zdravila. Na mestu je torej zdrav terapevtski konzervativizem. Prav za ta racionalni pogled so zadolženi široko razgledani neodvisni klinični farmakologi (3, 62, 63).

Racionalna farmakoterapija vključuje smiselno farmakoterapijo, to je, da jemlje v poštev tudi bolnikove navade, razvade, njegovo etnično pripadnost in druge posebnosti, pa tudi stroškovno učinkovitost (efficiency-based pharmacotherapy) (64).

Živimo v času potrebe, uporabnosti, pa tudi mode na izsledkih temelječe medicine, zato imamo tudi na izsledkih temelječo farmakoterapijo. Ta vključuje racionalno vrednotenje različnih metod kliničnega raziskovanja. Prednost daje prospektivnim primerjalnim randomiziranim raziskavam pa tudi sistemskim analizam v obliki metaanaliz. Predpisovalce usmerja, kadar je le mogoče, od nadomestnih (surogatnih) meril na izide, čvrsta merila (end-points), uči jih razlikovati med časovno povezanostjo in vzročno zvezo, kritično ocenjevati odnos med odmerkom in učinkom, velikost vzorca, statistično moč raziskave ipd. Vendar so to šele znanstvene osnove, ki zahtevajo še podrobnejše delo s predpisovalci glede zainteresiranosti in motiviranosti za optimalni terapevtski režim pri vsakem bolniku posebej (50).

## Področja klinične farmakologije pri izobraževanju in v praksi

### Splošna klinična farmakologija

Načela klinične farmakologije

Klinična farmakoterapija v nosečnosti in v času dojenja

Pediatrična farmakoterapija

Geriatrska farmakoterapija

Terapevtsko monitoriranje zdravil – spremljanje koncentracij zdravil v serumu

Farmakološke osnove neželenih učinkov zdravil

Klinično pomembne interakcije med zdravili

Predoziranje in zastrupitev z zdravili

Osnove in praksa farmakoepidemiologije

Farmakoekonomika in predpisovanje zdravil

Razvoj zdravila, klinične raziskave, osnove dobre klinične prakse in registracija zdravila

Trženje, promoviranje zdravila in farmakovigilanca

Racionalna farmakoterapija v okviru medicine, temelječe na izsledkih

**Specialna klinična farmakologija** je del vsake medicinske stroke, tudi med specializacijo. Pri dodiplomskem in podiplomskem pouku se obravnava v sklopu posameznih modulov, organskih sistemov, simptomov in najpomembnejših bolezni, problemsko zasnovanega pouka ter na seminarjih in delavnicah.

V razvitem svetu so klinični farmakologi v klinični medicini dveh vrst. Prvi delajo v svoji stroki, specialnosti, dodatno pa so se izobrazili iz klinične farmakologije, bodisi na podiplomskem tečaju ali pa so napravili magistrski ali celo doktorat. Največ takšnih kliničnih farmakologov je v interni medicini, sledijo pa anesteziologija, infektologija, pediatrija in psihiatrija.

Druga vrsta kliničnih farmakologov ima specializacijo iz klinične farmakologije in delajo kot konzultanti v večjih kliničnih ustanovah in sodelujejo pri bolnikih z zapletenim terapevtskim režimom. Organizirajo čimbolj zgodnje prepoznavanje in javljanje neželenih učinkov, interakcij med zdravili in napak pri zdravljenju. Zadolženi so za organizacijo izobraževanja in seznanjanja zdravnikov z novimi zdravili. So organizatorji kliničnih raziskav, pogosto člani etičnih komisij v svojih ustanovah (65–70).

## Osnovni predpisi o zdravilih v Sloveniji in Evropski uniji

1. Zakon o zdravilih. Ur. list RS št. 31, 24. 3. 2006.
2. Seznam veljavnih zakonov in izvršilnih predpisov o zdravilih in medicinskih pripomočkih za uporabo v humani medicini. Formularium Slovenicum. Ljubljana: Zavod za farmacijo in preizkušanje zdravil, 2005.
3. Simončič Z, Primožič S. Predstavitev revizije zakonodaje o zdravilih v Evropski uniji. Farm Vestn 2004; 55: 597–603.

