

ПОШАГОВО-СТУПЕНЧАТЫЙ ПОДХОД К ПЕРСОНИФИКАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ВЫБОР «ПЕРСОНАЛЬНОГО» ПРЕПАРАТА И НАДЛЕЖАЩЕЕ ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЕ



Мавлянов Искандар Рахимович, Мавлянов Зафар Искандарович, Мавлянов Сардор Искандарович
Центр развития повышения квалификации медицинских работников МЗ РУз,
Республика Узбекистан, г. Ташкент

КАСАЛЛИКЛАР ФАРМАКОТЕРАПИЯСИГА ПОҒОНАМА-ПОҒОНА ВА ҚАДАММА-ҚАДАМ ЁНДАШУВ: “ПЕРСОНАЛ” ПРЕПАРАТНИ ТАНЛАШ ВА ҚЎЛЛАШ

Мавлянов Искандар Рахимович, Мавлянов Зафар Искандарович, Мавлянов Сардор Искандарович
ЎзРесССВ Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази,
Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

STEP-BY-STEP APPROACH TO PERSONIFICATION OF PHARMACOTHERAPY OF DISEASES: CHOOSING A "PERSONAL" DRUG AND ITS PROPER USE

Mavlyanov Iskandar Rachimovich, Mavlyanov Zafar Iskandarovich, Mavlyanov Sardor Iskandarovich
Center for the Development of Advanced Training of Medical Workers of the Ministry of Health of the
Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: info@tipme.uz

Резюме. Мақолада конкрет бемор учун рационал фармакотерапия қўллаш масалалари муҳокама қилинади. Шунингдек рационал фармакотерапияни танлаш ва қўллаш алгоритми, конкрет бемор учун “Персонал ДВ” рўйхатида киритиш учун дори воситасини танлаш ҳамда терапияга тарафдорлик масалалари устида тўхталган.

Калитли сўзлар: фармакотерапия, терапияга тарафдорлик, дори воситаси (ДВ), персонал дори воситаси.

Abstract. The article provides data on the solution of the issue of prescribing rational pharmacotherapy to a specific patient, as well as the algorithm for selecting and prescribing rational pharmacotherapy, the choice of drugs for inclusion in the list of "Personal drugs" for a particular patient, as well as issues of adherence to therapy.

Keywords: pharmacotherapy, adherence to therapy, drug, personal medicine.

Лавинообразный характер темпа роста мирового лекарственного рынка, бурное развитие фармакологии в последнее десятилетие и появление большого количества новых ЛС, несомненно, расширило возможности лечения. Однако такое изобилие ЛС способствуют существенному затруднению принятия специалистами оптимального решения при выборе препаратов в каждом конкретном случае. Так, по данным ВОЗ (2002г) в мире в 50% случаях лекарства выписываются и выдаются неправильно, к тому же 50% больных принимают их не должным образом. В то же время известно, что 95% назначенных врачом рекомендаций – это лекарственные препараты.

Несмотря на то, что применение ЛС основывается на принципах доказательной медицины (ВОЗ, 2009), эффективность фармакотерапии со-

ставляла 60%. Растет частота нежелательных лекарственных реакций вплоть до смертельных исходов. В исследованиях ряда клиницистов было установлено, что при назначении стандартной дозы многих ЛС у части больных их концентрация в крови была высокой – развивались побочные эффекты, у других концентрация была низкой, и лечение оказывалось неэффективным.

Вследствие чего возникает ряд вопросов:

-Почему эффективность современной фармакотерапии несмотря на доказательную медицину не превышает 60%?

-С чем связан рост числа НЛР?

-Почему при стандартной дозировке концентрация некоторых ЛС колеблется у больных в широких пределах?

На сегодняшний день ни у кого не вызывает сомнения, что основной причиной увеличения показателей смертности и побочных эффектов, связанных с использованием ЛС, является нерациональное использование медикаментов. Несмотря на достижение современной медицинской науки и практики остается серьезной проблемой практически во всех странах мира, в том числе в Узбекистане. По мнению А.З.Зурдинова (2009) больше половины всех лекарственных осложнений возникает вследствие нерационального, а иногда и совершенно неграмотного выбора и применения даже очень эффективных лекарств. В большинстве случаев не учитывается взаимодействие лекарств между собой, с пищей и другими факторами, не принимается во внимание возраст пациента и сопутствующие заболевания.

Еще одной из очевидных причин считается недостаточная подготовка специалистов. Так как рациональное использование ЛС требует у врача навыков грамотного, адекватного выбора и назначения эффективных и безопасных ЛС с определением оптимального режима дозирования для каждого больного в зависимости от поставленной цели лечения, с учётом тяжести, формы и стадии заболевания. Очевидно, что этот сложный, многоступенчатый процесс требует от врача соответствующей подготовки в области лекарственной терапии, основанной на принципах систематичности и непрерывности обучения с целью выработки соответствующих навыков.

Назначая медикаментозное лечение, практический врач проходит несколько этапов:

1. выбрать группу препаратов, которая оптимальна для данного больного;
2. внутри группы выбрать конкретный препарат;

3. выбрать лекарственную форму этого препарата.

Выбор наиболее эффективного и в то же время безопасного лекарства и его надлежащее назначение для конкретного больного один из сложнейших процессов в деятельности врача. Сложность выбора лекарства – это, прежде всего сложность обоснования (мотивации) выбора, представляющего собой многосторонний и глубокий аналитический процесс.

