

ОТ ФАРМАКОДИНАМИКИ К КЛИНИЧЕСКИМ ЭФФЕКТАМ И РЕЗУЛЬТАТАМ ТЕРАПИИ

В.В. Удут, Е.В. Бородулина, В.Г. Соловьева, Г.А. Попова

ГУ НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН, Томск

...Вполне вероятно и даже больше, именно в оценке взаимодействий может открыться суть явления, хотя здесь и присутствует некий парадокс - анализируется функция, изучение которой удел синтеза.

Из бесед с Н.В.Васильевым

Практикующему врачу большим подспорьем служит всё возрастающий процесс алгоритмизации лечения. Действительно, обобщенные данные проспективных исследований, используемые при формировании «стандартов терапии», позволяют получить объективную информацию об эффективности того или иного лекарственного препарата либо их комбинаций. С одной стороны, всё это упрощает работу врача, позволяя сконцентрировать внимание на процедурах диагностики (что, впрочем, вполне естественно) и чуть меньше задумываться при формировании схем терапии. С другой стороны, за паттернами терапии теряется не только индивидуальный подход к лечению, но и системный подход в анализе предполагаемых эффектов лечения. Действительно, особенности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственного средства зависят не только от возраста, пола, принимаемой пищи, генетического полиморфизма ферментов метаболизма, состояния почек, печени, биоритмов и т.д. (Сергеева С.А., 2001; Кукес В.Г., 2002; Srivastava P., 2003), но и от сложности и многоконтурности регуляции систем мишеней. В таких условиях оптимальной моделью оценки эффектов действия фармакологического средства является монокаузальное заболевание, да и то лишь в тех случаях, когда этиотропного средства бывает достаточно не только для купирования патологического процесса, но и для устранения его последствий.

В клинической практике наиболее приближенной к искомой модельной ситуации может явиться обострение язвенной болезни желудка (ЯБЖ). Действительно, до последнего времени при этом заболевании рекомендовали курсовой

прием этиологически и патогенетически оправданного средства из группы блокаторов H_2 -рецепторов гистамина (Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., 2002; Григорьев П.Я., 2002; Freedmen M.D., 1999).

Эти препараты используются в терапии ЯБЖ далеко не одно десятилетие. Внедрение их в клиническую практику существенно повлияло на прогноз заболевания: сократились сроки рубцевания дефектов слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, увеличилась частота заживления язв, уменьшилось число осложнений заболевания. Эффективность антагонистов H_2 -рецепторов гистамина связывают, в первую очередь, с их ингибирующим действием на секрецию соляной кислоты. Препараты этой группы позволяют удерживать $pH > 3$ в течение длительного времени. При описании терапевтических эффектов этих препаратов практически во всех исследованиях акцент делается именно на этой составляющей механизма действия (Алексеев С.А., Тимошин С.С., 1999; Хомерики С.Г., Хомерики Н.М., 2002; Лазебник Л.Б. и др., 2003; Kurosaw S., 2002; Wang K, Lin H.J., 2004). Помимо этого, они оказывают антисекреторное действие, подавляют базальную и стимулированную выработку пепсина, увеличивают продукцию желудочной слизи, секрецию бикарбонатов, улучшают микроциркуляцию в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, нормализуют гастродуоденальную моторику. Все эти эффекты достаточно подробно изучены и описаны.

Анализ специфических и неспецифических, но не менее важных, эффектов действия блокаторов H_2 -рецепторов гистамина базируется на изучении ряда клинических и параклинических

характеристик, полученных в группе из 112 пролеченных пациентов с обострением ЯБЖ. Непременными условиями для вхождения в группу были: мужской пол, сроки от начала обострения в пределах 4—5 дней, госпитализация и монотерапия препаратом «циметидин» в дозировке 200 мгх3 р/сут и 400 мг на ночь.