## Ključni učbeniki in priročniki ter baze podatkov o zdravilih

### Učbeniki

1. Speight TM, Holford NHG, eds. Avery's Drug treatment. 4<sup>th</sup> edition. Auckland: Adis, 1997.
2. Bennett PN, Brown MJ. Clinical pharmacology. Ninth edition. London: Churchill Livingstone, 2003.

3. Atkinson AJ, Daniels CE, Dedrick RL, Grudzinskas CV, Markey SP, eds. Principles of clinical pharmacology. San Diego: Academic Press, 2001.
4. Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AC, Taylor P, eds. The pharmacological basis of pharmacotherapeutics. New York: McGraw Hill, 1992, CD 1996.
5. Sirtori CR, Kuhlmann J, Tilleement J-P, Vrhovac B, Reidenberg MM, eds. Clinical pharmacology. London: McGraw-Hill International (UK) Ltd. 2000.
6. Katzung BG, ed. Basic and clinical pharmacology. Seventh edition. Samford: Appleton&Lange, 1998.
7. Brody TM, Larner J, Minneman KP. Human pharmacology. Molecular to clinical. St. Louis: Mosby, 1998.
8. Gallin JI. Principles and practice of clinical research. Amsterdam: Academic Press, 2002.
9. Spriet A, Dupin-Spriet T, eds. Good practice of clinical drug trials. Basel: Karger, 1994.
10. Griffin JP, O'Grady J, D'Arcy PF, eds. The textbook of pharmaceutical medicine. Belfast: The Queen's University, 1998.
11. Friedland J, ed. Evidence-based medicine. A framework for clinical practice. Stamford: Appleton & Lange, 1998.

### Priročniki

1. Physicians' desk reference. 60 edition. Montvale: Thompson, 2006.
2. Sweetman SC, ed. Martindale: The complete drug reference. London: Farmaceutical res, 2005.
3. British National Formulary No. 50. London: British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2005.
4. Pečar-Čad S. Register zdravil Republike Slovenije. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja, 2005.
5. Budihna M. Navodila za predpisovanje zdravil. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1981.
6. WHO. The selection and use of essential medicines. Geneva: WHO, 2004.

### Baze podatkov

1. Inštitut za varovanje zdravja RS. Register zdravil RS. Dostopno na: [www.ivz.si/knjiznica/arhiv/reg\\_zdravil2/](http://www.ivz.si/knjiznica/arhiv/reg_zdravil2/) Vpogled: 1. 6. 2006.
2. Agencija za zdravila in medicinske pripomočke. Baza podatkov o zdravilih. Dostopno na: [www.zdravila.net](http://www.zdravila.net) Vpogled: 1. 6. 2006.
3. Drugsite Trust. Prescription drug information for consumers & professionals. Dostopno na: [www.drugs.com](http://www.drugs.com) Vpogled: 1. 6. 2006.
4. Medline Plus. Drugs, supplements, and herbal information. Dostopno na: [www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginformation.html](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginformation.html) Vpogled: 1. 6. 2006.
5. Medscape. WebMD RXList. Dostopno na: [www.rxlist.com/disclaim.htm](http://www.rxlist.com/disclaim.htm) Vpogled: 1. 6. 2006.

## Kaj je potrebno v Sloveniji

- Uvesti pouk klinične farmakologije na Medicinski fakulteti v Ljubljani in Mariboru pri dodiplomskem in podiplomskem študiju.
- Ustanoviti oddelek za klinične raziskave v kliničnem okolju.
- Usposobiti konziliarne klinične farmakologe vsaj v Kliničnem centru v Ljubljani, Splošni bolnišnici Maribor in Splošni bolnišnici Celje.
- Ustanoviti sekcijo ali združenje za klinično farmakologijo pri Slovenskem zdravniškem društvu z rednimi mesečnimi strokovnimi sestanki.
- Uvesti specializacijo iz klinične farmakologije, če/ko jo bo predpisala EU.
- Izdelati seznam slovenskih smernic in najpomembnejših mednarodnih smernic (kadar ni slovenskih) na elektronskem mediju, ki bi bil dostopen vsem zdravnikom.

