



Профессор О.С. ЛЕВИН: «Кто никуда не плывет, тому не бывает попутного ветра»

Главная дилемма врача – баланс между двумя императивами: «не навреди» и «постарайся помочь». Как его соблюсти и не нарушить ключевые принципы рациональной фармакотерапии в неврологии, рассказывает Олег Семенович ЛЕВИН, д.м.н., профессор, почетный профессор кафедры неврологии с курсом иглорефлексотерапии и мануальной терапии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, заслуженный деятель науки Российской Федерации.



Например, многие неврологи в практической работе исходят из модели, предполагающей назначение стандартной дозы препарата в течение фиксированного периода времени, так называемого курса лечения, параметры которого выбираются произвольно. В ряде случаев курсовое лечение действительно эффективно, но оно должно быть научно обоснованно и ориентировано на достижение конкретного результата. В то же время при многих заболеваниях (например, болезни Паркинсона, эпилепсии, деменции различной этиологии) необходимо не курсовое лечение, а постоянный прием лекарственных препаратов с гибкой схемой применения – в зависимости от характера и стадии процесса, эффективности и переносимости лечения.

– Всегда ли при выборе метода лечения следует опираться на принципы доказательной медицины?

– Да, в последние годы врачи все чаще основываются на принципах доказательной медицины и результатах двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. Конечно, подобные исследования – наиболее надежный способ отделить эффективные методы лечения

от неэффективных. Тем не менее нельзя абсолютизировать их выводы и не учитывать, что они имеют ограничения. Техническая сторона проведения рандомизированных контролируемых исследований такова, что они почти всегда ставят важные, но, как правило, частные, узкие вопросы, оставляя много белых пятен. Нередко остается неясным, как меняется эффективность препарата при изменении дозы или схемы приема, превышает ли эффективность этого препарата эффективность других лекарственных средств, применяемых в такой ситуации, одинаково ли он эффективен и безопасен у всех больных с данной патологией, целесообразно ли комбинировать его с другими препаратами. В связи с этим необходимо подчеркнуть, что принципы доказательной медицины крайне важны, однако они не только не умаляют значимости приобретенного компетентным и наблюдательным врачом индивидуального клинического опыта, но и подчеркивают его актуальность.

– Как вы определили бы основной принцип фармакотерапии в неврологии?

– Разумеется, любые принципы терапии в конечном счете можно свести к главной

– Олег Семенович, как вы считаете, изменились ли подходы к терапии заболеваний нервной системы?

– Безусловно. Появление новых эффективных средств лечения требует пересмотра ставших привычными стереотипов назначения лекарственных средств.



Актуальное интервью

заповеди: не навреди. Но рядом с ней по умолчанию всегда должна быть другая: постарайся помочь. И по сути, наша беседа посвящена попытке привести к согласию эти два ключевых императива врачебной профессии. В данном контексте нелишним будет напомнить известные слова одного из основоположников отечественной клинической фармакологии Б.Е. Вотчала: «Трусливый врач – это самый страшный врач, потому что он всегда найдет тысячи возможностей ничего не делать для больного... Но только знание и опыт дают право на смелость».

– Прекрасные слова. Но дает ли смелость право врачу назначать неизученные лекарственные средства? В практической неврологии часто встречаются специалисты, убежденные, что их клинический опыт может заменить все, включая доказательства эффективности (или неэффективности) и безопасности лекарственных препаратов. В результате лечение назначается из принципа «я так вижу» (пациента, диагноз, схему лечения и т.д.).

– Опыт и знания обычно подталкивают врача к выбору наиболее проверенных, хорошо изученных лекарственных средств. Казалось бы, утверждение банально и неоспоримо. Тем не менее на практике ему следуют далеко не всегда. Как и все люди, врачи подвержены моде, в том числе на лекарственные препараты. Хотя нередко надлежащего эффекта можно добиться с помощью более традиционного, хорошо известного средства, особенно если оно помогало конкретному пациенту ранее.

Сами по себе термины «современное средство» или «устаревшее средство» едва ли уместны по отношению к лекарственным препаратам. Врача должно интересовать другое: доказана ли эффективность лекарственного средства

при определенном заболевании (форме заболевания) в контролируемых исследованиях и каков риск его побочных эффектов.

Известно немало случаев, когда серьезные, иногда летальные побочные эффекты неожиданно проявлялись в процессе широкого практического применения недавно внедренного препарата, хотя на этапе клинических испытаний он был признан безопасным. Поэтому, выбирая между разными лекарственными средствами, врач должен отдавать предпочтение более проверенному препарату, а при прочих равных – препарату, с которым лучше знаком.