С первым неожиданным результатом мы столкнулись при оценке динамики секреторной способности желудка. Оспаривать ведущую роль изменения кислотно-пептической активности желудочного содержимого в патогенезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки — дело бесперспективное. Хотя в последнее время появляется немало публикаций, касающихся нивелирования роли гиперацидного состояния в ulcerogенезе. Тем не менее анализ полученных результатов (табл. 1) показал, что обострение язвенной болезни в большинстве случаев протекало на фоне увеличения объема желудочной секреции, как базальной (в норме 50—100 мл), так и стимулированной (в норме 100—140 мл), что не расходится с данными современной литературы. На 14-е сут лечения была отмечена тенденция к уменьшению показателя до среднестатистических значений нормы, через 3 нед значение «часового напряжения» даже пре-

вышало исходный уровень. Полученные результаты свидетельствуют о том, что под влиянием циметидина существенного изменения объема желудочной секреции не происходит. Идентично объему базальной и стимулированной секреции изменялись показатели концентрации водородных ионов и дебит-часа ионов водорода. Свободная HCl как при базальной, так и при стимулированной секреции в процессе терапии незначительно, по сравнению с исходными параметрами, но увеличивалась. Дебит-час свободной HCl при базальной секреции имел направленность к увеличению, в то время как при субмаксимальной стимуляции гистамином этот показатель, напротив, незначительно уменьшился, что соответствует описываемым точкам приложения фармакологического действия антагонистов H₂-рецепторов гистамина. Известно, что концентрация ионов водорода в растворе является мерой его кислотности. Поскольку динамика характеризующих ее показателей была неоднозначна, мы не можем взять на себя смелость категоричного суждения об обязательном выраженном "тормозящем" влиянии препарата на кислотообразующую функцию желудка. Тем более, что если через короткий срок после назначения препарата (14 сут) анализируемые параметры, по крайней мере объем желудочной

Таблица 1
Состояние ряда показателей желудочной секреции у больных с обострением язвенной болезни желудка в динамике терапии с использованием блокатора H₂-рецепторов гистамина ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	До лечения	14-е сутки	21-е сутки
Базальная секреция			
Часовое напряжение, мл	111,3±13,97	94,4±16,38	121,67±26,38
Свободная HCl, ммоль/л	197,52±43,11	330,02±78,65	286,58±88,24
Дебит-час свободной HCl, ммоль/ч	6,49±1,72	9,38±2,65	9,64±3,39
Стимулированная секреция			
Часовое напряжение, мл	162,74±19,39	145,65±21,6	185,01±17,98
Свободная HCl, ммоль/л	640,56±83,29	779,9±85,14	733,29±82,43
Дебит-час свободной HCl, ммоль/л	50,69±19,94	31,45±5,29	36,44±6,25

секреции, имели направленность изменений в сторону среднестатистического значения нормы, то к окончанию терапии они все же превышали исходные значения. Основываясь на данных, полученных в результате проведенной работы, можно вести речь лишь о модулирующем влиянии препарата на кислотопродуцирующую активность желудка.

С одной стороны, отсутствие существенной динамики показателей секреторной способности можно было бы объяснить тем, что исследование проводилось в утренние часы, натощак, до приема препарата и блокирующее действие принятой дозы циметидина на париетальные клетки к тому моменту истощалось и они начинали функционировать в практически привычном режиме. Но это не объясняет, хотя и статистически не значимую, но имеющую место тенденцию к увеличению оцениваемых параметров по мере продолжения терапии. И хотя среднестатистические значения не позволяют в полной мере это продемонстрировать, но при анализе индивидуальных данных в подавляющем большинстве случаев зарегистрированная тенденция имела место. Подтверждением полученных данных может выступать и известный "синдром рикошета" с вторичными гиперсекреторными реакциями при резкой отмене препарата. Почему так происходит? Казалось бы, используемое лекарственное средство должно иметь существенное ингибирующее влияние на кислотопродукцию. Нам представляется, что вскрытый феномен можно объяснить тем, что в устоявшемся контуре регуляции секреторной способности желудка, при выключении или ослаблении влияния одного из звеньев, происходит уменьшение общего эффекта стимуляции с последующей активацией альтернативных механизмов, которые в сумме воздействия могут даже превосходить эффект стимуляции, имеющий место исходно. В чрезвычайно упрощенном виде (по действию на париетальную клетку) это можно представить следующим образом. Блокада одного из основных стимуляторов кислотопродукции (ацетилхолина, гастрина или гистамина при селективном воздействии) на определенное время уменьшает их суммарный эф-

фект. Но поскольку регулирующие воздействия в любой биологической системе подчиняются принципам обратной связи, то с течением времени происходит компенсаторное увеличение влияния альтернативных компонентов регуляции, а этот феномен не может быть четко дозирован (Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Удут В.В., 1995; Крыжановский Г.Н., 2002). Таким образом, видимо, речь можно вести лишь о физиологически оптимальной модуляции состояния секреторной способности желудка, формирующей условия для эффективной реализации репаративных процессов в патологически измененной слизистой оболочке.