## Literatura

1. Holmstedt B, Lijstrand G. Regarding in pharmacology. Oxford: Pergamon; 1963.
2. WHO. Clinical pharmacology. Scope organization, training. Report of a WHO Study Group. WHO Technical Report Series No. 446. Geneva: WHO; 1970.
3. Sjöqvist F. The past, present and future of clinical pharmacology. Eur J Clin Pharmacol 1999; 55: 553-7.
4. Atkinson AJ Jr. Introduction to clinical pharmacology. In: Atkinson AJ Jr, Daniels CE, Dedrick RL, Grudzinskas CV, Markey SP, eds. Principles of clinical pharmacology. San Diego: Academic Press; 2001. p. 1-6.
5. Sjöqvist F, Borgå O, Dahl M-L, Orme MLE. Fundamentals of clinical pharmacology. In: Speight TM, Holford NHG, eds. Avery's drug treatment. 4th edition. Auckland: Adis; 1997. p. 1-73.
6. Shelley JH, Baur MP. Paul Martini: the first clinical pharmacologist? Lancet 1999; 353: 1870-3.
7. Bennett PN, Brown MJ. Clinical pharmacology - Preface. In: Bennett PN, Brown MJ. Clinical pharmacology. Ninth 3 edition. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2003.
8. Vrhovac B. Važnost klinične farmakologije za obiteljskog liječnika u nas. Medicus 2002; 11: 7-11.
9. Leskovic B. Primarij Fedor Krejči, dr. med., specialist interne medicine in klinični toksikolog, 1926-2004. Zdrav Vestn 2004; 73: 331.
10. Brvar M, Grenc D, Gričar M, Jamšek M, Možina M, Šarc L. XXXIII. podiplomski seminar klinične toksikologije. Ljubljana: Klinični center, 2005.
11. European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutic. Aims of European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutic. Brit J Clin Pharmacol 1993; 36: 183-4.
12. European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutic. Delegates to the Council 2003-2007. Dostopno na: [www.eacpt.org/dnn/Delegates/tabid/56/Default.aspx](http://www.eacpt.org/dnn/Delegates/tabid/56/Default.aspx) Vpogled: 9. 3. 2006.
13. Anon. What is clinical pharmacy. Dostopno na: [www.eacpt.org/dnn/](http://www.eacpt.org/dnn/) Vpogled: 24. februarja 2006.
14. Anon. Strokovni sestanki in simpoziji. Farm Vestn 2000; 51: 51-5.
15. Stichtenoth DO, Frölich JC. Pregraduate teaching clinical pharmacology in Germany. Eur J Clin Pharmacol 2004; 60: 225-9.
16. Orme M, Sjöqvist F, Bircher J, Bogaert M, Dukes MN, Eichelbaum M, et al. The teaching and organisation of clinical pharmacology in European medical schools. Eur J Clin Pharmacol 1990; 38: 101-5.
17. Orme M, Frölich J, Vrhovac B. Towards a core curriculum in clinical pharmacology for undergraduate medical students in Europe. Eur J Clin Pharmacol 2002; 58: 635-40.
18. Walley T, Bligh J, Orme M, Breckenridge A. Clinical pharmacology and therapeutics in undergraduate medical education in the UK: current status. Br J Clin Pharmacol 1994; 37: 129-35.