– На чем основан выбор лекарственного средства?

– Рациональная фармакотерапия должна быть четко направленной. Назначая конкретное лекарственное средство, врач обязан понимать, какого результата хочет добиться. Иными словами, необходимо выбрать терапевтическую мишень (или мишени) – симптом или синдром, ослабления либо обратного развития которого следует достичь, – четко сформулировать задачу и затем внимательно следить, попадают ли терапевтические «стрелы» в цель. Сказанное означает важность адекватной оценки лечебного эффекта у конкретного больного. Для такой оценки могут потребоваться специальные шкалы (желательно максимально простые) или данные дополнительных методов исследования. В процессе лечения желательно добиваться не только ослабления симптомов, но и улучшения качества жизни. Чтобы оценить его, целесообразно использовать простые инструменты, например шкалу EQ-5D. Оценка качества жизни в конечном счете основывается на мнении самого пациента, которое может оказаться не менее значимым, чем оценка врача. Однако, ориентируясь на мнение пациента, нельзя забывать

и о необходимости формировать у него и его родственников реалистичный уровень ожиданий. Пациент и его близкие, изначально ошибочно настроенные на полное излечение, нередко игнорируют частичные улучшения, хотя именно они могут оказаться максимумом, достижимым при данном заболевании.

– Как быть, если лекарственное средство эффективно, но его применение сопровождается частыми побочными эффектами?

– Реальность такова, что практически любой эффективный препарат способен вызывать нежелательные реакции. Более того, плацебо-контролируемые испытания показывают: даже прием плацебо сопровождается развитием побочных эффектов. Однако на фоне применения активного препарата их частота в большинстве случаев (но не всегда!) выше, чем при использовании плацебо. Это, собственно, и позволяет определить профиль и частоту нежелательных явлений, связанных с приемом конкретного лекарственного средства.

Следовательно, перед назначением препарата врач должен решить: перевешивает ли ожидаемый клинический эффект риск потенциальных осложнений? Бесспорно, терапия не должна быть опаснее самого заболевания. В то же время при лечении состояний, угрожающих жизни или приводящих к тяжелой инвалидизации, оправданно применение средств с относительно высокой частотой побочных эффектов, например цитостатиков. Прием таких препаратов требует тщательного клинического и лабораторного мониторинга вновь возникающих симптомов, что предполагает постоянную обратную связь с пациентом.

– Что следует назначить в первую очередь – более безопасное или более эффективное лекарственное средство?



Актуальное интервью

– При выборе препаратов целесообразно двигаться от более безопасных к более эффективным. Полезность любого лекарственного средства можно представить как соотношение его эффективности (в числителе) и риска (в знаменателе). Логично выбирать препараты с наиболее высоким коэффициентом – с максимальной эффективностью и минимальным риском развития нежелательных явлений. Однако на практике нередко приходится искать компромисс между эффективностью и безопасностью.

Взаимосвязь этих двух параметров сложна и редко укладывается в простые линейные закономерности. Существуют эффективные препараты, которые одновременно являются относительно безопасными. И напротив, известны опасные средства с невысокой эффективностью. И все же прослеживается определенная тенденция: чем эффективнее препарат, тем выше риск развития побочных эффектов на фоне его применения. Эту закономерность хорошо иллюстрирует закон Б.Е. Вотчала: «Если препарат лишен побочных эффектов, следует задуматься, есть ли у него какие-либо эффекты вообще».

По-видимому, эта тенденция имеет общебиологическую основу. Как отмечал выдающийся отечественный физиолог А.М. Уголев (монография «Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций», 1985), природа строит новые системы из относительно небольшого числа универсальных функциональных блоков. Их универсальность избавляет природу от необходимости изобретать на каждой ступени эволюции принципиально новые системы управления. В результате даже высокая специфичность взаимодействия лиганда и рецептора еще не гарантирует организму клеточную специфичность. Воздействие на одну и ту же мишень, встроенную в разные функциональные системы, почти неизбежно влечет

за собой не только желательные, но и нежелательные эффекты.

