

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СОВРЕМЕННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Е. В. Щетинин, В. А. Батури, М. Ю. Вафиади, С. П. Милосердова
Ставропольский государственный медицинский университет

Одной из важнейших задач патофизиологии остается формирование принципов и методов лечения и профилактики заболеваний [1]. Вместе с тем разработка фармакотерапевтических подходов невозможна без качественной диагностики, которая основывается на клиническом мышлении врача со знаниями причин, условий, механизмов и общих закономерностей возникновения, развития и завершения болезней, патологических процессов, состояний и реакций.

Формирование клинического мышления начинается с первого курса обучения в медицинском вузе, когда студент начинает познавать основы теоретических дисциплин, сразу же применяя их при овладении практическими навыками. К моменту изучения общей патологии студент уже овладевает фундаментальными и прикладными основами физики, химии, биологии, анатомии, гистологии, физиологии человека, осваивает принципы моделирования процессов у здорового человека.

Клиническое мышление является одной из наиболее тонких и трудных разновидностей моделирования. Осмотрев и выслушав больного человека, изучив результаты различных исследований (биохимических, электрофизиологических, функциональных и пр.), врач создаёт интеллектуальную модель пациента и его болезни. С учётом этого он моделирует схему дальнейшего диагностического поиска, методы терапии и профилактики болезни у конкретного пациента. Формирование у студентов основ такого мышления достигается в процессе проведения студентами патофизиологического анализа конкретных экспериментальных или клинических данных, при решении ситуационных задач на занятиях.

На современном этапе, учитывая внедрение принципов доказательной медицины, наиболее сложным для врача остается постановка пациенту диагноза. Планирование фармакотерапевтического комплекса производится в рамках утвержденных стандартов лечения, в которых указаны препараты, с доказанной клинической эффективностью. Вместе с тем кажущаяся простота планирования фармакотерапии наталкивается на индивидуальное многообразие проявлений протекающих патологических процессов и сопутствующей патологии у пациентов, количественную и качественную непред-

сказуемость фармацевтического рынка, негативное отношение людей к врачам, которое культивируется средствами массовой информации.

Обратимся к основным принципам фармакотерапии:

I. Обоснованность фармакотерапии.

II. Выбор наиболее эффективного, безопасного и приемлемого для пациента препарата.

III. Выбор схемы (технологии) применения препарата.

I. Обоснованием для назначения лекарственного препарата или фармакотерапевтического комплекса является установленный объективными методами диагноз. Только знание этиологии и патогенеза болезни, патологического процесса, патологического состояния, выявляемых в ходе осмотра и опроса, позволяет врачу понять и оценить процессы, происходящие в организме больного человека, а в дальнейшем, предлагая комплекс диагностических мероприятий, доказать или опровергнуть собственные представления о характере заболевания у пациента. В случае подтверждения предполагаемого врачом диагноза можно выстраивать модель воздействий как лекарственного, так и немедикаментозного характера.

Вместе с тем моделирование фармакотерапевтических подходов при установленном диагнозе зачастую не учитывает несколько моментов:

- болезнь – это состояние организма, при котором адаптационные возможности (саногенетические механизмы) не справляются с последствиями повреждающих воздействий. Болезнь – это сложная общая реакция организма на действие повреждающих факторов внешней среды – это качественно новый жизненный процесс, сопровождающийся структурными, метаболическими, функциональными изменениями органов и тканей разрушительного и приспособительного характера, приводящими к снижению приспособляемости организма к непрерывно меняющимся условиям окружающей среды и к ограничению трудоспособности» [1]. К огромному сожалению, планируя фармакотерапевтические мероприятия, врач не всегда оценивает роль индивидуальной реакции человека на болезнь. Эта реакция зависит от критериев индивидуальной реактивности организма: количественных (скорость возникновения реакции, амплитуда, продолжительность реакции) и качественных (защитный потенциал организма, его пассивная и активная резистентность) механизмов формирования функциональных систем сохранения жизни, а также от факторов индивидуальной реактивности организма (наследственность, возраст, пол, история жизни, конституция организма) [2, 3]. Не всегда просчитываются варианты воздействий препаратов на компенсаторные компоненты при развитии болезни:

- Врач рассматривает доказательную базу оценки эффективности лекарственных препаратов. Вместе с тем препаратов с доказанной эффективностью на фармацевтическом рынке значительно меньше, чем препаратов, указанных в стандартах терапии и используемых врачами в повседневной практике [8].