Это обстоятельство диктует необходимость разработки алгоритма рационального и безопасного использования ЛС. Нами было разработан алгоритм выбора лекарств, для конкретного больного.

Как видно из представленной схемы (рис. 1), алгоритм представляет собой многоступенчатую и логически взаимосвязанную систему.

Первой ступенью данного алгоритма является выбор «П» ЛС.

Персональные лекарства (П-лекарства) – это лекарства, которые врач на основании достоверной научной информации выбрал для назначения своим пациентам в качестве приоритетных лекарств.

Большинство врачей, в своей деятельности использует, как правило, не более 50-60 лекарств, поэтому выбор лекарств, включаемых в список персональных, должен осуществляться весьма тщательно и только после изучения всей научной информации по данному препарату.

После установления конкретной цели лечения приступают к выбору фармакологической группы, который осуществляется в соответствии с тремя важнейшими критериями: эффективность, безопасность, приемлемость.

Рациональное применение ЛС

(разъяснение в тексте)

АЛГОРИТМ

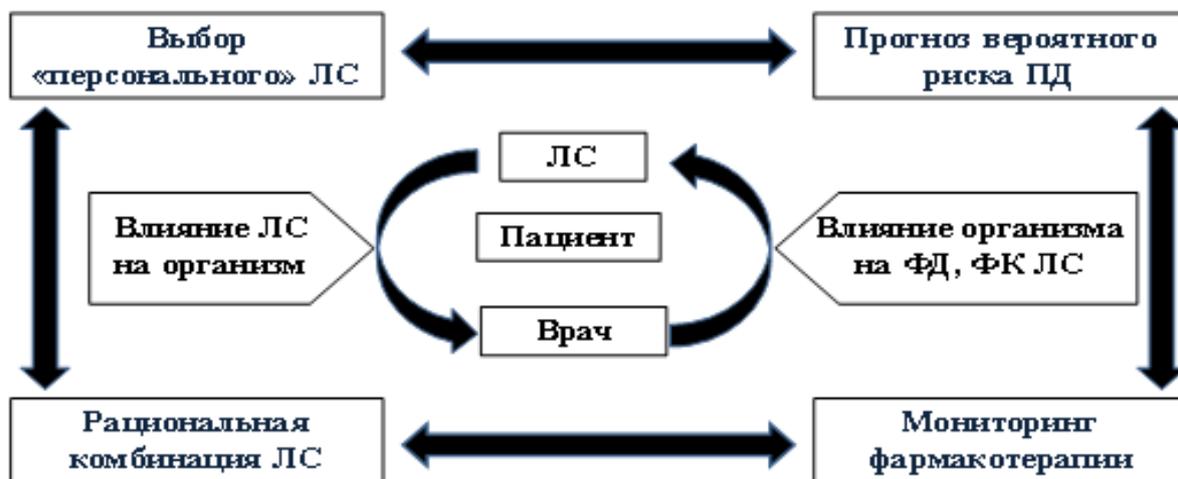


Рис. 1. Схема алгоритма рационального применения лекарственных средств

Основным принципом данного алгоритма является осуществление лекарственной терапии не только с учётом фармакологического действия ЛС на организм человека, но и с учётом действия организма (факторов организма) конкретного больного на клинико-фармакологические характеристики ЛС. Такой подход с одной стороны способствует глубокому анализу лекарственной терапии и, с другой, тщательному изучению организма пациента с позиции модификации фармакокинетических параметров ЛС.

Что должен сделать Врач, чтобы фармакотерапия была эффективной и безопасной? Он должен овладеть методологией персонализированной медицины!

Положение о том, что фармакотерапия должна быть индивидуализированной существовало давно. Но, врач не был обеспечен методологией выбора ЛС и их доз, т.к. не существовало методов оценки индивидуальной активности изоферментов цитохрома P-450

Эффективная терапия для большинства сложных заболеваний обычно нуждается в комбинированной терапии, а не моно-лекарственном подходе, включающем более, чем один тип путей ответа на лекарства. Многие работы по метаболизму лекарств фокусируются на различиях в элиминации лекарств, вызванных различиями в активности или экспрессии изоформ CYP450.

Индивидуальная вариабельность лекарственного ответа и клиренса лекарств - сложная и общая проблема клинической практики. Перекрытие субстратной специфичности энзимов, множество единственно-нуклеотидных полиморфизмов (SNPs) и вариации между этническими группами делают трудным прогноз фенотипического ответа на лекарства. Для того, чтобы избежать неудачи фармакотерапии и появления токсичности, для каждого больного будет иметь существенное значение приспособление режима дозирования.

До настоящего времени, клиницистами медленно осваивается фармакогенетика, несмотря на добавление фармакогенетической информации в маркировку многих лекарств.

В последние десятилетия фармакогеномика стал перспективной областью персонализированной медицины. Возрастает объем информации, которая подчеркивает влияние генетических вариантов на показатель неблагоприятных эффектов или неэффективности лекарств.

Тем не менее, клиническое применение фармакогенетических знаний остается пока еще слабо развитым и, в основном, сконцентрировано в специализированных центрах и при проведении клинических испытаний. Одной из причин этого может быть недостаток информирования врачей в

области фармакогенетики и, следовательно, доверия этим данным при работе с такой информацией.

