

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОВИЗОР, КЛИНИЧЕСКИЙ ФАРМАКОЛОГ, КЛИНИЧЕСКИЙ ФАРМАЦЕВТ – НУЖНЫ ЛИ ОНИ СОВРЕМЕННОМУ ВРАЧУ И ЕГО ПАЦИЕНТУ?

Семидоцкая Ж.Д., Чернякова И.А., Кармазина И.С.

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков,
Украина

Бурное развитие фармацевтической науки и промышленности в XX веке вызвало лекарственный бум, привело к медикализации социума, а в последние десятилетия к информационному взрыву в области клинической фармакологии [5, 7, 12, 13]. На практикующих врачей обрушивается лавина новых медицинских препаратов, их лекарственных форм, агрессивно вмешивающихся в самые тонкие механизмы гомеостаза. В этих условиях практический врач не всегда в состоянии принять правильное обоснованное решение о выборе лекарственного препарата с учётом механизма его действия, фармакодинамики, фармакокинетики, взаимодействия с другими медикаментами, показаний и противопоказаний, побочных реакций, дозировки в зависимости от возраста, массы тела, состояния других органов и систем, опасности передозировки и пр. [1, 3]. Поэтому врачу необходима квалифицированная помощь компетентного специалиста, клинического фармацевта, клинического провизора, который является штатным сотрудником лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ) и может совместно с лечащим врачом и пациентом решать проблемы адекватной медикаментозной терапии в каждом подразделении с учётом существующих протоколов, рекомендаций.

В условиях многопрофильного стационара, отделений интенсивной терапии ЛПУ значительную долю лекарственной терапии занимают антибиотики. В 1928 году А. Флеминг открыл пенициллин, сегодня существует более 100 оригинальных антибиотиков с различными фармакодинамическими, фармакокинетическими свойствами [26, 33]. Несмотря на это, уже во второй половине XX века инфекции начали выходить из-под контроля врачей в связи с развитием резистентности к антибиотикам [16, 29]. В настоящее время продолжается быстрая эволюция адаптации бактерий к антибиотикам, появились штаммы, резистентные ко всем существующим антибиотикам («супербактерии», «superbugs»), бактерий с генетическими мутациями, возникших в результате антибиотического стресса и позволяющих им выжить в борьбе с жестоким оружием человечества [31, 34, 36]. Если эти явления не будут преодолены, Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных болезней (ESMID) прогнозирует к 2025 году развитие антибиотического армагеддона в виде мультирезистентности и панрезистентности бактерий к антибиотикам [20].

В ответ на эти угрозы ВОЗ в 2015 г. разработала стратегию борьбы с резистентностью бактерий к антибиотикам, в январе 2016 г. ведущие фармацевтические компании мира подписали декларацию о необходимости создания новых антибиотиков с целью преодоления резистентности бактерий. В качестве альтернативы антибиотикам в борьбе с инфекциями обсуждаются

возможности использования фагов, вакцин, энзимов, пробиотиков, синтетических антимикробных пептидов, («star-shaped polymers»), которые не только убивают MRSA и других полирезистентных микробов, но и усиливают защитный иммунитет [17, 24]. В качестве возможных подходов к преодолению резистентности изучается взаимодействие антибиотиков при их совместном применении, антагонизм между бактериостатическими и бактерицидными антибиотиками, возврат к «старым» забытым антибиотикам [14, 30]. Определённые надежды возлагаются на т.н. «гибридные» антибиотики, создан гибридом тобрамицина и моксифлоксацина, объединённых цепью из 12 атомов углерода (C₁₂ цепь), который оказался активным против штамма синегнойной палочки, резистентному ко всем антибиотикам [18]. Исследуются биологические механизмы развития резистентности микробов, в частности, показано, что супербактерия MRSA образует «ложные цели», «ловушки» для антибиотиков. Немаловажной причиной развития резистентности следует считать безрецептурный доступ пациентов к антибиотикам, самолечение, невыполнение рекомендаций врача, нарушение врачами существующих рекомендаций и протоколов о дозировании антибиотиков, продолжительности лечения, несоблюдение правил гигиены.

Многие аспекты управления инфекциями не могут оставаться только в компетенции врачей, в решении этой важнейшей проблемы современности необходимы совместные усилия клинических фармацевтов, специалистов по фармэкономике, молекулярных биологов, микробиологов, эпидемиологов для разработки и практического применения эффективной стратегии преодоления резистентности бактерий к терапии антибиотиками.