Щетинин Евгений Вячеславович,
доктор медицинских наук, профессор, проректор
по научной и инновационной работе, заведующий кафедрой
патологической физиологии
Ставропольского государственного медицинского университета;
тел.: (8652) 352684; e-mail: ev.cliph@Rambler.ru

Батури Владимир Александрович,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой
клинической фармакологии, бактериологии, аллергологии и
иммунологии ИПДО
Ставропольского государственного медицинского университета;
тел.: (8652) 352524; e-mail: v_baturin@mail.ru

Вафиади Марина Юрьевна,
кандидат медицинских наук, доцент кафедры
патологической физиологии
Ставропольского государственного медицинского университета;
тел.: (8652) 352684; e-mail: vafadi@mail.ru

Милосердова Светлана Петровна,
ассистент кафедры патологической физиологии
Ставропольского государственного медицинского университета;
тел.: (8652) 352684

- Какие виды терапии применить к пациенту. Наибольшей эффективностью обладает этиотропная терапия, воздействующая на причины и условия возникновения болезни. Патогенетическая терапия невозможна без знания механизмов развития болезни и механизмов действия лекарственных препаратов.

Кроме того, в патогенезе развития болезни врач должен уметь выделять механизмы повреждения (собственно патогенез) и механизмы защитно-компенсаторных реакций на это повреждение. Эффективность патогенетической терапии будет зависеть и от умения врача выделить в механизме повреждения начальное звено патогенеза, ведущее (главное) звено, причинно-следственную связь, «порочный круг» [4, 5]. Большое значение имеет саногенетическая терапия, которая направлена на активизацию защитно-компенсаторных механизмов. Симптоматическая терапия в лучшем случае повысит качество жизни пациента в период лечения и не навредит ему.

Именно поэтому прогнозирование эффекта и моделирование процессов, происходящих в организме больного человека, основанных на патофизиологических знаниях, остаются главным подспорьем в ожидаемом результате терапии. Планирование лечения больного с гипертонической болезнью невозможно без знания нарушений в механизмах нервной регуляции, места почечного фактора в гуморальном обеспечении поддержания повышенного артериального давления, взаимосвязи функции сердца, сосудистого тонуса и объема циркулирующей крови между собой и регулируемыми механизмами. Только сопоставление всех возможных вариантов взаимодействия механизмов регуляции АД с поиском причин и условий развития болезни у конкретного пациента, выявление порочных кругов патогенеза позволяют выбрать нужное направление в терапии.

Кроме того, врачи упускают из виду пользу немедикаментозных методов лечения, которые, воздействуя на адаптационные механизмы организма, способны существенным образом изменить исход заболевания. Прежде всего, следует отметить факторы социального характера. Социальные факторы остаются важнейшими этиологическими факторами (причиной и условием) в развитии болезней цивилизации, занимающих лидирующие позиции в списке частоты заболеваемости и смертности. Обязательными следует признать психологические воздействия на больного с изменением образа его жизни, режима питания, сна-бодрствования, отношения к факторам риска усугубления повреждения (курение, стрессы, лишний вес, гиподинамия и др.), а также формирование у больного желания лечиться и вылечиться, создание модели процесса выздоровления с объяснением ему всех возможных вариантов течения и исходов болезни.

II. Кажущаяся простота выбора конкретного препарата для проведения терапии с использованием стандартов зачастую превращается в долгий перебор вариантов. Выбор осложняется еще и изобилием «дженериков» на фармацевтическом рынке, в отношении которых нет практически никаких сведений о биоэквивалентности с оригинальными препаратами. В основе рационального выбора препарата лежат три подхода:

- препарат должен быть наиболее эффективным;
- препарат должен быть безопасным;
- препарат должен быть приемлемым для больного.

Прогнозирование эффективности терапии строится на знании доказательной базы. Наиболее доступным для врача источником остается «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» [8], о существовании которого, впрочем, осведомлена лишь часть специалистов [6]. Врачи зачастую пользуются коммерческой информацией, предоставляемой производителями лекарственных препаратов. Выбор препарата бу-

дет качественным только тогда, когда врач объективно подтвердит диагноз, проанализировав процессы в организме больного (включая саногенетические), оценит потенциальную пользу терапии с учетом доказательной базы, отвлечется от коммерческой составляющей выбора препарата в пользу прогнозируемой эффективности с учетом качества его производства. К сожалению, найти золотую середину между стоимостью и качеством препарата без специализированных знаний практикующим врачам не представляется возможным. Слишком много параметров необходимо учесть, чтобы оценить качество производства конкретного препарата, стоимость маркетинговой составляющей, что зачастую является коммерческой тайной.

