

«Расширение медицинской помощи, большая роль рекламы для фирм, заинтересованных в сбыте своей продукции, привели к тому, что количество лекарств, потребляемых человечеством, резко возросло». Это не цитата из газетной публикации, а слова, сказанные более полувека назад основоположником отечественной школы клинической фармакологии Борисом Вотчалом. Памяти выдающегося клинициста и педагога были посвящены «Вотчаловские чтения», которые вот уже 3-й год подряд проводятся в столице при поддержке Департамента здравоохранения Москвы и Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО).

Основные принципы клинической фармакологии междисциплинарного направления медицины, сформулированные им в монографии «Очерки клинической фармакологии», по сей день не теряют своей актуальности и являются «путеводной звездой» не только для клиницистов фармакологов, но и врачей других специальностей.

Большая часть жизни Бориса Евгеньевича связана с Центральным институтом усовершенствования врачей (ныне РМАНПО), где он прошёл путь от ассистента до заведующего 2-й кафедрой терапии (ныне кафедра клинической фармакологии и терапии).

Популярность этой личности была столь велика, что студия звукозаписи «Мелодия» выпустила пластинку с его лекциями, благодаря чему голос профессора Вотчала продолжает жить и в наше время. Можно только удивляться, насколько современны и актуальны его рассуждения о сложности фармакотерапии, роли врача в лечебном процессе, уважении и сострадании к больному человеку.

В ходе пленарных заседаний и симпозиумов состоялось обсуждение широкого круга тем, касающихся фармакологических и клинических аспектов лечения, наиболее сложных проблем рационального применения лекарственных средств. В этом году впервые в рамках мероприятия состоялся Форум молодых клиницистов фармакологов.

Ландшафт фармацевтического рынка меняется. Действительно, с каждым годом лекарств становится всё больше и больше. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано, с учётом лекарственных форм и дозировок, более 30 тыс. лекарственных средств. И каждый препарат, если, конечно, это не плацебо, несёт в себе потенциальный риск. В этой связи, сегодня на первый план выходят проблемы резистентности, неэффективности и безопасности применения лекарств.

Самым большим недостатком фармакотерапии Б.Вотчал считал шаблон. При этом, он всегда стремился к рациональному использованию лекарственных средств.

Б.Вотчал: «Всё назначается 3 раза в день кроме слабительных и снотворных. Старушка ли сухонькая 40 кг или здоровенный спортсмен заболевший, в котором 100 кг, получают одну и ту же дозу и те же 3 раза в день».

Исследования учёного всегда были тесно связаны с практикой и служили ей. Они, в первую очередь, преследовали цель – создать научный базис для реализации принципов индивидуального подхода к лечению больных. Эти идеи легли в основу создания нового научного направления – персонализированной медицины.

Параллельно с клинической фармакологией развивалась и персонализированная медицина, – отметил заведующий кафедрой клинической фармакологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова академик РАН Владимир Кукес. – Идея была одна и та же – обследовать больного и выявить особенности фарма-

Ориентиры

«Стучится в двери клиническая фармакология»...

Важно не только создать лекарственный препарат, но и разработать рациональные методы его применения

когенетики, фармакокинетики, других показателей с тем, чтобы правильно выбрать лекарственное средство и проводить фармакотерапию.

Б.Вотчал: «Схема хороша в 2 случаях: или когда некогда думать (острые ситуации), или когда нечем думать».

Конечно, в распоряжении современного врача есть стандарты лечения, клинические рекомендации, разработка которых основана на принципах доказательной медицины. Однако усреднённый результат, полученный в рандомизированном клиническом исследовании, не имеет отношения к конкретному пациенту, а относится к «усреднённому» пациенту, которого в реальной жизни практически не бывает.

Несмотря на все достижения современной фармакологии, большое количество пациентов не отвечают на медикаментозное лечение: в зависимости от заболевания, этот показатель составляет от 40 до 75%, частота побочных эффектов может достигать 30%.