В настоящее время выбор антибиотика для стартовой терапии осуществляется эмпирически, поскольку определение чувствительности микробной флоры, вызвавшей патологический процесс, требует определённого времени (3-5 суток). Правильному выбору антибиотика в этой ситуации должно способствовать наличие в лечебном учреждении экспертно-аналитической системы микробиологического мониторинга, ежедневное изучение микробиологического пейзажа во всех структурных подразделениях ЛПУ в режиме реального времени, которая позволит выявлять господствующий тип возбудителя в зависимости от характера инфекции (внутрибольничная, внебольничная, её локализация) [9].

В конце XX века произошла революция в изучении резистентности бактерий, переход от тестирования на чувствительность к исследованию резистентности. Разработаны универсальные молекулярные диагностические экспресс-методы идентификации бактерий, их генотипической устойчивости к антибиотикам, т.н. «rapid»-тесты, которые позволяют оценить микробный пейзаж в течение нескольких часов. Масс-спектрофотометрические методы MALDI-TOFF идентифицируют 98% генов и 100% бактерий за несколько минут, используется самотестирование на ВИЧ-инфекцию, что является обнадеживающим прецедентом в области фармацевтической, биотехнологической и диагностической индустрии, разрабатывающей подходы

для борьбы с глобальной резистентностью микробов к антимикробной терапии [15, 22, 32].

Клинический фармацевт может способствовать внедрению методов исследования резистентности бактерий в клиническую практику, рекомендовать меры по предупреждению распространения резистентных штаммов в больнице, выбору комбинированной терапии.

Одной из актуальных проблем современной медицины в целом, интернистики и пульмонологии в частности, является появление особой формы воспаления лёгких, т.н. «тяжёлой пневмонии», для которой характерна высокая летальность (21%-58%), выраженная рефрактерная дыхательная недостаточность, сепсис, ДВС-синдром, полиорганная дисфункция, прежде всего, острое повреждение почек (ОПП) [10]. ОПП может возникать при всех критических состояниях, с этой тяжёлой патологией встречаются врачи всех специальностей [4, 21, 23], 20% ОПП связано с воздействием различных лекарств (лекарственные нефропатии) [2]. Внутрибольничное ОПП развивается у 52,2% пациентов с пневмонией [37], для лечения которой используются комбинации различных антибиотиков широкого спектра действия. Значительная часть антибиотиков выводится почками в виде активной неизменённой субстанции или неактивных метаболитов, 20% путём клубочковой фильтрации, 80% – канальцевой секрецией, при этом могут возникать непосредственные токсические влияния на специфические энзимные системы эпителия проксимальных канальцев, проницаемость клеточных мембран, развиваться тубулярный и кортикальный некроз. Известно нефротоксическое действие аминогликозидов, амфотерицина, полимиксинов, этим эффектом различной выраженности обладают практически все антибактериальные препараты, что связывается в определённой степени с генетическими факторами [27]. Нефротоксичностью обладают также нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), диуретики, рентгенконтрастные препараты, и пр. [28]. При лечении тяжёлой пневмонии, сепсиса практический врач сталкивается с трудной проблемой выбора антибиотиков, НПВП, коррекции интоксикации, гиповолемии, дегидратации с точки зрения соотношения риск/польза. И в этом выборе существенную помощь может оказать клинический фармацевт, клинический провизор.

Увеличение продолжительности жизни, нарастание давления генетических и эпигенетических факторов, ухудшение состояния окружающей среды способствуют развитию коморбидности и, как следствие, полипрагмазии без учёта взаимодействия многочисленных препаратов, наиболее часто наблюдаемой у пожилых пациентов [6]. Концепция ответственности пациента за своё здоровье парадоксально оборачивается стремлением к самостоятельному лечению без консультаций с врачом, в связи с увеличением количества препаратов безрецептурной группы появляется направление, называемое «фармацевтической опекой» [8], обсуждается необходимость «фармакологического досье», по аналогии с медицинской «историей болезни», предусматривается ответственность провизора и фармацевта перед конкретным

пациентом за результаты лечения. Даже в тех странах, где уже более 40 лет в больницах существуют должности клинического фармацевта, клинического провизора, сохраняется возможность врачебных ошибок, связанных с лекарственной терапией. Для профилактики ошибок используются компьютерная система лекарственных назначений, мониторинг назначений клиническим провизором, радиоволновая комплектация упаковки лекарств отдельно для каждого пациента, контроль использования пациентом самостоятельно приобретенных медикаментов. Решение этих проблем относится к компетенции клинического провизора.