Безопасность лекарственных препаратов необходимо оценивать заранее, поскольку любое действующее вещество в препарате, а также часть балластных веществ, наполнителей являющихся для организма ксенобиотиками – чужеродными веществами. Анализ многообразия и характера патологических процессов в больном организме должен сопровождаться оценкой функции органов и систем, которые реагируют на действие лекарственных средства. Причем важно понимать, что эти реакции имеют двоякую направленность: с одной стороны, действующее вещество модифицирует функцию органа (клетки, клеточных структур, ферментных систем и др.), а с другой – срабатывают краткосрочные и долгосрочные механизмы защиты от воздействия чужеродного агента. В любом случае адаптационные механизмы направлены на удаление лекарственного препарата из больного организма, что требует дополнительной затраты энергии и субстратов метаболизма. Поэтому нежелательные эффекты терапии обязательно надо прогнозировать и контролировать, а в некоторых случаях заранее ограждать больного от их появления с использованием медикаментозных и немедикаментозных воздействий.

В крупных, хорошо спланированных РКИ обязательно приводится статистика выявления нежелательных эффектов терапии исследуемых препаратов. Более того, в коммерческом издании «Видаль» [7] в описании свойств брендовых препаратов нежелательным эффектом отводится центральное место, иногда с фиксацией отдельных случаев проявления побочного действия. Если такая информация попадает к пациенту – создается впечатление, что бренды опаснее дженериков, по которым, зачастую, фирмы подобную информацию просто не предоставляют. Наиболее показательны листки-вкладыши с аннотацией в упаковках лекарственных препаратов: брендовые компании предоставляют качественную информацию на листах формата А4, в то время как производители дженериков иногда ограничиваются скухими сведениями о препарате.

Что же важнее оценивать: прогнозируемую эффективность или безопасность? Вопрос решается в каждой конкретной ситуации. Нередко реаниматологи идут на применение высокотоксичных средств, зная потенциал нежелательных воздействий для спасения жизни пациента. Но назначение витамина В1 пациенту с аллергической патологией или вегетативной дистонией с преобладанием ваготонии для якобы «укрепления организма» должно расцениваться экспертом как неоправданное. Полное отсутствие доказанной эффективности у тиаминна сосуществует со способностью мобилизовать гистамин из тучных клеток с провоцированием тяжелых проявлений аллергии и сдвигом вегетативного равновесия в сторону ваготонии, вплоть до ортостатических обмороков, как результат усиления холинергической передачи в окончаниях парасимпатических нервов. Интересно, что большинство врачей-педиатров приводят множество примеров таких эффектов от введения тиаминна из собственного опыта, расценивая их как вариант течения патологии у детей.

Приемлемый препарат для больного и приемлемый препарат для лечащего врача – большая разница. Врач решает вопрос излечения или компенсации состояния у пациента. Больной зачастую интересуется стоимостью и удобством использования препарата. Нередко приходится сталкиваться со случаями, когда врач «идет на поводу» у пациента и назначает то, что для него удобно и доступно, а не то, что обладает максимально прогнозируемой эффективностью. Вместе с тем врач обязан объяснить пациенту все за и против назначаемой терапии, все ожидаемые результаты, а также исходы в случае невыполнения пациентом всех требований к проводимому лечению. И только при осознанном отказе от применения выбранного препарата, удостоверенного собственноручной подписью пациента в документации, врач может предложить менее эффективную, менее безопасную, но дешевую альтернативу.

III. Как показывает клиническая практика и экспертиза качества лечения пациентов, успех терапии обеспечивается во многом технологией применения препаратов, которая определяется врачом, но исполняется непосредственно пациентом. Большое искусство определить лучшую схему применения, объяснить все ее составляющие так, чтобы пациент в дальнейшем не имел дополнительных вопросов по реализации программы лечения в отсутствии специалиста. Подобная тактика особенно важна при хронических заболеваниях, знание патогенеза которых требует изменения образа жизни. Приходится подстраиваться под лекарственную терапию, учитывать факторы риска (сахарный диабет, бронхиальная астма, гипертоническая болезнь и др.).

Вопросы, которые решает врач при разработке тактики назначения препарата:

- когда начинать терапию;
- куда вводить препарат;
- доза и кратность назначения препарата;
- как долго вводить препарат;
- каковы критерии эффективности проводимой терапии и сроки ее оценки;
- что сделать, чтобы снизить риск появления нежелательных явлений терапии;
- прогноз возможного взаимодействия с другими назначаемыми методами терапии.

В подавляющем большинстве случаев начинают терапию сразу же после постановки диагноза. Лишь некоторые формы инфекционной патологии легкой и средней степени тяжести требуют отсрочки начала применения препарата до установления этиологии процесса (вирусы, микроорганизмы, грибы и др.) или вида возбудителя, когда врач прибегает к методам бактериологической диагностики для выбора препарата.