Индивидуальный «фармакологический ответ» зависит от множества факторов, начиная от состава препарата, лекарственного взаимодействия и заканчивая общим состоянием здоровья больного и его генетических особенностей. Результаты исследований показывают, что при назначении стандартной дозы многих лекарств у части больных их концентрация в крови становится слишком высокой, у других – слишком низкой и лечение оказывается неэффективным.

Концентрация каждого препарата в организме зависит от его метаболизма – от того, как он разрушается в организме и как из него выводится. Метаболизм у всех идёт по-разному, – пояснил В.Кукес. – В этих процессах важную роль играют изоферменты цитохрома P-450 и транспортёры. Снижение их активности может быть обусловлено разными факторами, в том числе взаимодействием с другими лекарственными средствами и генетическим полиморфизмом генов, кодирующих эти белки.

Детально на теме модуляции активности цитохрома P-450 остановилась в своём выступлении директор Института профессионального образования Первого МГМУ им. И.М.Сеченова профессор Евгения Ших.

Одним из инструментов персонализированной медицины является фенотипирование (наряду с генотипированием и определением концентрации биомаркеров). Новым возможностям фенотипирования ферментов биотрансформации лекарственных средств для персонализации фармакотерапии было посвящено выступление кандидата фармацевтических наук Валерия Смирнова.

Главный клинический фармаколог Москвы профессор Марина Журавлёва привела данные о деятельности столичной службы клинической фармакологии. Среди основных функций, выполняемых клиническими фармакологами в Москве – фармаконадзор, работа



над формулярными перечнями, рационализация антибактериальной терапии, составление протоколов лечения, издание методических пособий по «проблемным» темам фармакотерапии.

Б.Вотчал: «Сложность вопроса нарастает с тех пор как мы убедились, что есть генетически обусловленные дефекты ряда ферментов. Ферментов, которые в жизнедеятельности организма не играют решающей роли и без которых организм прекрасно обходится, но которые при введении лекарственных средств могут оказаться небезразличными. Это новая область так называемой фармакогенетики».

Фармакогенетика – это наука, изучающая зависящие от наследственных факторов реакции организма на лекарственные препараты. «Основой индивидуального фармакологического ответа являются изменения в генах, так называемые нуклеотидные полиморфизмы, которые приводят к изменению работы гена или синтезируемого белка», – подчеркнул заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии РМАНПО член-корреспондент РАН Дмитрий Сычёв. По его словам, для персонализации медикаментозной терапии наряду с традиционными критериями выбора лекарственного препарата (учёт фармакологического анамнеза, функций печени и почек, расчёт клиренса креатинина и т.д.), могут использоваться также новые технологии.

Среди них – априорные (до приёма препарата с помощью фармакогенетического тестирования в некоторых ситуациях можно спрогнозировать его эффекты) и постериорные (когда на фоне применения лекарственного препарата врач может скорректировать терапию: заменить его на другой или изменить режим дозирования). Кроме того, разрабатываются новые протеомные технологии персонализации многих лекарств (к примеру, антикоагулянтов): фармакотранскриптомики, терапевтического лекарственного мониторинга (отслеживание концентрации препарата в плазме крови)

и, наконец, упоминавшееся выше фенотипирование изоферментов цитохрома P-450.

Система цитохрома P-450 наиболее хорошо изучена и полиморфна. Именно поэтому, многие фармакогенетические тесты содержат полиморфизмы этой системы, предсказывающей индивидуальную биотрансформацию и фармакокинетику, а значит, индивидуальный фармакологический ответ, – продолжил Д.Сычёв.

Относительно новая область – фармакокинетика транспортных систем – белков, которые участвуют в процессах всасывания, распределения и выведения. Как и в случае с цитохромами, у каждого из этих транспортёров есть определённые субстраты – ингибиторы и индукторы. Благодаря изучению полиморфизма этих генов также можно предсказать индивидуальные особенности фармакокинетики лекарственных препаратов и скорректировать терапию.

