

Исаметдинова З. С.,  
Ибадова Д.Н.,  
Аиранов Х.А.,  
Мурадова Р.Р.,  
Суннатова Г.О.,  
Ибрагимова Э. Ф.

## МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ

СамМИ (ректор - проф. Шамсиев А.М.),  
СФ РНЦЭМП (директор - проф. Ахмедов Ю.М.)

Чтобы выбрать объективные и доступные методы контроля и определить периодичность их проведения при курсовой фармакотерапии, необходимо ответить на следующие вопросы.

Каковы параметры, динамика которых отражает эффективность и безопасность действия выбранного лекарственного препарата?

Через какой период времени приёма препарата следует ожидать изменений контролируемых параметров?

Когда можно ожидать максимального терапевтического эффекта?

Когда может наступить стабилизация клинических показателей?

Каковы критерии снижения дозы или отмены лекарственного препарата в связи с полученным клиническим эффектом?

Изменение каких показателей может свидетельствовать об «ускользании» эффекта проводимой терапии?

Динамика каких параметров отражает возможность возникновения побочных действий применяемого лекарственного препарата?

Через какой период времени после приёма лекарственного препарата возможно развитие прогнозируемых побочных эффектов и что усугубляет их проявление?

Ответы на поставленные вопросы должны содержаться в программе проведения фармакотерапии у каждого больного. Она включает обязательные и факультативные методы исследования, определение их периодичности и последовательности, алгоритма применения.

В некоторых случаях проведение постоянного контроля за изменениями основных показателей на фоне лекарственной терапии абсолютно необходимо, и невозможность его проведения может послужить противопоказанием к назначению ЛС (например, противоаритмического препарата при сложных нарушениях ритма сердца при отсутствии методов ЭКГ - мониторинга).

При проведении лекарственной терапии хронических заболеваний, даже если больной получает только профилактическую терапию и находится в стадии ремиссии, осмотр следует проводить не реже одного раза в 3 мес.

Особое внимание уделяют режиму дозирования при проведении длительной терапии ЛС с малой терапевтической широтой. Только лекарственный мониторинг позволяет избежать тяжёлых побочных реакций.

Клиническими критериями эффективности препарата могут служить динамика субъективных ощущений больного (например, боли, зуда, жажда, качества сна, одышка) и объективных признаков заболевания. Определение объективных критериев желательно даже при применении ЛС, эффект которых оценивается преимущественно субъективно (например, анальгетиков, антидепрессантов). Ослабление какого-либо симптома заболевания может сопровождаться увеличением функциональных возможностей больного (например, увеличением объёма движений в поражённом суставе после приёма анальгетика, изменением поведения после применения антидепрессантов), что может быть выявлено с помощью объективных тестов.

### Приверженность больного лечению.

Приверженность больного лечению, или комплаентность (от англ. compliance - согласие), предполагает сознательное участие больного в подборе и самоконтроле фармакотерапии. Основные факторы, неблагоприятно влияющие на приверженность больного лечению, следующие:

- непонимание больного данных врачом инструкций;
- низкий уровень образования больного;
- пожилой возраст;
- психические заболевания;
- сложная схема приёма ЛС;
- назначение одновременно большого количества ЛС;
- отсутствие доверия больного к врачу; нерегулярное посещение врача;
- непонимание больным тяжести своего состояния;
- нарушения памяти;
- улучшение самочувствия больного (может преждевременно прекратить лечение или изменить схему приёма ЛС);
- развитие нежелательных лекарственных реакций;
- искажённая информация о ЛС, полученная в аптеке, от родственников, знакомых;
- плохое материальное положение больного.

Неудовлетворительная приверженность больного лечению (например, самовольная отмена ЛС) может привести к нежелательным лекарственным реакциям, вплоть до тяжёлых, опасных для жизни осложнений. Не менее опасно и самовольное изменение режима дозирования ЛС, а также самостоятельное включение в схему лечения других препаратов.

Что следует врачу, чтобы повысить приверженность больного лечению?

Отчётливо назвать ЛС.

Доступно объяснить цели приёма ЛС.

Указать предполагаемое время наступления ожидаемого эффекта.

Дать инструкции на случай пропуска очередного приёма ЛС.

Информировать о длительности лечения.

Объяснить, какие нежелательные лекарственные реакции могут развиваться.

Предупредить, если ЛС влияет на физическую и умственную активность.

Указать на возможное взаимодействие ЛС с алкоголем, пищей, курением.