В последние годы все чаще говорят не о лечении или коррекции, а об управлении тем или иным патологическим процессом, например сахарным диабетом, артериальной гипертензией или болью. С одной стороны, это связано с неправильно переведенным английским термином *management*, который в данном контексте лучше переводить как «лечение». С другой стороны, перевод данного термина как «управление» привносит новый оттенок в лечебный процесс, связанный с особенностями выбора препаратов. Так, при болезни Паркинсона коррекция моторных флуктуаций и дискинезий путем добавления или снижения дозы леводопы либо адъювантных препаратов действительно может быть обозначена как управление.

Таким образом, в ситуациях, когда заболевание не угрожает необратимыми изменениями и есть время для выбора препарата из широкого перечня лекарственных средств, целесообразно придерживаться ступенчатого подхода: последовательно переходить от более безопасных, возможно, менее эффективных препаратов к более эффективным, но, вероятно, менее безопасным. В неврологии такой принцип применим, например, при выборе профилактического средства для пациента с первичной головной болью (мигренью), синдромом Туретта, а также в ряде других клинических ситуаций.

– Насколько универсален принцип перехода от более безопасных препаратов к более эффективным у неврологических пациентов?

– Безусловно, принцип перехода от более безопасных препаратов к более эффективным применим далеко не во всех клинических ситуациях. Существуют заболевания, требующие незамедлительного ударного воздействия,

когда выбор препарата и его дозы подчиняется логике спасения жизни или предотвращения необратимых повреждений. Так, в острой стадии инсульта необходимо назначать ударную дозу тромболитика. Ударные дозы глюкокортикостероидов (ГКС) требуются при обострении рассеянного склероза, височном артериите, отеке зрительного нерва (например, при идиопатической внутричерепной гипертензии, когда существует угроза стойкой утраты зрения).

Новые подходы к лечению нервных болезней активно разрабатываются на моделях аутоиммунных заболеваний. Так, при использовании иммуноотропных средств нового поколения (в частности, моноклональных антител) применяется метод индукционной терапии, позволяющий достигать стойкой ремиссии уже после одного или нескольких курсов лечения. В то же время при рассеянном склерозе и других аутоиммунных заболеваниях врач часто стоит перед выбором между двумя стратегиями. Первая – эскалационный подход, предполагающий переход от менее активного препарата к более активному в зависимости от результатов лечения. Вторая – агрессивный подход, который оправдан при злокачественном, быстро прогрессирующем течении болезни и подразумевает раннее назначение высокоактивной (возможно, более опасной) терапии.

– Как понять, эффективен или неэффективен препарат? Возможно, для оценки эффективности времени было недостаточно или доза препарата оказалась неадекватной, но врач отменил лечение, сочтя его неэффективным.

– Назначая препарат, врач должен четко представлять, как долго и в какой дозе его следует принимать, чтобы можно было обоснованно судить об эффективности или неэффективности терапии. Известно, например, что при



Актуальное интервью

невропатической боли габапентин необходимо принимать в максимально переносимой дозе не менее двух недель. Только по истечении этого срока можно делать вывод о степени анальгетического действия препарата. Другой пример: при лечении пациентов с головной болью начальный эффект антидепрессанта обычно проявляется в течение первого месяца. Если эффект отсутствует, препарат можно заменить. Однако в ряде случаев полный эффект развивается лишь через два-три месяца. Если в течение первого месяца достигнуто хотя бы минимальное улучшение, имеет смысл продолжить терапию.

Препараты леводопы при болезни Паркинсона чаще всего действуют быстро, но у ряда пациентов первые признаки улучшения становятся заметны только спустя месяц. Еще больше времени – несколько месяцев – необходимо для оценки эффекта цитостатиков. Недостаточная доза или излишне короткий пробный период – частые причины неудач при профилактическом лечении мигрени, фармакотерапии болезни Паркинсона, панического расстройства и ряда других состояний.

Не менее важно избегать и противоположной ошибки – продолжать лечение неэффективными препаратами. Если критический срок выдержан, а ожидаемого эффекта нет, препарат следует отменить. Впрочем, из этого правила есть исключения. Они касаются ситуаций кажущейся неэффективности. Так, при мультисистемной атрофии леводопы нередко не дает видимого улучшения, однако попытка ее отмены приводит к резкому ухудшению состояния. Сходная картина наблюдается при болезни Альцгеймера и других деменциях: отмена ингибиторов холинэстеразы, которые показались неэффективными, способна спровоцировать выраженный когнитивный спад. Обычно

в таких случаях ретроспективно выясняется, что первоначально препарат все же оказывал определенное действие.