Другим и на первый взгляд неожиданным результатом явились существенные изменения в состоянии вегетативной регуляции функций при терапии блокатором H_2 -рецепторов гистамина. В качестве отправной информации для анализа полученных результатов были использованы данные, полученные при исследовании вегетативного тонуса и оцененные по индексу Кердо у соматически здоровых мужчин сопоставимого возраста. Полученные результаты по представительству типов вегетативного обеспечения функций при состоянии «здоровья» и в период обострения ЯБЖ, до начала терапии, представлены на рис. 1. Обострение ЯБЖ сопровождается, характеризуется или проявляется не только смещением «чаши весов» в сторону энергетически «затратной» симпатикотонии, но



Рис. 1. Представительство типов вегетативного тонуса при обострении язвенной болезни желудка

и, по сути дела, формирует два крайних состояния вегетативного буфера — «симпатикотонию» и «парасимпатикотонию». В первую очередь это является косвенным доказательством того, что напряженность процессов адаптации, характеризующаяся симпатикотонией, приводит к истощению энергетических резервов организма и переходу к их накоплению, которое и происходит в наименее энергоемком состоянии — парасимпатикотонии. Но поскольку морфологический субстрат заболевания не ликвидирован, продолжение патологической импульсации позволяет сохранять напряженность адаптивных процессов, приводя к одному из вариантов вегетативной дистонии: смене «симпатикотонии» на «парасимпатикотонию» и наоборот, с практическим исключением «нормотонии». Кроме того, процессы адаптации идут с активацией всех регуляторных механизмов, и в этих условиях достижение динамического равновесия в состоянии вегетативной нервной системы может быть реализовано лишь в исключительных случаях (Саркисов Д.С., 1990; Гаркави Л.Х. и др., 1998; Вейн А.М., 1997, 2000; Баевский Р.М., 2000.). По нашим данным, только у 5 пациентов к 14-м сут терапии купировались явления вегетативной дистонии, и именно у этих больных имело место раннее закрытие язвенного дефекта.

Имеющиеся данные о механизмах действия блокатора H_0 -рецепторов гистамина не позволяли ожидать сколь-либо существенных изменений со стороны тонуса и реактивности вегетативной нервной системы. Однако изменения, касающиеся представительства типов тонуса ВНС, по ходу терапии были достаточно выражены (рис. 2). Так, в процессе лечения значительно увеличился процент «эутоников»: исходно - 7,3 %, на 14-е сут - 9,9 и 30 % на момент окончания наблюдения. Противоположную направленность имела динамика процента лиц с преобладающей активностью симпатического отдела ВНС. Если в период обострения заболевания они были представлены практически 50 %, то на 21-е сут курсового приема препарата на долю «симпатикотоников» приходилось лишь 20% пациентов. Представительство пациентов с вскрытым преобладанием парасимпатических влияний изменилось с 42,8 % на момент начала наблюдения до 50 % при его окончании.

Таким образом, к исходу клинически подтвержденного эффективного лечения структура представительства типов тонуса ВНС в определенной мере приобретает «черты», характерные для «здоровых» лиц. По крайней мере к эффектам проведенной терапии можно отнести перераспределение структуры представительства типов вегетативного обеспечения функций изменившегося за счет увеличения случаев с «эутонией» при уменьшении доли «симпатикотоников». Получается, что уменьшение патологической импульсации (за счет купирования определенных звеньев патогенеза заболевания) со стороны пораженного органа своим следствием имеет модификацию состояния ВНС. Однако по данным ортостатической пробы при проведении терапии обратило на себя внимание увеличение числа лиц, находящихся в состоянии избыточного вегетативного обеспечения (ИБО), причем перераспределение в основном происходило за счет встречаемости недостаточного вегетативного обеспечения (НВО).