Алгоритм выбора и назначения рациональной фармакотерапии. Врач, приступающий к лечению конкретного больного, должен, в первую очередь, самому себе ответить на следующие вопросы:

- Все ли данные клинического и лабораторно-инструментального обследования больного были учтены при постановке диагноза – основного, сопутствующих заболеваний и имеющихся осложнений?

- Правильно ли выставлен и оформлен клинический диагноз?

- Следует ли назначать ЛС данному больному вообще?

- Если да, то какие группы ЛС следует назначить с учётом имеющихся стандартов и рекомендаций по лечению выявленной патологии и наличия осложнений?

- Какие конкретно препараты следует выбрать из каждой группы, учитывая особенности самого пациента и течения у него заболевания, и как они будут взаимодействовать между собой?

- Каким путём следует вводить ЛС, чтобы обеспечить его необходимую концентрацию в нужном месте, в нужное время и на необходимый срок?

- Каких изменений в состоянии больного желательно (необходимо) достигнуть с помощью назначенных ЛС в ходе лечения?

- Как следует прогнозировать, выявлять и оценивать побочные действия ЛС и как предупредить больного о возможных нежелательных эффектах?

- Какова должна быть продолжительность курса лечения, или некоторые препараты следует рекомендовать для длительного приёма?

- Как избежать полипрагмазии и снизить, по возможности, стоимость лечения?

- Какие отдалённые результаты (прогноз) можно ожидать в результате назначенной терапии?

Чтобы правильно ответить на все поставленные вопросы, необходимо овладение умениями и навыками выбора «персонального» (ых) ЛС, т.е. рациональной фармакотерапии на основе знаний Клинической фармакологии. Это позволит повысить эффективность и безопасность проводимой терапии, улучшить прогноз и качество жизни пациентов – достичь поставленных целей.

Выбор лекарств (а) для включения в список «Персональных ЛС» для конкретного пациента. Приступая к выбору наиболее рациональной фармакотерапии конкретному пациенту

(выбору П-препарата(ов), необходимо первоначально выбрать наиболее эффективную фармакологическую группу или несколько фармакологических групп, показанных согласно современным стандартам, рекомендациям или национальным протоколам для лечения основного патологического процесса и его осложнений, если таковые имеются. Затем из каждой фармакологической группы необходимо выбрать наиболее приемлемый (с учетом индивидуальных особенностей больного и характера течения заболевания) в данной клинической ситуации препарат по критериям – эффективность, безопасность, приемлемость и стоимость. Таким образом, выбор П-лекарства (лекарств) следует осуществлять согласно рекомендованному алгоритму, который приводится ниже. Этот алгоритм был разработан и предложен профессором кафедры клинической фармакологии И.Р.Мавляновым и многократно апробирован в 3 Клинике ТМА с высоким эффектом.

Ступени при выборе лекарств(а), предназначенных (ого) для включения в список П-лекарств в качестве приоритетных (ого)

I. Постановка диагноза – Основного,

Сопутствующего, т.к. сопутствующие заболевания могут существенно изменить фармакокинетику и даже фармакодинамику назначаемых ЛС, а, следовательно, повлиять на результаты лечения;

Осложнений, т.к. при их наличии объем проводимой терапии увеличивается с целью устранения возникших дополнительных симптомов или синдромов.

Диагноз должен быть сформулирован подробно, с учетом современных классификаций, так как именно такая расширенная формулировка позволит подобрать наиболее рациональную фармакотерапию. При этом, при выборе тактики лечения необходимо учитывать клинические варианты течения патологического процесса у конкретного больного. Так например, при выборе тактики лечения больного с обострением хронического пиелонефрита, необходимо учитывать наличие или отсутствие обструкции мочевыводящих путей – неосложненный или осложненный пиелонефрит. Принцип подбора антибактериальной терапии при обострении, например, осложненного пиелонефрита значительно отличается от неосложненного. Точно также в диагнозе пневмонии очень важно указать где и при каких обстоятельствах она возникла – вне- или внутрибольничная, или вентилятор-ассоциированная, так как это существенно влияет на выбор, пути введения и дозирование антибиотиков.

Врач должен составить для себя абсолютно полный «портрет» своего пациента, понять все особенности течения заболевания в данном конкретном случае; выявить все возможные факторы

риска и попытаться вместе с пациентом их устранить.

II. Четко определить цели лечения, сформулировать задачи, которые необходимо выполнить в процессе лечения.

Постановка целей и задач проводимой фармакотерапии, как правило, обуславливается четким определением характера заболевания. Безусловно, главная цель лечения любой патологии – полное излечение. Например, грамотное применение антибактериальных ЛС при лечении острых инфекционных, венерических заболеваний, при туберкулезе и т.д. ведет к полному излечению. Так как такое лечение направлено непосредственно на причину развития заболевания, оно называется – **этиотропное лечение.**

Однако, в целом ряде случаев этиотропное лечение отсутствует и лекарственные средства назначаются с целью:

- устранения признаков (симптомов и синдромов) заболевания (к примеру, назначение диуретиков для уменьшения отеков при хронической сердечной недостаточности; бронхолитических препаратов при бронхиальной обструкции и др.) – **симптоматическое лечение**

- предупреждения развития и/или купирования острых проявлений патологии – например, острых приступов пароксизмальной тахикардии, мигрени, «панических атак», приступов эпилепсии и многое другое

- предупреждения рецидивов заболевания, например, назначение стабилизаторов мембран тучных клеток при аллергических заболеваниях, ингаляционных ГКС при инфекционно-зависимой бронхиальной астме и др.