Если решение об отмене лекарственного средства принято, в большинстве случаев она должна быть постепенной. Это позволит избежать рикошетного усиления симптомов (синдрома отмены), которое далеко не всегда свидетельствует о сохранении терапевтического эффекта препарата.

– Нередки случаи, когда неврологический пациент имеет ряд неневрологических болезней и по поводу каждой из них получает соответствующую терапию. Как в этом случае невролог должен поступать при назначении лекарственных препаратов? Каких принципов стоит придерживаться?

– Назначая лекарственное средство, всегда следует учитывать возможность лекарственного взаимодействия. Препараты нередко вступают в реакции между собой, что способно существенно менять их метаболизм и концентрацию в крови. Один из основных механизмов такого взаимодействия опосредован влиянием на микросомальные ферменты печени. Так, карбамазепин индуцирует ферменты системы цитохрома P450 и тем самым ускоряет метаболизм других препаратов, которые расщепляются этими же ферментами, а также усиливает собственную биотрансформацию. Известно, например, взаимодействие между ГКС и антиконвульсантами, поскольку обе группы лекарственных средств метаболизируются одной и той же ферментативной системой печени.

Представим клиническую ситуацию: пациенту с опухолью головного мозга в качестве антиконвульсанта назначили фенитоин, а для уменьшения отека мозга – ГКС. Фенитоин будет индуцировать активность ферментов, в результате чего скорость

метаболизма обоих препаратов возрастет, а их концентрация в крови и клинический эффект снизятся. В такой ситуации необходима коррекция дозы обоих средств, желательно под контролем их концентрации в крови, чтобы добиться максимального терапевтического эффекта при минимальном риске побочных действий.

С угнетением активности ферментов цитохрома P450 связано замедление метаболизма ряда препаратов. Классический пример – торможение биотрансформации карбамазепина под влиянием эритромицина, а также замедление метаболизма нейролептиков при совместном назначении с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, например флуоксетином. В таких случаях концентрация карбамазепина или нейролептиков в крови может существенно увеличиваться, если не корректировать дозу либо самого препарата, либо ингибитора ферментов. В то же время метаболизм многих психотропных средств – нейролептиков, антидепрессантов, транквилизаторов – усиливается при индукции ферментных систем цитохрома P450. Хотя сами эти препараты часто не влияют на активность ферментов, их сочетание с индуктором способно резко ускорить метаболизм и, следовательно, изменить клинический эффект. Например, барбитураты усиливают метаболизм хлорпромазина, а противотуберкулезный рифампицин ускоряет биотрансформацию диазепама, что требует повышения дозы бензодиазепина для сохранения терапевтического эффекта. Особого внимания заслуживают препараты, ингибирующие активность цитохрома P450. Подавляя ферменты, они повышают собственную биодоступность и концентрацию в крови других средств, метаболизирующихся тем же путем. В результате лекарственное средство,



Актуальное интервью

назначенное в средней терапевтической дозе, способно вызвать побочные эффекты и интоксикацию, характерные для гораздо более высоких доз. Так, циметидин (блокатор H_2 -гистаминовых рецепторов) и кетоконазол (противогрибковый препарат) тормозят окисление лекарственных средств, катализируемое ферментами цитохрома P450. Этот путь биотрансформации важен для многих психотропных препаратов. В частности, тиоридазин, который пациент принимал годами без осложнений, может неожиданно оказать токсическое действие после назначения кетоконазола по поводу грибковой инфекции.

– Насколько простой должна быть схема лечения неврологического пациента?

– Среди врачей бытует мнение, что чем сложнее схема лечения, тем более сильное впечатление она производит на пациента и тем большего эффекта позволяет достичь. При функциональных неврологических нарушениях этот принцип действительно может срабатывать. Однако при органических заболеваниях простота схемы нередко становится одним из ключевых условий успеха терапии. Исследования подтверждают: снижение частоты суточных приемов препарата повышает приверженность пациента терапии (комплаентность), а значит, напрямую влияет на эффективность лечения.

Еще один важный аспект – необоснованная полипрагмазия. Нередкой ошибкой становится одновременное назначение нескольких сходных по действию лекарственных средств, продиктованное ложно понятым принципом комплексности. На деле такая практика лишь увеличивает риск побочных эффектов, не принося реальную пользу. Разумный подход – максимально ограничивать число одновременно принимаемых препаратов

и добавлять новое средство только в том случае, если монорежим в терапевтическом диапазоне доз не дал желаемого результата. Разумеется, монотерапия не всегда позволяет добиться быстрого эффекта. Но любая комбинация должна быть обоснованной.