Таким образом, уменьшение встречаемости суммарной симпатикотонии в группе не является критерием меньшей напряженности вегетативного обеспечения, хотя в данной ситуации может свидетельствовать о влиянии блокатора H_2 -рецепторов гистамина на подавление активности симпатического отдела ВНС. Этот феномен, по сути, укладывается в спектр фармакодинамических свойств препарата. Действительно, гистамин содержится практически во всех органах и тканях и, в частности, является медиатором постганглионарных симпатических волокон п. *vagus* (Хаулике И., 1978; Сергеев П.С. и

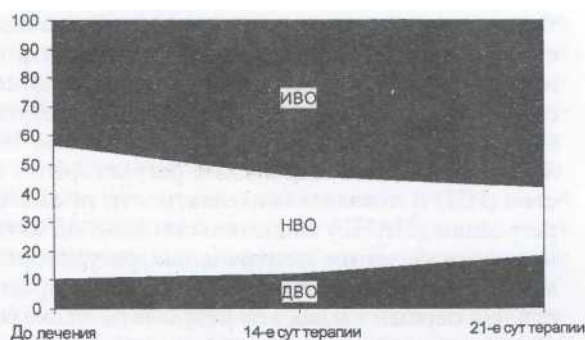


Рис. 2. Динамика тонуса ВНС на этапах монотерапии циметидином язвенной болезни желудка

др., 1996). Исходя из этого можно предположить участие парциальной блокады H_2 -рецепторов в уменьшении общего эффекта симпатической стимуляции, что находит свое подтверждение в результатах оценки динамики тонуса ВНС.

Ясно, что зарегистрированные изменения являются лишь частью характеристик понятия «вегетативное обеспечение функций». Последнее включает не только характеристику активности отделов ВНС, но и целый комплекс факторов (от гемодинамических до нейрогуморальных), определяющих «величину» реакции. Увеличение диапазона «реакций» свидетельствует о повышении функциональной активности эрготропной системы, в основе которой лежит активация симпатического отдела ВНС. Причем вполне возможно, что активность системы в состоянии «функционального покоя» значительно ниже, чем при действии раздражителя, когда в ответную реакцию включаются и высшие центры эрготропной регуляции. В таком варианте адаптивный ответ симпатической нервной системы по «силе» может превосходить суммарную активность трофотропных систем. Объяснение подобного рода несоответствия возможно с привлечением в детальный анализ параметров вариационной пульсометрии. Переходя к оценке изменений показателей вариационной пульсометрии в процессе терапии, можно говорить о том, что прирост величин вариационного размаха, с максимумом на 14-е сут лечения, свидетельствует в пользу активации парасимпатического отдела ВНС (табл. 2). Аналогичная динамика, но менее выраженная, имела место и со стороны показателей симпатической нервной системы (АМо). При этом изменения их соотношения (ИВР) в динамике терапии не достигали статистической значимости, хотя тенденция к преобладанию эрготрофных влияний и усугублению сформировавшейся на этапе становления заболевания вегетативной дистонии, несомненно, сохранялась. Увеличение индекса напряжения регуляторных систем (ИН) и показателя адекватности процессов регуляции (ПАПР) свидетельствовало об активном подключении центральных регуляторных механизмов в обеспечение адаптивных процессов. На первый взгляд эти результаты несколько противоречат данным, полученным при оценке тонуса ВНС (по результатам расчета индекса Кердо). Но следует помнить, что расчетный

индекс представляет собой интегративный показатель, отражающий сиюминутное состояние взаимоотношения отделов ВНС, и не позволяет оценить вклад каждого из них в процесс обеспечения гомеостаза.

Таким образом, данные анализа параметров вариационной пульсометрии подтвердили феномен усиления напряжения функциональной активности центральных регуляторных систем в процессе терапии.

Чтобы подтвердить или опровергнуть этот феномен, мы предприняли попытку изучить динамику адаптивных процессов по фазовому представительству общего адаптационного синдрома (табл. 3). Безусловно, суждение о состоянии организма с позиций оценки адаптационных реакций, рассчитанных только на основании формулы периферической крови, представляется несколько односторонним, но, с другой стороны, подобный подход позволяет судить о наличии комплекса изменений в нейроэндокринной системе и о направленности этих изменений. Распределение представительства типов адаптационных реакций, зарегистрированных при обострении язвенной болезни, во многом отличается от такового в группе контроля. Значительно чаще, чем у здоровых лиц, определяется реакция по типу стресса и напряжения, а максимальный процент встречаемости приходится на зону повышенной активации. Физиологически оптимальные типы адаптации, особенно тренировка, регистрируются в значительно меньшем проценте случаев, что, несомнен-