- предупреждения заболевания и/или его осложнений – **профилактическое лечение.**

III. Составить список эффективных при данном заболевании фармакологических групп. При этом необходимо использовать новейшие, дополненные и усовершенствованные стандарты, рекомендации или национальные схемы лечения данной патологии на основе последних достижений науки.

1. Выбор фармакологической (их) группы (или групп) по критериям эффективность, безопасность, приемлемость Например, лечение пациентов с ИБС согласно рекомендациям ВОЗ (2013), Европейского, Американского, Российского и Узбекского обществ кардиологов проводится с использованием алгоритма состоящего из 5 букв – ABCDE:

А – это антиагреганты, В – бета-адреноблокаторы, С – статины, D – ингибиторы АПФ, Е – обучение, образование пациента и упражнения. Данные Рекомендации были выработаны на основании многочисленных многоцентровых рандомизированных сравнительных исследо-

ваний (и их метаанализа), доказавших эффективность и безопасность этих фармакологических групп и отдельных препаратов при лечении всех клинических вариантов течения ИБС. Применение их достоверно снизило летальность и улучшило прогноз у этой группы пациентов.

Поэтому эти 4 фармакологические группы (антиагреганты, бета-адреноблокаторы, статины и ИАПФ) являются базовой основой для выбора персональных лекарственных средств из каждой группы с учетом особенностей клинической ситуации в каждом конкретном случае.

Известно, что многочисленные исследования по изучению эффективности и безопасности различных фармакологических групп для лечения артериальных гипертензий (АГ) и отдельных антигипертензивных препаратов позволили выработать положение, что препаратами первого выбора для улучшения прогноза больных АГ являются представители из 5 фармакологических групп. Это - диуретики, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, блокаторы (антагонисты) рецепторов к ангиотензину II (БРА или АРА). Выбор П-лекарства или их комбинации больному с АГ производится именно из этих фармакологических групп.

Также существуют рекомендации по выбору наиболее эффективных и безопасных фармакологических групп при любой патологии – терапевтической, хирургической, акушерско-гинекологической, в детской практике.

2. Выбор П-лекарства (в) по критериям эффективность, безопасность, приемлемость и стоимость. После того как была выбрана (или выбраны) доказавшие эффективность и безопасность при лечении данной патологии фармакологические группы, приступают непосредственно к выбору П-лекарств (ва).

Из каждой фармакологической группы, включающей несколько ЛС, выбираются препараты, доказавшие наибольшую эффективность и безопасность при лечении данной патологии (на основании исследований по доказательной медицине). Далее из этих препаратов производится выбор наиболее приоритетного ЛС (П-лекарства) для конкретного пациента с учетом всех особенностей клинической ситуации по критериям – эффективность, безопасность, приемлемость и стоимость.

Эффективность. Из фармакологической группы выбираются препараты (П-лекарства), для которых на основании данных исследований по доказательной медицине установлена наибольшая эффективность применительно к данному заболеванию (на основании современных стандартов лечения или рекомендаций). Например, при лечении АГ и ИБС из группы ИАПФ (насчитывается более 40 препаратов) наибольшую эффективность

проявили липофильные пролекарства, обладающие наиболее высокой аффинностью к тканевой РААС. Это такие препараты как рамиприл (исследование HOPE), периндоприл (исследование EUROPE), зофиноприл и гидрофильный препарат лизиноприл (исследование CAMELOT). Далее эти препараты должны быть оценены по этому критерию для конкретного пациента. При этом, необходимо удостовериться в том, что терапевтическая задача с помощью выбранного (ых) П-лекарства может быть успешно решена.

Безопасность. Зная (вспомнив) нежелательные (побочные) действия, характерные для выбранных препаратов, необходимо для конкретного пациента оценить П-лекарство по критерию «безопасность», имея в виду, прежде всего, вероятность развития побочных эффектов или проявления его токсического действия у данного пациента. При этом особое внимание должно быть уделено так называемым факторам риска, которые повышают вероятность развития нежелательных эффектов лекарства. Например, и ИАПФ, и БРА II доказали высокую эффективность в лечении АГ. Однако, у ингибиторов АПФ значительно чаще развивается такое ПД как кашель, чем при применении БРА. Поэтому больному АГ, одновременно страдающему хроническим бронхитом, для уменьшения риска усиления кашля и ухудшения качества жизни, предпочтение следует отдать БРА. Известно, что одним из ПД аспирина является развитие НПВС-гастропатии. В связи с этим, назначение аспирина больному с патологией ЖКТ не безопасно, т.к. риск ПД в этой клинической ситуации значительно повышается.

Таким образом, подбирая пациенту П-лекарства для успешного лечения, необходимо вспомнить наиболее часто встречаемые нежелательные эффекты этих препаратов и определить факторы риска развития ПД ЛС у конкретного пациента. При наличии высокого риска развития ПД у данного больного для обеспечения безопасности лечения следует заменить «опасный» препарат на альтернативный, имеющий сходный механизм действия, но не имеющий подобных нежелательных эффектов. При отсутствии альтернативного, более безопасного препарата для предупреждения нежелательных эффектов рекомендуется коррекция режима дозирования – изменения кратности и/или дозы препарата.