Клиническая фармакология как новая концепция, новая философия, новая парадигма здравоохранения возникла в 70-х годах прошлого века. По мнению ВОЗ задача этого направления «улучшать здоровье больных путём повышения безопасности и эффективности использования лекарственных средств». American College of Clinical Pharmacy описывает клиническую фармакологию как «область фармации, соединённую с наукой и практикой рационального употребления лекарств» [12]. Клиническая фармация рассматривается как интегративная прикладная наука, объединяющая фармацевтические и клинические аспекты лекарствоведения с целью создания теоретических основ и практических подходов к рациональному использованию лекарств. В подготовке клинического фармацевта клиническая практика должна занимать ведущее место, а клинические функции фармацевта фокусироваться на потребностях пациента [19]. Клинический провизор должен ориентироваться в медицинской документации, владеть основами общей синдромологии, симптоматологии, уметь оценить результаты основных методов клинического, лабораторного, инструментального обследования. Современные больные рассматриваются как “polymedication patients”, анализ отношений между заболеваемостью, смертностью и фармакотерапией свидетельствует по мнению [13] о банкротстве лекарственной терапии. Наличие в клинике специалиста, компетентного в современном рынке лекарств, который вместе с врачом сможет обеспечить консультативное сопровождение лекарственной терапии, назначенной на основе установленных стандартов медицинской помощи, стало насущной необходимостью.

Выводы

Функции клинических провизоров, фармацевтов, фармакологов, их количество, соотношение, базовое образование (медицинское, фармацевтическое) зависят от традиций, особенностей образовательного процесса в каждой стране. Такие специалисты сегодня необходимы всем врачам в каждом стационаре, в каждой поликлинике, сотрудничество врача со специалистом в области клинической фармации – не только настоящее, но и будущее практической медицины, а как называется такой специалист, который рядом с врачом встанет у постели пациента, принципиального значения не имеет. Медицинская наука, медицинские технологии выводят практическое здравоохранение на качественно новый уровень, необходимым этапом которого является возобновление практической связи врача и фармацевта, совместная

работа у постели больного, что позволит значительно улучшить не только качественные, но и экономические показатели медицинской помощи.

Литература

1. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии. Справ. пос. для врачей и фармацевтов / Деримедведь Л.В., Перцев И.М., Шувалова Е.В., Зупанец И.А., Хоменко В.Н. – Х., 2001. – 784 с.
2. Громыко В.Н. Лекарственные нефропатии / В.Н. Громыко, В.С. Пилотович // Медицинские новости. – 2016. – № 6. – С. 49-52.
3. Дроговоз С.М. Побочное действие лекарств: Учебник-справочник // С.М. Дроговоз, А.Н. Гудченко, Я.А. Бутко, В.В. Дроговоз. – Х.: «СИМ», 2010. – 480 с.
4. Ермоленко В.М. Острая почечная недостаточность / В.М. Ермоленко, А.Ю. Николаев. ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – 240 с.
5. Наказ МОЗ України № 231 від 31 липня 1998 р. «Кваліфікаційна характеристика посади провізора клінічного».
6. Сычѳв Д.А. Клинико-фармакологические подходы к решению проблемы полипрагмазии у пожилых пациентов в условиях многопрофильного стационара / Д.А. Сычѳв, К.С. Данилина, В.А. Отделенов // Клиническая фармакология и терапия. – 2013. – 22(2). – С. 1-6.
7. Черних В.П. До проблеми розвитку клінічної фармації та підготовки клінічного провізора в Україні / В.П.Черних // Клінічна фармація. – 2000. – №1. – С.5-7.
8. Черных В.П. Фармацевтическая опека / В.П. Черных, И.А. Зупанец. – Харьков: «Фарминтек», 2006. – 536с.
9. Чѳрный В.И. Новые направления деэскалационной антибактериальной терапии в медицине критических состояний и проблема MRSA – инфекции в отделениях интенсивной терапии / В.И. Чѳрный, А.Н. Колесников, А.Г. Лунѳва и др. // Медицина неотложных состояний. – 2006. – №5. – С. 74-78.
10. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжѳлой внебольничной пневмонии у взрослых / А.Г. Чучалин // Consilium Medicum. – 2015. – Т. 17, № 3. – С. 8-37.
11. Ahmed S.I. Clinical pharmacy and pharmaceutical care: a need to homogenize concepts / S.I. Ahmed, S.Sh. Hasan, M.A. Hassali // Am. J. Pharm. Educ. – 2010. – 74 (10). – P. 193.
12. American College of Clinical Pharmacy. The definition of clinical pharmacy // // Pharmacotherapy. – 2008. – 28 (6). – P. 816-817.
13. Berenquer B. Pharmaceutical care: past, present and future / B. Berenquer, C. La Casa, M.J. de la Matta, M.J. Martin-Calero // Curr. Pharm. Design. – 2004. – V.10, № 13. – P. 3931-3946.
14. Bollenbach T. Antimicrobial interactions: mechanisms and implications for drug discovery and resistance evolution // Current opinion in microbiology. – 2015. – V.27. – P.-9. <http://dx. doi. Org/10.1016/j.mib.20015.05.008>.
15. Charretrer Y. Mass spectrometry methods for predicting antibiotic resistance / Y. Charretrer, J. Schrenzel // Proteomics Clin. Appl. – 2016. – 10. – (9-10). – P. 964-981.
16. Daniels R. Antibiotic resistance: a crisis in the making // Emergency nurse. – 2012. – V.20, iss. 5. – P. 11-15.
17. Davos Declaration by the Pharmaceutical, Biotechnology and Diagnostics industries on combating antimicrobial resistance. – 2016 [online] Available at: <http://amr-review.org/industry-declaration>.