- Пациентам пожилого возраста и при ухудшении памяти следует дать письменную инструкцию всей схеме фармакотерапии. Этой же категории больных можно порекомендовать заблаговременно поместить ЛС в контейнеры (баночки, коробочки, бумажные или полиэтиленовые пакеты и т.д.) с указанным временем приёма.

Перспективными направлениями повышения приверженности больных лечению служат разработка образовательных программ для больных бронхиальной астмой, сахарным диабетом, язвенной болезнью и другими заболеваниями. Самоконтроль за лечением с использованием индивидуальных средств контроля (пикфлоуметры, глюкометры, аппараты контроля АД, ЧСС и др.) способствует своевременной самокоррекции лечения и своевременному обращению к врачу. Анализ представляемых больным дневников контроля лечения способствует повышению качества индивидуализированной терапии.

#### **Фармакотерапия неотложных состояний.**

Особую сложность для врача представляет фармакотерапия неотложных состояний, когда у больного возможно развитие парадоксальных реакций на вводимые лекарственные препараты и повышение риска развития их побочного действия. При неотложных состояниях врачу необходимы оперативность в выборе ЛС и применение его в адекватных дозах с учётом возможных лекарственных взаимодействий.

Выбор ЛС и его дозы зависит от конкретной клинической ситуации и динамики основных функциональных показателей больного. Так, цель фармакотерапии острого отёка лёгких - быстрое устранение перегрузки левого желудочка; в зависимости от тяжести состояния больного, патогенеза отёка, центральной и периферической гемодинамики можно применить ЛС с различными фармакодинамическими эффектами: ЛС с положительным инотропным действием, сосудорасширяющие средства, уменьшающие преднагрузку (нитраты, эналаприл), противоаритмические ЛС, диуретики или комбинацию этих ЛС. Выбранное ЛС должно быть водорастворимым, иметь короткий  $T_{1/2}$ , выпускаться в ампулах.

**Длительная фармакотерапия.** При длительной фармакотерапии изменение состояния больного

может быть связано как с течением заболевания, так и с проводимой фармакотерапией. При её проведении возможно возникновение следующих ситуаций.

Увеличение концентрации ЛС в крови вследствие изменения его фармакокинетических параметров и/или накопления активных метаболитов. Это обуславливает усиление фармакологического эффекта и повышает вероятность развития побочного действия. В этом случае следует снизить дозу ЛС или отменить его.

Восстановление нарушений регуляции функций организма, усиление компенсаторных реакций, что может способствовать усилению фармакологического эффекта при той же концентрации ЛС в крови. И в этом случае следует снизить дозу ЛС или отменить его.

Уменьшение клинической эффективности лекарственного препарата, связанное или со снижением его концентрации в крови, или, например, с уменьшением чувствительности и/или плотности рецепторов (например, ослабление эффектов  $\beta_3$ -адреностимуляторов при бронхиальной астме). Дифференцировать причину «ускользания» эффекта ЛС и выбрать лечебную тактику можно лишь после определения его С в крови: если она снижена, дозу следует повысить, а если она соответствует терапевтической, необходима замена препарата на другой, имеющий иной механизм действия.

В некоторых случаях возникает необходимость в проведении длительной (иногда пожизненной) поддерживающей фармакотерапии, если ЛС служит средством заместительной терапии (например, препарат инсулина при сахарном диабете I типа).

При формировании лекарственно-зависимого течения заболевания с угрозой легального исхода при отмене препарата (например, глюкокортикоиды при гормонозависимом варианте бронхиальной астмы).

При коррекции устойчивых функциональных нарушений, существенно влияющих на качество жизни больного и прогноз заболевания (например, применение ингибиторов АПФ при хронической сердечной недостаточности).

**Ошибки при оценке действия лекарственных средств.** Ошибки при оценке действия препарата наиболее часто связаны с тем, что врач не учитывает, что развивающиеся изменения состояния больного, ожидаемые от действия ЛС, не всегда являются следствием его фармакологического действия. Они могут быть вызваны также следующими факторами:

психотерапевтическим действием (аналогичен эффекту плацебо);

эффектом, вызванным другим ЛС (например, исчезновение желудочковых экстрасистол при применении антиангинального препарата, не обладающего противоритмической активностью);

самопроизвольным восстановлением нарушенной функции или ослаблением проявлений патологического процесса вследствие начавшегося выздоровления либо прекращения воздействия патогенных факторов.

Адекватная оценка связи признаков улучшения состояния больного с действием ЛС позволяет своевременно отменить ненужные препараты или заменить их на более эффективные.