Приемлемость. При оценке П-лекарства по критерию «приемлемость», прежде всего, принимаются во внимание такие показатели, так противопоказания к назначению, взаимодействие П-лекарства с другими препаратами, и удобство в применении.

Противопоказания. Определяются фармакологическими эффектами лекарства, индивидуальными особенностями организма пациента, а

также наличием у него сопутствующих заболеваний. Так, например, назначение БАБЛ рекомендовано больным ИБС, желательнее всем с постинфарктным кардиосклерозом. Однако, наличие у больного АВ блокады II степени является абсолютным противопоказанием к их назначению. После перенесенного острого инфаркта миокарда показано проведение двойной антиагрегантной терапии (аспирин в сочетании с клопидогрелем) в течение 6–12 месяцев. Однако, наличие у пациента геморрагического синдрома с недавно перенесенным кровотечением, делает эту терапию противопоказанной. Противопоказания к назначению лекарств могут быть обусловлены и иными факторами: например, недопустимость назначения снотворных, транквилизаторов лицам, работа которых требует быстрых реакций, - водителям транспортных средств, крановщикам и др. При этом учитывается также и возраст больных, например, некоторые лекарства нельзя назначать пожилым больным или детям до определенного возраста (например, некоторые антигистаминные препараты 2 поколения, антибиотики из группы фторхинолонов до 18 лет или тетрациклины до 12 лет) и др. Многие ЛС противопоказаны при беременности (ИАПФ, БРА, фторхинолоны, цитостатики и др.), а также - кормящим женщинам (антибиотики из группы аминогликозидов и др.).

Взаимодействие. Обязательно должны учитываться возможные взаимодействия назначенного П-лекарства и его результаты с другими препаратами, которые получает пациент, в том числе, с лекарствами безрецептурного отпуска, а также с пищевыми продуктами и с алкоголем. Так, например, при одновременном назначении таких антигипертензивных препаратов как БАБЛ, ИАПФ, БРА или диуретики с НПВС, приводит к снижению гипотензивного эффекта. При изучении результатов лечения АГ эналаприлом, в том числе в комбинации с диуретиком, и одновременным приемом индометацина по 50 мг 2 раза/день из-за обострения артрозо-артрита в течение 3-х недель, было отмечено повышение АД, несмотря на увеличение дозы эналаприла. Перевод пациентов на прием антагониста кальция амлодипина привел к гипотензивному эффекту, несмотря на продолжение приема индометацина. Комбинация ИАПФ или БРА с антагонистами кальция и/или тиазидовыми диуретиками приводит к усилению антигипертензивного эффекта, и считается высоко рациональной.

Таких примеров можно привести множество. Поэтому врач, назначая больному несколько препаратов одновременно, должен знать, как они могут взаимодействовать между собой и выбирать только разрешенные, наиболее рациональные комбинации ЛС, способные повысить эффект фармакотерапии.

Удобство в применении. Назначаемые пациенту П-лекарства должны быть по возможности удобными и простыми в применении, а само их применение должно быть технически выполнимо (например, наличие возможности производить внутривенные инъекции в домашних условиях и т.д.) Необходимо также учесть, что некоторые лекарственные формы не удобны для применения у детей младшего возраста (например, аэрозоли и/или таблетки). Исключение в этом плане составляют специальные лекарственные формы, предназначенные для местного применения, но рассчитанные на достижение системного (резорбтивного) действия лекарства (например, трансдермальные лекарственные формы нитроглицерина – пластыри и др.). Так например, при наличии стрептококковой инфекции, чувствительной к пенициллинам, может быть назначен бензилпенициллин. Однако, при тяжелой инфекции его рекомендуется вводить в/мышечно и/или в/венно каждые 3-4 часа, что крайне неудобно для пациента. Бензилпенициллин может быть заменен на цефалоспорины II поколения, который можно вводить всего 2 или 3 раза/сутки. Пожилым пациентам не рекомендуется назначения жидких ЛС, так как из-за плохого зрения и дрожи в руках им трудно их дозировать.

Для значительной части населения при выборе ЛС, без сомнения, необходимо учитывать **стоимость** этих препаратов, особенно, при необходимости длительного приема. При этом, значение имеет не только **стоимость** разовой и суточной дозы (флакона, упаковки, блистера и т.д.), а **стоимость всего курса лечения** и оценка соотношения «стоимость/польза». Дело в том, что при выписывании дорогих лекарств всегда существует риск, что больной купит 1-2 упаковки, максимум 3, а далее вообще прекратит прием такого препарата, что несомненно отразится на качестве лечения. Поэтому для проведения рациональной фармакотерапии следует выбирать не только эффективные и безопасные ЛС, но и учитывать их экономическую доступность. В связи с этим, следует подчеркнуть, что в этом плане значительные преимущества имеют препараты, произведенные собственной, национальной фармацевтической индустрией и доказавшие эквивалентность наилучшим зарубежным аналогам и высокое качество (в соответствии с требованиями правил GMP).