О пути введения препарата дискуссии идут давно и с переменным успехом. Вряд ли найдется специалист, который будет спорить с постулатом, что действующее вещество должно быть там, где запущены механизмы болезни.

Мы стоим на пороге нового направления фармакологии и фармации, использующего доктрину направленной доставки лекарственного средства к патологическому очагу. Однако чем дальше идет наука в этом направлении, тем больше возникает вопросов технологической направленности, которые требуют проведения фундаментальных патофизиологических и патоморфологических исследований. Поэтому на ближайшие годы (десятилетия? столетия?) единственным методом доставки лекарственных препаратов останется путь распределения по всему организму с током крови. В амбулаторной практике целесообразно использовать энтеральные формы препаратов с доказанной эффективностью – на фармацевтическом рынке достаточно лекарственных средств хорошего качества с прогнозируемой биодоступностью. Тяжелые формы заболеваний требуют внутривенного доступа, однако, учитывая нежелательные последствия данного пути введения, врачи стали чаще

использовать ступенчатую терапию. Чаще всего такая технология применяется при лечении тяжелых инфекционных заболеваний, когда после компенсации состояния больному внутривенное введение заменяют на таблетированные формы антибиотиков. Необходимо также отметить, что в большинстве случаев внутримышечное введение лекарственных препаратов мало чем отличается по биодоступности, скорости наступления эффекта и характеру проявления фармакологических свойств от их введения *per os*, в то время как риск развития тяжелых осложнений (включая смертельные) выше именно при парентеральном применении лекарств.

Значительно больше трудностей возникает при выборе дозы, кратности, а при внутривенном введении и скорости введения препарата. К сожалению, в инструкции по применению препарата нет полной информации обо всех технологических нюансах. В частности, нейро-, нефро-, кардиопротективные свойства некоторых антигипертензивных препаратов проявляются только при использовании высоких доз, которые врачи зачастую просто боятся назначать пациентам. Бензилпенициллин остается лучшим препаратом при лечении менингита, но при введении 6–12 раз в сутки, а для долечивания пациентов со стрептококковым тонзиллитом достаточно вводить его и 2 раза в день. У фенобарбитала седативный эффект и стимуляция метаболизма в печени проявляются при назначении разных доз. Скорость инфузии препарата, а также характер растворителя и его объем нередко являются важными параметрами как в проявлении специфического свойства препарата, так и в развитии нежелательных эффектов терапии. В частности, цефтриаксон, аминогликозиды, эритромицин и некоторые другие антибиотики нельзя вводить струйно в малом объеме растворителя. Гентамицин и амикацин разводят в 100 мл физиологического раствора и вводят 30–60 мин, и других вариантов не предусмотрено. Эритромицин перед введением в вену растворяют в 250 мл растворителя, а внутривенное применение метронидазола возможно со скоростью не быстрее, чем 1 капля в 2 секунды. В противном случае многократно увеличиваются риски развития новых побочных эффектов, связанных с применением препаратов.

Разбор всех вопросов, касающихся технологии применения препаратов – вопрос отдельного сообщения. Хотелось бы только отметить еще последний критерий, поскольку у большинства практикующих врачей нет настороженности в плане развития нежелательных эффектов терапии при добавлении препарата к уже применяемому пациентом лекарственным средствам. Только знание механизмов развития болезни, патологических процессов, механизмов действия конкретных препаратов со всем многообразием фармакологических эффектов позволит врачу прогнозировать ситуацию, моделировать исходы, а значит – быть уверенным в правильности своих действий. Взаимодействие препаратов может происходить еще до попадания в организм (фармацевтическое взаимодействие), либо на этапе движения по организму (фармакокинетическое) или на уровне проявления специфического эффекта (фармакодинамическое). В любом случае основы клинической фармакологии предусматривают знание механизмов регуляции функции органов и систем в различные периоды болезни.

Качественная деятельность врача с учетом всех перечисленных факторов в итоге работает на формирование положительного образа врача в глазах пациентов, на его авторитет среди коллег, а значит и на необходимость дальнейшего совершенствования собственных знаний. Только в этом случае пациент будет всецело доверять врачу, а значит выполнять все его инструкции, рекомендации, в том числе и по применению лекарственных средств.

Важно, что такой подход должен прививаться будущим врачам еще на студенческой скамье пу-

тем «научения обучению», формирования врачебного мышления с анализом, синтезом собственных знаний и применения навыков на практике. Ценным можно признать введение курсов клинической патологии (патофизиологии, патанатомии) на старших курсах медицинских вузов в рамках образовательных стандартов 3 поколения. Знание основ общей патологии в данном случае является фундаментом, без которого невозможно сформировать думающего специалиста, а преемственное обучение клинической патологии совместно с другими клиническими дисциплинами позволит ему реализовывать на практике свои знания.