**Отмена лекарственных средств.** Своевременная отмена ЛС - последний, очень важный этап фармакотерапии. Возможны следующие обоснования к отмене ЛС или их комбинации.

Достижение цели фармакотерапии, т.е. купирование патологического процесса либо восстановление функции, нарушение которой служило основанием для назначения лекарственного препарата.

Ослабление или исчезновение терапевтического эффекта, что может быть связано с особенностями фармакологического действия препарата или формированием необратимых изменений в органах-мишенях.

Преобладание противопоказаний над показаниями к применению ЛС (в результате развития патологического процесса или возрастания степени риска опасных осложнений, обоснования - завершения курса приёма препаратов с регламентированной курсовой дозой или длительностью применения.)

Проявление токсического или побочного действия ЛС, исключающее возможность его замены на препарат аналогичного действия (например, дигиталисная интоксикация - абсолютное противопоказание к применению всех сердечных гликозидов).

Отмена ЛС противопоказана, если оно служит единственным фактором поддержания жизненно важных функций организма или при его отмене возможна декомпенсация функций, обеспечивающих адаптацию больного к окружающей среде.

При показаниях к отмене ЛС врач определяет необходимый темп отмены препарата с учётом изменений в организме, им вызванных. Это положение касается в первую очередь гормональных препаратов и препаратов, влияющих на нейромедиаторные системы (например, при резкой отмене глюкокортикоидов возможно развитие надпочечниковой недостаточности, при внезапной отмене клонидина - тяжёлых гипертонических кризов).

Возможны следующие варианты отмены ЛС в

зависимости от вероятности развития синдрома отмены.

Прекращение применения ЛС - возможно для подавляющего большинства препаратов при их кратковременном применении.

Постепенное снижение суточной дозы. Длительность этого этапа зависит от сроков, необходимых для восстановления вызванных ЛС функциональных изменений (например, повышенной чувствительности адренорецепторов при приеме симпатолитиков или угнетённой функции коры надпочечников при длительном приёме глюкокортикоидов).

Отмена ЛС «под прикрытием» другого ЛС, препятствующего развитию нежелательных последствий отмены (например, отмена клонидина на фоне  $\beta$ -адреноблокаторов или других антигипертензивных препаратов).

**Комбинированное применение лекарственных средств.** Показаниями к комплексной фармакотерапии может служить либо наличие у пациента двух и более разных патологических процессов, при каждом из которых показана этиотропная, патогенетическая и/или симптоматическая фармакотерапия.

Цели комбинированного применения ЛС - усиление терапевтического эффекта (при недостаточной эффективности одного препарата), снижение дозы препарата для ослабления его токсических или нежелательных эффектов либо нейтрализация нежелательного действия основного препарата. Комбинированное применение ЛС также проводят в соответствии с вышеперечисленными общими принципами фармакотерапии на основании результатов изучения механизмов взаимодействия ЛС, анализа особенностей патогенеза заболевания и его проявлений у конкретного больного, оценки степени функциональных нарушений, наличия сопутствующих заболеваний, характера течения заболевания и других факторов.

#### Литература

1. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководство для врачей. М., 1993. 2. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководство для врачей. М., 2000. 3. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. М., 2002. 4. Вудли М., Уэлан А. Терапевтический справочник Вашингтонского Университета, М., 1995. 5. Грэхам-Смит Д.Г., Аронсон Дж.К. Оксфордский справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии, М., 2000. 6. Кац П.С., Мавлянов И.Р., Махкамова Р.К., Даминова Л.Т. Клиническая фармакология (вопросы рациональной фармакотерапии). Руководство, Ташкент, 2004. 7. Клиническая фармакология по Гудману' и Гилману. Пер. с англ., М., 2006. 8. Крыжановский С.А. Клиническая фармакология, М., 2003. 9. Кукес В.Г. Клиническая фармакология, Учебник для ВУЗов, М., 1991. 10. Кукес В.Г. Клиническая фармакология, Учебник для ВУЗов, М., 2000. 11. Кукес В.Г. Клиническая фармакология, Учебник для ВУЗов, М., 2004. 12. Кукес В.Г. Клиническая фармакология, Учебник для ВУЗов. М., 2008. 13. Метелица В.И. Справочник кардиолога по клинической фармакологии, М., 2000. 14. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология, С- Петербург, 2000. 15. Станева-Стойчева Д., Стойчев Ц. Лекарственные взаимодействия, Г.. 1990.