Как указывалось выше, **далее производится выбор конкретного(ых), наиболее эффективного(ых) и безопасного(ых) П-лекарств(а)** с учетом всех особенностей конкретного пациента, данной клинической ситуации по тем же критериям. При выборе П-лекарств(а), как правило, выбирается активное вещество и его лекарственная форма. Известно, что в пределах одной фармакологической группы, эффективность и безопас-

ность различных лекарств являются примерно одинаковыми. Поэтому существенное влияние на выбор П-препарата(ов) оказывают характер течения патологии, индивидуальные особенности пациента, способные изменить ФД и, особенно, ФК ЛС, а следовательно, и ожидаемый эффект, повысить риск развития ПД. В связи с этим, должны быть учтены:

- возраст, который несомненно накладывает отпечаток на выбор препаратов;
- анамнестические указания на переносимость или не переносимость тех или иных ЛС; их эффективность при предыдущем применении; наличие лекарственной аллергии и т.д.
- состояние элиминирующих ЛС органов, в первую очередь, печени и почек;
- наличие или отсутствие анемии, уровень белка в крови, особенно, альбуминов;
- наличие сопутствующих заболеваний и ассоциированных клинических состояний;
- ментальный уровень пациента (способность самостоятельно выполнять рекомендации врача);
- социальное положение, возможность постороннего ухода в случае необходимости и т.д.

В настоящее время для выбора П-лекарств должны быть включены исследования по генотипированию. При проведении целого ряда исследований было установлено, что при назначении стандартной дозы многих ЛС у части больных их концентрация в крови была высокой – развивались ПД; у других – концентрация была низкой, и лечение оказывалось не эффективным. Ученые задались вопросом, почему при стандартной дозировке концентрация некоторых лекарств колеблется у больных в широких пределах. Было доказано (В.Г.Кукес, 2015), что важное значение имеют нарушения в «наиболее уязвимых звеньях» фармакокинетики ЛС – биотрансформации (метаболизме) и выведении ЛС. На транспортеры ЛС в организме и ферменты их метаболизма существенное влияние оказывают генетический полиморфизм и совместно применяемые ЛС, а также – тяжесть заболевания. В частности, необходимо учитывать, что совместно применяемые ЛС могут выполнять роль индукторов или ингибиторов метаболизма по отношению к другим препаратам, и существенно изменять их концентрацию в крови. При выборе препарата в каждом конкретном случае необходимо учитывать наличие сопутствующих заболеваний. Как уже говорилось выше, в качестве антиагреганта больным с ИБС, в основном, используются препараты на основе ацетилсалициловой кислоты (аспирина). Однако, при наличии у пациента сопутствующей язвенной болезни 12 перстной кишки или обострения хронического эрозивного гастрита, нельзя назначать аспирин. Следовательно, необходимо для данного

больного выбрать другой препарат, являющийся антиагрегантом, но не оказывающим негативного влияния на состояние ЖКТ. Это может быть клопидогрель или другие антиагреганты (курантил).

При наличии у больного АГ и сахарного диабета, осложненного диабетической нефропатией и ХПН, предпочтение следует отдать препаратам, выводящимся, в основном, через ЖКТ, а если через почки, то только в виде неактивных метаболитов. Например, такой группе пациентов для лечения АГ показаны препараты из группы ИАПФ или БРА II, обладающих наиболее выраженным нефропротективным действием. Среди них следует выбрать липофильный препарат, который после метаболизма в печени выводится через ЖКТ и почки в виде неактивных метаболитов. Из ИАПФ предпочтение нужно отдать представителям IIВ группы – липофильным пролекарствам, которые после метаболизма в печени выводятся из организма двумя путями – и с желчью, и с мочой (рамиприл, фозиноприл, трандалаприл, моэксиприл, спироприл). При этом, при ХПН требуется изменение режима дозирования, а именно снижение дозы рамиприла, моэксиприла, спироприла. Изменения режима дозирования не требуется при назначении фозиноприла или трандалаприла, следовательно, они наиболее показаны в данной клинической ситуации.

Примером также может служить алгоритм выбора блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА) для больных АГ с учетом особенностей клинической ситуации. При сочетании АГ с подагрой предпочтение следует отдать лозартану, так как его активный метаболит способен увеличивать выведение из организма мочевой кислоты. При сочетании АГ с СД или метаболическим синдромом предпочтение можно отдать телмисартану или олмесартану. Эти препараты помимо влияния на РААС, способны активировать PPAR рецепторы, что обуславливает улучшение углеводного и липидного обменов. Для вальсартана доказана выраженная эффективность в лечении больных АГ с ИБС – способность снижать частоту повторных случаев ИМ и реваскуляризации.

Таким образом, решению вопроса о назначении рациональной фармакотерапии конкретному больному предшествует сложный процесс выбора П-лекарств, что требует у врача выработки **навыков и умения подбирать наиболее эффективные и безопасные лекарственные средства, с учетом и экономических вопросов.**

Выбор персонального (ых) лекарства (ств). Несмотря на внедрение в медицинскую практику новых, с доказанной эффективностью лекарственных препаратов результаты лечения остаются неутешительными. В этом огромную роль играет низкая приверженность пациентов к проводимому лечению. В связи с чем, проблема

низкой приверженности проводимому лечению является глобальной проблемой практической медицины.

Контроль за выполнением пациентом назначений врача является сложным процессом. При этом весьма важным становится контроль за использованием «нужных» лекарств, образом жизни и диетой пациента. В связи с этим, приверженность терапии в последние годы привлекает к себе внимание врачей всех специальностей, в том числе и кардиологов, так как сердечно-сосудистые заболевания являются причиной значительных потерь общества в связи с заболеваемостью, сокращением продолжительности жизни, утратой трудоспособности и высокой смертностью.