18. Gorityala B.K. Hybrid antibiotic overcomes resistance in *Pseudomonas aeruginosa* by enhancing outer membrane penetration and reducing efflux / B.K. Gorityala et al. // *Med. Chem.* – 2016. – 59(18). – P. 8441-8455.
19. Hepler C.D. Clinical pharmacy, pharmaceutical care, and the quality of drug therapy / C.D. Hepler // *Pharmacotherapy.* – 2004. – 24 (11). – P. 1491-1498.
20. Horbey P.W. Antibiotic Armageddon in UK and Europe by 2025 / P.W. Horbey // *Lancet.* – 2015 Dec. – V. 15. – P. 1375-1378.
21. Hoste E.A. Acute Kidney Injury: epidemiology and diagnostic criteria / E.A. Hoste, J.A. Kellum // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2006. – 12 (6). – P. 531-537.
22. Jorgensen J.H. Antimicrobial susceptibility testing: a review of general principles and contemporary practices / J.H. Jorgensen, M.G. Ferraro // *Clin. Infect. Dis.* – 2009. – 49. – P. 1749-1755.
23. KDIGO Clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International suppl.* – V. 2 (issue 1). March 2012. <http://www.kidney-international.org>.
24. Lam Sh. J. Combating multidrug – resistant Gram-negative bacteria with structurally nanoengineering antimicrobial peptide polymers // Sh. J. Lam, N.M. O'Brien-Simpson, N. Pantarat et al. // *Nat. Microbiol.* – 2016. – 1. – Art. numb. 16162. doi: 10.1038/nmicrobiol.20162.
25. Longo G. Rapid detection of bacterial resistance to antibiotics using AFF cantilevers as nanomechanical sensors / G. Longo et al. // *Nat. Nanotechnol.* – 2013. – 8. – P. 522-526.
26. Lucasti C. Phase 2 Dose ranging study of relebactam with imipinem-cilastatin in subjects with complicated intra-abdominal infection / C. Lucasti, L. Vasil, D. Sanders et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2016. – 60 (10). – P. 6234-6243.
27. Madach K. 4es/5G polymorphism of PAL-1 gene is associated with multiple organ dysfunction and septic shock in pneumonia induced severe sepsis: prospective, observational, genetic study / K. Madach, I. Aladzcity, A. Szilagy et al. // *Crit. Care.* – 2010. – 14. – R 79.10.1186/cc 8992.
28. Naughton C.A. Drug-Induced nephrotoxicity / C.A. Naughton // *American family physician.* – 2008. – V. 78. – № 6. – P. 743-749.
29. Neil J. Tackling drug – resistant infections globally: final report and recommendations. The review on antimicrobial resistance, May 2016 // <https://amr-review.org/sites/default/files/160525>.
30. Ocampo P.S. Antagonism is prevalent between bacteriostatic bactericidal antibiotics / P.S. Ocampo, V. Lasar, B. Papp, M. Arnoldi et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2014. – 58. – P. 4573-4582.
31. Palmer A.C. Understanding, predicting and manipulating the genotypic evolution of antibiotic resistance / A.C. Palmer, R. Kishony // *Nat. Rev. Genet.* – 2013. – 14. – P. 243-248.
32. Patel R. MALDI-TOF MS for the diagnosis of infection diseases / R. Patel // *Clin. Chem.* – 2015. – 61. – P. 100-111.
33. Wagenlehner F.M. Ceftazidime – avibactam versus doripenem for the treatment of complicated urinary tract infection, including acute pyelonephritis: RECAPTURE, a phase 3 randomised trial program / F.M. Wagenlehner, J.D. Sobel, P. Newell et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2016. – 63 (6). – P. 754-762.
34. Wakamoto G. Dynamic persistence of antibiotic-stressed mycobacteria / G. Wakamoto et al. // *Science.* – 2013. – 339. – P. 91-95.

35. World Health Organisation. Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance 2014. (WHO 2014).
36. Yega N.M. Collective antibiotic resistance: mechanisms and implications / N.M. Yega, J. Gore / *Curr. Opin. Microbiol.* – 2014. – Oct, 21 – P. 28-34.
37. Zeng X. Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalised individuals // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2014. – 9(1). – P. 12-20.