19. Walley T, Bligh J, Orme M, Breckenridge A. Clinical pharmacology and therapeutics in undergraduate medical education in the UK: the future. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37: 137-43.
20. Jones GL, Walley T, Bligh J. Integrating clinical pharmacology in a new problem based medical undergraduate curriculum. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 43: 15-9.
21. Maxwell S, Walley T. Teaching safe and effective prescribing in UK medical schools: a core curriculum for tomorrow's doctors. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 496-503.
22. Baber NS, Brown MJ. A new opportunity for training in clinical pharmacology. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41: 365-8.
23. Orme MC. Clinical pharmacology education in Europe: Undergraduate through postgraduate to continuing professional development. *Am J Ther* 2003; 10: 462-4.
24. Nierenberg DW. A core curriculum for medical students in clinical pharmacology and therapeutics. *J Clin Pharmacol* 1991; 31: 397-411.
25. Nierenberg DW. Teaching clinical pharmacology: A process of «lifelong learning». *J Clin Pharmacol* 1993; 33: 311-5.
26. Tofovic SP, Branch RA, Jackson EK, Cressman MD, Kost CK. Teaching clinical pharmacology and therapeutics: selective for fourth-year medical students. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 670-9.
27. Gray J, Lewis L, Nierenberg D. Clinical pharmacology education in primary care residency programs. *Clin Pharm Ther* 1997; 62: 237-40.
28. Frebch ED. Academic pharmacologists: Confronting new challenges in educational programs of graduate and health care professionals. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 309: 441-3.
29. Bazaldua O, Ables AZ, Dickerson LM, Hansen L, Harris I, Hoehns J, et al. Suggested guidelines for pharmacotherapy curricula in family medicine residency training: recommendations from the Society of Teachers of Family Medicine Group of Pharmacotherapy. *Fam Med* 2005; 37: 99-104.
30. American College of Clinical Pharmacology. History and objectives. Dostopno na: <http://www.accp.org/cgi-bin/Vpogled>: 30. 3. 2006
31. Swan SJ. American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics. Introduction to the society. Dostopno na: <http://www.ascp.org/about/Vpogled>: 30. 3. 2006
32. Thomas Jefferson University, Jefferson Medical College. Pharmacology and experimental therapeutics. Academic programs. Dostopno na: <http://www.jefferson.edu/clinpharm/>
33. Chouinard G. Clinical pharmacology. Dostopno na: <http://www.medicine.mcgill.ca/postgrad/programs/clinicalpharmacology.htm> Vpogled: 18. 7. 2006
34. Mayo Clinic. Clinical pharmacology fellows - Rochester, Minn. Dostopno na: <http://www.mayo.edu/msgme/clinpharm-rch.html> Vpogled: 18. 7. 2006
35. Institute of Clinical Research. Academic courses. Dostopno na: [http://www.instituteofclinicalresearch.org/id390your\\_careerZtrainingZAcademic\\_Courses](http://www.instituteofclinicalresearch.org/id390your_careerZtrainingZAcademic_Courses) Vpogled: 18. 7. 2006.
36. Orme MC. Clinical pharmacology education in Europe: Undergraduate through postgraduate to continuing professional development. *Am J Ther* 2003; 10: 462-4.
37. Griffin JP, O'Grady J, D'Arcy PF, eds. The textbook of pharmaceutical medicine. Belfast: The Queen's University; 1998.
38. Kuhlmann J. Aufgaben der klinischen Pharmakologie in der frühen Phase der Arzneimittelentwicklung. *Med Klin* 1999; 94: 290-9.
39. Lewis P. The clinical pharmacologist in drug discovery and development. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 133-6.
40. Zikopoulos A. Pharmacoeconomics for the pharmaceutical industry in Europe. *Int J Pharm Med* 2003; 17: 201-9.
41. Boissel J-P. Planning of clinical trials. *J Intern Med* 2004; 255: 427-38.
42. Forrow L, Taylor WC, Arnold RM. Absolutely relative: how research results are summarized can affect treatment decision. *Am J Med* 1992; 92: 121-4.
43. Waller PC, Evans SJW, Beard K. Drug safety and regulation. *BMJ* 2005; 331: 4-5.