Таблица 2
Динамика параметров вариационной пульсометрии в ходе терапии язвенной болезни желудка с использованием блокатора H_2 -рецепторов гистамина ($X \pm m$)

Показатель	До лечения	14-е сут	21-е сут
Вариационный размах, с	0,16 $\pm$ 0,05	0,31 $\pm$ 0,03 *	0,23 $\pm$ 0,01 *
Мода, с	0,83 $\pm$ 0,02	0,81 $\pm$ 0,05	0,76 $\pm$ 0,07
Амплитуда моды, %	44,8 $\pm$ 4,3	46,7 $\pm$ 5,1	50,7 $\pm$ 4,4
Индекс напряжения регуляторных систем	156,5 $\pm$ 52,7	226,7 $\pm$ 87,2	278,9 $\pm$ 86,9
ИВР	251,9 $\pm$ 52,7	347,9 $\pm$ 12,2	416,8 $\pm$ 24,3 *
ВПР	6,1 $\pm$ 1,1	8,3 $\pm$ 2,3	9,48 $\pm$ 2,32
ПАПР	54,4 $\pm$ 6,1	59,6 $\pm$ 7,2	69,7 $\pm$ 7,5

Таблица 3

Динамика компенсаторно-приспособительных реакций при использовании в терапии язвенной болезни желудка блокатора H_2 -рецепторов гистамина, %

Тип реакции	Контроль	Обострение язвенной болезни		
		До лечения	14-е сутки	21-е сутки
Стресс	3	7,5	2,7	3,4
Напряжение	10	22,5	13,5	3,4
Зона повышенной активации	14	30	37,8	37,9
Зона спокойной активации	28	27,5	21,6	20,8
Тренировка	45	12,5	24,4	34,5

но, свидетельствует о напряженности компенсаторно-приспособительных процессов. В ходе терапии было выявлено значительное перераспределение фазового представительства общего адаптационного синдрома и, хотя напряжение в обеспечении гомеостаза сохраняется, и даже имеет место некоторое увеличение удельного веса фазы «зона повышенной активации», доля физиологически оптимальных реакций возрастает и является подтверждением позитивных изменений в состоянии регуляторных систем.

Одним из возможных вариантов объединения всего многообразия разнородных факторов этиопатогенеза язвенной болезни желудка представляется оценка нарушений в механизмах регуляции функциональной активности верхних отделов желудочно-кишечного тракта. При этом внутренняя структура поддержания физиологического оптимума состояния желудочно-кишечного тракта представляет собой множество контуров, работающих преимущественно по принципу отрицательной обратной связи, функция которых имеет выраженную степень свободы (автономность). С другой стороны, язвенная болезнь желудка представляет собой стресс-зависимую нозологию — дисадаптоз, причинами инициации и становления которой, вплоть до выраженной клинической манифестации, следует считать нарушения компенсаторно-приспособительных механизмов, формирующиеся за счет дисбаланса иерархически вышних контуров регуляции — центральной не-

рвной системы и вегетативной нервной системы, с участием огромного числа регуляторных медиаторов. Поскольку в клинических условиях не всегда имеется возможность, а в подавляющем большинстве случаев ее нет, оперировать данными, полученными при оценке параметров рецепторного и медиаторного уровней, значимость оценки интегративных показателей обеспечения гомеостаза при любых соматических заболеваниях, а тем более при дисрегуляторных нозологиях, а именно таковой является язвенная болезнь желудка, несомненна. Кроме того, сложность структур организации жизнеобеспечения не всегда позволяет вычленять эффекты и анализировать их в «модельном» виде. Именно поэтому нами в анализ был отобран ряд интегративных параметров, в частности оценка тонуса ВНС и фазности адаптационных реакций, которые позволяют получать достаточно объективную информацию по результирующей эффекта воздействия. А именно, оценивалась зависимость состояния процессов адаптации (определяемого по фазам ОАС) от вегетативного обеспечения функций (определяемого по результатам вариационной пульсометрии) на этапах терапии. При проведении корреляционного анализа в качестве опорного ряда сравниваемых величин было использовано цифровое обозначение фаз ОАС от 1 до 5, где 1 соответствовала реакции «тренировки», 2 — «ЗСА», 3 — «ЗПА», 4 — «напряжения», а 5 — реакции «стресс». В табл. 4 представлены коэффициенты корреляции, рассчитанные между мониторируемыми параметрами вариационной пульсометрии и сформированным «рядом» цифровых обозначений фаз общего адаптационного синдрома. Исходно выявлена выраженная зависимость между показателями, характеризующими активность симпатического отдела вегетативной нервной системы и напряженность адаптивных процессов. В пользу этого свидетельствуют отрицательные значения коэффициентов корреляции между напряженностью процессов адаптации и значениями RR, моды, вариационного размаха и присутствующая положительная обратная связь с показателем амплитуды моды. Косвенным подтверждением зарегистрированного факта выступает вскрытая прямая зависимость с показателем индекса напряжения регуляторных систем, который, в свою очередь, отражает степень вовлечения центральных регуляторных систем в