Изучение и анализ данной проблемы прежде всего диктует необходимость осуществления следующих мероприятий:

1. Обеспечить врачей необходимой информацией о приверженности медикаментозной терапии и способах её определения;
2. Информировать о методах повышения приверженности;
3. Изыскать возможность применять высокотехнологические методы (*телекоммуникационные технологии*) повышения приверженности терапии в каждом ЛПУ;
4. Обучить медработников умениям пользоваться данными методиками [1].

По определению ВОЗ, **приверженность к терапии** - это соответствие поведения пациента рекомендациям врача, включая приём препаратов, диету и/или изменение образа жизни. Приверженность лечению считается неудовлетворительной в том случае, когда пациент принимает $\leq 80\%$ или $\geq 120\%$ доз назначенных на длительный период медикаментов [2]. Приём некорректной дозы рекомендованных препаратов или их приём в некорректное время, пропуски в приёме препаратов представляют собой различные формы нарушения приверженности. Сюда же относится вариант приёма пациентом большего количества препаратов, чем рекомендовано. Известно, что только 50% пациентов, имеющих хронические заболевания, привержены к лечебным рекомендациям, в то же время высокая приверженность к лечению достоверно положительно влияет на выживаемость пациентов, имеющих хронические заболевания [3]. Продолжительность лечения, необходимого для достижения значительного снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, является предметом обсуждения, но исследования показывают, что долгосрочная терапия в течение 5 лет и более даёт наибольший эффект [4,5]. Однако, в реальной клинической практике не менее половины пациентов с артериальной гипертензией (АГ) прекращают приём антигипертензивных препара-

тов уже через полгода после их назначения. [6]. По данным литературы, около 54% пациентов которые недавно начали приём статинов с целью коррекции гиперхолестеринемии, имеют периоды несоблюдения дольше, чем 90 дней [7,8]. Проведённые в странах Западной Европы и США исследования показывают, что у больных ХСН низкая приверженность терапии (НПЛ) отмечается от 18 до 50% случаев [9,10]. Только 45% пациентов с остеопорозом продолжают приём препаратов после первого года [11]. Депрессия и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) часто сосуществуют: преобладание депрессии при различных ССЗ колеблется от 15% до 20% [12,13]. Согласно данным ВОЗ к 2020 году депрессия будет второй ведущей причиной инвалидности в развитых странах после заболеваний сердца [14]. Рядом исследований показано, что пациенты, принимавшие антипсихотические препараты менее 80% от идеального приёма, на 50% чаще госпитализируются в стационар, чем те, у кого приверженность является высокой [15].

Результаты проведенного исследования Г.Ж.Жарылновой и Г.С. Ходжиевой свидетельствуют о том, что среди больных с различными хронически протекающими соматическими патологиями имеет место достаточно низкий уровень приверженности лечению. В частоте встречаемости отдельных степеней приверженности лечению существует определенная зависимость от вида заболевания. В структуре причин нерегулярного приема или неприема препарата наиболее высок удельный вес таких причин как отсутствие возможности купить препарат в аптеке; отсутствие желания принимать препарат постоянно; забывчивость приема препарат; периодические пропуски время приема и частотная их характеристика различается в зависимости от вида заболеваний.

Так же, среди больных с изучаемыми заболеваниями неодинаково часто встречается лица приверженные и не приверженные лечению. Сравнительно высок удельный вес приверженных лечению лиц среди больных с железодефицитной анемией и относительно низок среди больных с ревматоидным артритом. А в структуре причин нерегулярного приема препарата наиболее часто встречаются причины связанные с отсутствием возможности купить препарат в аптеке, отсутствием желания принимать препарат постоянно, забывчивостью приема препарат и периодическими пропусками время приема препарата.

Из вышеизложенного напрашивается заключение, что в последние годы четко определилась проблема, которая влияет на эффективность лечения пациентов по самым современным медицинским стандартам. Накоплено достаточно много фактов влияния высокой приверженности лечению на конечные точки в процессе длительного

лечения и наблюдения пациентов, как с хроническими заболеваниями, так и в случаях первичной профилактики. Использование антигипертензивных препаратов снижает риск инсульта и коронарной болезни сердца на 34% и 21% соответственно [16,17]. Высокая приверженность к антигипертензивному лечению ассоциируется с 38% снижением риска сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с низкой приверженностью [18]. Высокая приверженностью к лечению (90%) даёт снижение риска на 45% по сравнению с низкой приверженностью как у пациентов с ИБС, так и без ИБС [19]. Плохая приверженность назначенным гипогликемическим, антигипертензивным и липидснижающим препаратам у пациентов с сахарным диабетом значимо связана с повышенным риском всех случаев госпитализации (23.2% против 19.2%, $p < 0,001$) и всех случаев смертности (5.9% против 4.0%, $p < 0,001$) по сравнению с высокоприверженными пациентами [20].

В настоящее время можно говорить о том, что проблема неприверженности лечению (как медикаментозному, так и немедикаментозному) является большей проблемой, чем проблемы, связанные с самим заболеванием и непосредственно с лекарствами.

Раннее выявление степени приверженности лечению у конкретного больного поможет врачу сориентироваться и определить направления, по которым нужно работать с пациентом помимо назначения лекарственной терапии. Оценка приверженности и её контроль в течение длительного времени наблюдения и лечения пациента позволит уменьшить частоту обострений заболевания, улучшить качество жизни пациента, а также сократить прогрессирование заболевания вследствие контроля за адекватностью терапии.