Литература

1. Адо, А.Д. Патологическая физиология / А.Д. Адо, М.А. Адо, В. Пыцкий. – М., 2000. – С. 71–87.
2. Адо, А.Д. Проблемы реактивности в современной общей патологии / А.Д. Адо // Вестн. АМН СССР. – 1979. – № 4. – С. 57–64.
3. Анохин, П.К. Узловые вопросы теории функциональной системы / П.К. Анохин. – М., 1980. – 197 с.
4. Зайко, Н.Н. Патологическая физиология : учеб. / под ред. Н.Н. Зайко, Ю.В. Быца. – М., 2007. – 640 с.
5. Новицкий, В.В. Патофизиология / В.В. Новицкий, Е.Д. Гольдберг. – Томск, 2001. – 716 с.
6. Сура, М.В. Информационные источники о применении лекарственных средств: их производители, потребители и они сами / М.В. Сура, П.А. Воробьев, М.В. Авксентьева // Пробл. стандартизации в здравоохранении. – 2005. – № 11. – С. 13–18.
7. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. – М., 2011. – 1642 с.
8. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. – М., 2011. – Вып. XII. – 956 с.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СОВРЕМЕННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Е. В. ЩЕТИНИН, В. А. БАТУРИН,
М. Ю. ВАФИАДИ, С. П. МИЛОСЕРДОВА

Обсуждаются патофизиологические аспекты современных подходов к формированию клинического мышления в области планирования фармакотерапевтических технологий. Рассматриваются роль знаний этиологии, патогенеза, исходов заболеваний в планировании фармакотерапии, учета индивидуальных механизмов реактивности, доказательной базы в прогнозировании эффектов лекарственных препаратов.

Ключевые слова: клиническое мышление, патофизиологические аспекты, фармакотерапия

THE PATHOPHYSIOLOGICAL BASES OF CONTEMPORARY PHARMACOTHERAPY

SHCHETININ E. V., BATURIN V. A., VAFIADI M. YU.,
MILOSERDOVA S. P.

The pathophysiological aspects of contemporary approaches to the formation of clinical thinking in the area of planning the pharmacotherapeutic technologies are discussed. The role of the knowledge of etiology, pathogenesis, outcomes of diseases in pharmacotherapy planning, taking into account the individual mechanisms of reactivity, evidence based medicine in the prognostication of drugs effects are examined.

Key words: clinical thinking, pathogenetic aspects, pharmacotherapy

© Коллектив авторов, 2013
УДК 616.127-002:616.74-007.17

СЛУЧАЙ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ У БОЛЬНОГО С НАСЛЕДСТВЕННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ – ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИЕЙ ДЮШЕННА – БЕККЕРА

О. И. Боева, Е. В. Щеглова, Н. Е. Булгакова, А.В. Ягода
Ставропольский государственный медицинский университет

Боева Ольга Игоревна,
доктор медицинских наук, профессор кафедры
госпитальной терапии
Ставропольского государственного медицинского университета;
тел.: (8652)352514

Щеглова Елена Витальевна,
кандидат медицинских наук, ассистент кафедры
госпитальной терапии
Ставропольского государственного медицинского университета;
тел.: (8652)295309

Булгакова Наталья Евгеньевна,
очный аспирант кафедры госпитальной терапии
Ставропольского государственного медицинского университета;
тел.: (8652)295309

Ягода Александр Валентинович,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой
госпитальной терапии
Ставропольского государственного медицинского университета;
тел.: 9064907330; e-mail: alexander.yagoda@gmail.com

Поражение сердца при генетических болезнях представляет собой наименее известный для практикующих врачей раздел клинической кардиологии [2, 5]. Особое место среди наследственно обусловленных заболеваний с сердечно-сосудистыми расстройствами занимает патология нервной системы [1].

Прогрессирующие мышечные дистрофии (ПМД) – это группа наследственно обусловленных нервно-мышечных заболеваний, характеризующихся прогрессирующей мышечной слабостью, атрофией мышц, двигательными нарушениями [3]. Наиболее распространенными вариантами ПМД являются мышечные дистрофии Дюшенна и Беккера – аллельные генетические варианты рецессивных X-сцепленных миопатий, в основе которых лежит дефект гена дистрофина в локусе P21 X-хромосомы [10]. Более чем в 60 % случаев причиной развития данной патологии является