44. Roberts I, Wan Po AL, Chalmers I. Intellectual property, drug licensing, freedom of information, and public health. *Lancet* 1998; 352: 726-9.
45. Leape LL. Reporting of adverse events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1633-8.
46. Johnson J, Tanner A. Postmarketing surveillance: Curriculum for clinical pharmacologists. Part I: Postmarketing surveillance within the continuum of the drug approval process. *J Clin Pharmacol* 1993; 33: 904-11.
47. Johnson J, Tanner A. Postmarketing surveillance: Curriculum for clinical pharmacologists. Part II: Clinical and regulatory considerations. *J Clin Pharmacol* 1993; 33: 1015-22.
48. Lataste X, Whitehouse IJ. Clinical pharmacology - Training and career. *Eur J Pharmacol* 1981; 21: 261-2.
49. Von Bergmann K. Aufgaben von Ethikkommissionen. *Med Klin* 1999; 94: 57-9.
50. Etmiman M, Wright JM, Carleton BC. Evidence-based pharmacotherapy: Review of basic concepts and applications in clinical practice. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 1193-200.
51. WHO. Rational approach to therapeutics. WHO Model formulary 2002. Geneva: WHO; 2002.
52. Werkö L. The rational use of medicines. *Intl J Technology Assessment in Health Care* 1995; 11: 391-9.
53. Smith AJ. Unfinished business: clinical pharmacology and world health. In *J Risk & Safety Med* 2005; 17: 65-71.
54. Walley T. Rational prescribing in primary care. A role for clinical pharmacology in Europe? *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 1998; 20 Suppl A: 31-5.
55. Ahearn MD, Kerr SJ. General practitioner's perceptions of the pharmaceutical decision-support tools in their prescribing software. *MJA* 2003; 179: 34-7.
56. Boissel J-P, Amsallem E, Cucherat M, Nony P, Haugh MC. Bridging the gap between therapeutic research results and physician prescribing decision: knowledge transfer, a prerequisite to knowledge translation. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 609-16.
57. Fu AZ, Liu GG, Christensen DB. Inappropriate medication use and health outcomes in the elderly. *JAGS* 2004; 52: 1934-9.
58. Blix HS, Viktil KK, Reikvam Å, Moger TA, Hjemaaas BJ, Pretsch P, et al. The majority of hospitalised patients have drug-related problems: results from a prospective study in general hospitals. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 651-8.
59. Fialová D, Topinková E, Gambassi G, Finne-Soveri H, Jónsson PV, Carpenter I, et al. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA* 2005; 293: 1348-58.
60. Curtis LH, Østbye T, Sandersky V, Hutchison S, Dans PE, Wright A, et al. Inappropriate prescribing for elderly Americans in a large outpatient population. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1621-5.
61. Hogerzeil HV. Promoting rational prescribing: an international perspective. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39: 1-6.
62. Mucklow JC. Clinical pharmacology and therapeutics in a changing world. *JR Coll Physicians Lond* 1999; 33: 205-7.
63. Maxwell S, Walley T, Ferner RE. Using drugs safely. *BMJ* 2002; 324: 930-1.
64. Soto J. Efficiency-based pharmacotherapy: the new paradigm for the 21<sup>st</sup> century in medicine. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 525-7.
65. Speight TM, Holford NHG, eds. Avery's Drug treatment. 4th edition. Auckland: Adis; 1997.
66. Vitezić D, Mršić-Pelčić J, Župan G. Kliničko ispitivanje lijekova: Klinički pokus. *Medicina* 2004; 42: 177-80.
67. Sinclair S. Evidence-based medicine: a new ritual in medicine teaching. *Brit Med Bull* 2004; 69: 179-96.
68. Spriet A, Dupin-Spriet T. Good practice of clinical drug trials. Third edition. Basel: Karger; 2005.
69. Gallin JI, ed. Principles and practice of clinical research. Amsterdam: Academic Press; 2002.
70. Anon. Principles of clinical pharmacology. Dosegljivo na: [www.cc.nih.gov/researchers/training/principles.sthtml](http://www.cc.nih.gov/researchers/training/principles.sthtml) Vpogled: 10. 1. 2005.