Данные, полученные с использованием фармакогенетических тестов, могут помочь в улучшении качества фармакотерапии. Кроме этого, известны этнические и географические различия в частоте встречаемости разных полиморфизмов у разных народов мира. Эти генетические особенности изучаются под руководством академика Кукеса уже более 30 лет. Результаты подобных исследований могут помочь в определении приоритетности при внедрении фармакогенетического тестирования в клиническую практику в разных регионах страны, а также выявить особенности распространённости генетических предикторов повышенной расовой-этнической чувствительности к лекарственным препаратам.

Б.Вотчал: «Сейчас врач оперирует чрезвычайно высокими активными веществами, которые, как это обычно бывает, чем больше активность, тем больше и опасность. Терапевтическая ширина многих препаратов очень невелика, поэтому мыслительный процесс, учёт индивидуальной дозировки предоставляется чрезвычайно важным».

– Новые технологии позволяют этот «мыслительный процесс» воплотить в жизнь. Владея подобной информацией, врач, в частности, может скорректировать дозу препарата для каждого конкретного пациента. Тем не менее, чтобы грамотно ей распорядиться, необходимо разрабатывать алгоритмы выбора лекарственных средств и доз на основе результатов фармакогенетического тестирования и такие алгоритмы уже имеются для ряда лекарственных средств, а их эффективность изучена в рандомизированных исследованиях. В мировой практике большое внимание уделяется именно качеству таких исследований. В частности, Европейская медицинская ассоциация (EMA) по аналогии с другими стандартами GxP разработала документ «Качественная фармакогенетическая практика».

Б.Вотчал: «Сейчас подавляющее большинство наших средств, высоко активных, это тоже ножи в руках терапевта. Хирург это профессия, конечно, не безопасная. Но хирурга всю жизнь учат резать. Надо всё-таки всю жизнь учиться лечить и нужно, чтобы это лечение нашло своё отражение не только в учебных планах учебного заведения, но должна следовать за врачом всю его врачебную жизнь».

– Самый сложный вопрос – как донести информацию до практических врачей? Для большинства медицинских специалистов такие термины как «генотип», «полиморфизм» порой звучат как абракадабра. И здесь на помощь приходят современные информационные технологии – так называемые системы поддержки принятия решений, – пояснил Д.Сычёв, добавив, что также необходимо формировать соответствующие компетенции у врачей по правильному использованию этих технологий. В этом, в частности, помогают циклы повышения квалификации в рамках непрерывного медицинского образования.

Прививать «вкус к науке» надо со студенческой скамьи. Несколько лет назад на базе кафедры клинической фармакологии и терапии РМАНПО была создана кола молодых учёных по фармакогенетике, фармакогеномике и персонализированной медицине. В практическом плане задача школы сводится к организации и проведению научных работ, имеющих прикладной характер исследований. Участие в школе представляет собой постоянное научное общение с кураторами (научными руководителями), коллегами как в онлайн режиме, так и очно в рамках ежемесячных встреч всех участников.

На Форуме молодых клиницистов фармакологов, состоявшемся в рамках «Вотчаловских чтений», участники школы представили результаты своих исследований, посвящённые различным аспектам фармакогенетического тестирования различных групп препаратов, фармакоэпидемиологии, оптимизации фармакотерапии.

Тем не менее, как отмечалось в рамках конференции, фармакогенетическое тестирование не должно быть тотальным. Прежде всего, его необходимо проводить пациентам, которые принимают «проблемные» препараты, обладающие высокой эффективностью, но и высоким риском развития нежелательных реакций.

Б.Вотчал: «Стучится в двери клиническая фармакология»...

Актуальность этих слов проверена временем. Сегодня клиническая фармакология уже не стучится в двери здравоохранения, а стала неотъемлемым и важным звеном в содержательстве медицинских дисциплин.

Ирина СТЕПАНОВА,
корр. «МГ».