Литература:

1. World Health Organisation (2003): Adherence to long-term therapies, evidence for action. Geneva: <http://www.who.int>
2. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS., Tsuyuki RT., Varney J, Johnson JA. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006;333:15-20
3. Brookhart MA, Patrick AR, Dormuth C. et al. Adherence to lipid-lowering therapy and the use of preventive health services: an investigation of the healthy user effect. *Am J Epidemiol.* 2007;166:348-54
4. Гусев Е.И. Приверженность основной терапии у больных с постинсультной депрессией / Е.И. Гусев, А.Н. Бойко, Т.В. Сидоренко, И.А. Шукин // *Неврологический журнал* – 2011. – №4 – 54–59с.
5. Марцевич С.Ю. Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых аболева-

ний. Рекомендации ВНОК, 2011 / С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, С.Н. Толпыгина, Ю. В. Лукина, А. В. Концевая, А.С. Лишута, Л.П. Иванова, Л.Ю. Дроздова, Е.А. Гофман// *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* – 2011. – №5 – 72с.

6. Пучиньян Н.Ф. Приверженность рекомендованной терапии больных, перенесших острый коронарный синдром, и риск развития сердечно-сосудистых осложнений в течение года после госпитализации / Н.Ф. Пучиньян, Я.П. Довгалевский, П.В. Долотовская, Н.В. Фурман // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* – 2011. – Т. 7 – №5 – 567–573с.

7. Джакубекова А.У., Казымбеков К.Р. Современное состояние проблемы приверженности пациента лечению (обзор). // *Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева*. – 2012. - №4. – С. 42-47.

8. Балашова Е.А., Мазур Л.И. Ошибки ферротерапии у детей младшего возраста на амбулаторном этапе. // *Педиатрическая фармакология*. – 2015. - №12(3). – С. 340–344.

9. Койчуев А.А. Приверженность в лечении: методики оценки, технологии коррекции недостаточной приверженности терапии. // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. – 2013. - №8(3). – С. 65-69.

10. Мавлянов И.Р., Жарылкасынова Г.Ж., Ходжиева Г.С., Юлдашова Р.У. Анализ современных представлений о формировании критических периодов при возникновении железодефицитных анемий, фармакологические и клинико-экономические аспекты применения ферропрепаратов (обзор). // *Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области*. – 2018. - №3(22). – С. 18-28.

11. Burt V.L. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. / V.L. Burt, P. Whelton, E.J. Roccella, C. Brown, J.A. Cutler, M. Higgins, M.J. Horan, D. Labarthe // *Hypertension* – 1995. – Т. 25 – №3 – 305–13с.

12. Claxton A.J. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. / A.J. Claxton, J. Cramer, C. Pierce // *Clin. Ther.* – 2001. – Т. 23 – №8 – 1296–310с.

13. Мартынов А.А., Спиридонова Е.В., Бутарева М.М. Повышение приверженности пациентов стационаров и амбулаторно-поликлинических подразделений к лечебно-реабилитационным программам и факторы, оказывающие влияние на комплаентность. // *Вестник дерматологии и венерологии*. – 2012. - №1. – С. 21-27.

14. Анохин В.А., Бикмухаметов Д.А. Проблема приверженности лечению в современной медицине. // *Практическая медицина*. – 2005. - №5. – С. 26-28.

15. Зырянов С.К. Фармакоэпидемиология вчера, сегодня и завтра. // Фарматека. – 2003. - №3. – С. 13—17.
16. Ходжиева Г.С. Основные факторы недостаточной приверженности лечению у пациентов с железodefицитной анемией // Материалы международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы морфологии в связи с пандемией COVID-19». – 2021. – С. 307.
17. Khodjiyeva G.S. Pharmacoconomics and the patients compliance as an essential part of successful therapy of iron deficiency anemia // European journal of molecular and clinical medicine. - 2020. - Volume 7, Issue 11. – P. 2550-2554.
18. Ходжиева Г.С., Жарылкасынова Г.Ж. Фармакоэкономика и комплаенс пациентов как важнейшие составляющие успешной терапии железodefицитной анемии // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2020. - №5. – С.49-52. (14.00.00; №13).
19. Прикладная фармакоэпидемиология. // Учебник под редакцией академика РАМН В.И. Петрова. М.: 2008. – 384 с.
20. Guidelines for good pharmacoepidemiology practice (GPP). pharmacoepidemiology and drug safety. // 2016. – 25. – P. 2-10.

ПОШАГОВО-СТУПЕНЧАТЫЙ ПОДХОД К ПЕРСОНИФИКАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ВЫБОР «ПЕРСОНАЛЬНОГО» ПРЕПАРАТА И НАДЛЕЖАЩЕЕ ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЕ

*Мавлянов И.Р., Мавлянов З.И.,
Мавлянов С.И.*

Резюме. В статье приведены данные о решении вопроса назначения рациональной фармакотерапии конкретному больному, также алгоритм выбора и назначения рациональной фармакотерапии, выбор лекарств для включения в список «Персональных ЛС» для конкретного пациента, также вопросы приверженности к терапии.

Ключевые слова: фармакотерапия, приверженность к терапии, лекарственное средство, персональное лекарство.