Таблица 4

Величины коэффициентов корреляции между фазами общего адаптационного синдрома и параметрами вариационной пульсометрии

Срок наблюдения	RR, с	Вариационный размах, с	Мода, с	Амплитуда моды, %	Индекс напряжения регуляторных систем
Знак корреляции до лечения	« - »	« - »	« - »	« + »	« + »
Блокатор H ₂ -рецепторов гистамина					
14-е сутки	-0,25	-0,16	-0,20	0,14	-0,19
21-е сутки	0,7	0,8	0,8	0,5	0,8

поддержание гомеостаза и усиление роли эрготрофных механизмов.

К середине курсового приема блокаторов H₂-рецепторов гистамина показатели, характеризующие взаимозависимость оцениваемых параметров, были практически аналогичными таковым до проведения терапии, за исключением изменения знака корреляции с индексом напряжения регуляторных систем, при этом корреляционные зависимости были слабыми во всех случаях. К окончанию лечения, при достижении хороших клинических результатов, анализируя значения расчетных показателей, их совокупность можно охарактеризовать как присутствующую высокую степень положительной корреляционной зависимости между мониторируемыми параметрами, при достоверности изменений, составившей $p < 0,05$. С одной стороны, это может свидетельствовать об уменьшении симпатических влияний (КК с АМо 0,5), что согласуется с результатами динамики тонуса ВНС, а с другой стороны - об увеличении "жесткости" влияний иерархически вышестоящих регуляторных формаций, при сохранении высокой активности процессов адаптации, даже в условиях исчезновения собственно морфологического субстрата заболевания.

Таким образом, далеко не последнюю роль в механизме действия блокаторов H₂-рецепторов гистамина играют вегетостабилизирующие эффекты. Сохраняющееся напряжение эрготрофных систем и активное, в процессе терапии, подключение высших центров обеспечения гомеостаза, возможно, являются следствием активации альтернативных механизмов регуляции секреторной функции желудка (при исключении влияния одного из основных стимуляторов

секреции - гистамина). Вполне вероятно, что именно сохраняющаяся и достаточно выраженная централизация управления функциями и присутствующая вегетативная дистония (не купирующаяся при использовании блокаторов H₂-рецепторов гистамина) лежат в основе формирования рецидивов заболевания, зарегистрированных при проспективном наблюдении. Следовательно, рекомендуемая при обострении язвенной болезни желудка длительная терапия препаратами этой группы, а тем более профилактическое лечение вызывают ряд вопросов.

Представленная информация о механизмах действия блокатора H₂-рецепторов гистамина — лекарственного средства, побывавшего в ранге «золотого стандарта» противоязвенной терапии, может несколько не укладываться в представления о его фармакодинамике. И даже больше: наверняка вскрытые феномены влияния этого препарата на состояние вегетативного обеспечения функций регистрировались врачами в ходе проводимой терапии, но классифицировались они, в лучшем случае, лишь как побочные эффекты, а зачастую как явления, не связанные с проводимым лечением. Принимая во внимание действительную сложность анализа клинических ситуаций, мы попытались продемонстрировать возможности системного подхода в получении объективной информации о механизмах действия лекарственного средства на организменном уровне. Вполне вероятно, что такие подходы откроют новые перспективы в исследованиях, посвященных актуальным проблемам поиска и формирования современных программ комплексной и комбинированной терапии в рамках доказательной медицины, но с привлечением чуть меньших когорт обследуемых.