– Всегда ли применимы принципы доказательной медицины?

– При очень редких (орфанных) заболеваниях, а также редких атипичных формах более распространенных болезней правила доказательной медицины могут оказаться ограниченно применимыми. В силу редкости патологии обычно невозможно набрать для клинических испытаний достаточное число пациентов (хотя иногда это все же удается сделать объединенными усилиями коллег со всего мира). В таких ситуациях возможен иной подход – прямая трансляция фундаментальных знаний в терапевтическую практику.

Методы, нередко подвергающиеся критике со стороны строгой доказательной медицины, могут иметь значение и тогда, когда речь идет о разработке подходов к лечению отдельных подтипов гетерогенных заболеваний. Сказанное касается и учета индивидуальных факторов – роста, массы тела, темпов прогрессирования, характера сопутствующей патологии. Обычно эти переменные не удается в полной мере учесть в масштабных плацебо-контролируемых испытаниях. Как следствие – не просто игнорирование их роли, а получение противоположных результатов. Это характерно для исследований сердечно-сосудистых препаратов, например, у пациентов с артериальной гипертензией.

Еще один важный аспект: в клинические испытания обычно не включают пациентов с уже имеющимися выраженными неврологическими нарушениями. В результате таких пациентов

нередко лечат исходя из принципов, опробованных на общей популяции. Между тем этим больным может потребоваться принципиально иной подход, например менее интенсивное снижение артериального давления во избежание ухудшения неврологического статуса.

– Можно ли использовать плацебо как лекарство?

– Да, в некоторых ситуациях в качестве лечебного средства допустимо использовать плацебо. Практика проведения слепых плацебо-контролируемых испытаний лекарственных препаратов показывает, что значительная часть пациентов даже с такими тяжелыми заболеваниями, как рассеянный склероз, болезнь Паркинсона или болезнь Альцгеймера, благоприятно реагирует на плацебо. Доля пациентов, реагирующих на плацебо, зависит от способа его введения: при парентеральном введении его эффект обычно выше, чем при приеме внутрь. Безусловно, эффект плацебо во многом обусловлен психологическими факторами, например особенностями личности пациента, его оптимизмом и степенью доверия к врачу. Однако существенную роль могут играть и физиологические процессы. Современные методы функциональной нейровизуализации демонстрируют, что при болезни Паркинсона прием плацебо сопровождается усилением выброса дофамина в базальных ганглиях. Иными словами, по крайней мере у части пациентов плацебо оказывается эффективнее, чем полное отсутствие лечения.

Применение плацебо вызывает ряд этических возражений, тем не менее нельзя не признать: де-факто оно достаточно широко используется в клинической практике – осознанно или неосознанно. Это позволяет решать многие клинические задачи, особенно при функциональных



Актуальное интервью

неврологических расстройствах, не создавая при этом угрозы для пациента. Вместе с тем плацебо не может служить заменой активному лечению, прежде всего в ситуациях, когда заболевание угрожает жизни, сопровождается ограничением функции и трудоспособности, а также когда есть возможность назначить препараты с доказанной эффективностью.

– Что вы можете сказать по поводу эффекта ноцебо?

– Выбрать адекватный препарат – половина дела. Не менее важно правильно применить его у конкретного пациента. Если препарат назначается врачом, которому пациент всецело доверяет, если у больного не возникает сомнений в правильности диагноза, выбора метода лечения, то к эффекту препарата добавится эффект плацебо. Если же больному не внушает доверия сам врач, установленный им диагноз или назначенный препарат, то даже при несомненной эффективности такого средства его целебное действие может быть меньше ожидаемого или вообще не будет замечено. Более того, чаще будут отмечаться побочные эффекты, в том числе требующие его отмены. Подобный феномен иногда обозначают термином «ноцебо» – он сходен с термином «плацебо» по звучанию и тоже имеет латинское происхождение (лат. *nocebo* – «я нанес вред»). Существование феномена ноцебо подтверждается возникновением побочных эффектов при приеме плацебо. Чтобы избежать феномена ноцебо, нужно следовать нескольким правилам:

- 1) выбирать верный стиль общения с пациентом, объяснять ему суть заболевания и применяемого лечения, а также его потенциальную пользу;
- 2) формировать у пациента и его родственников адекватный уровень ожиданий, периодически контролировать ход

лечения, своевременно разрешать возможные сомнения пациента.

– В детском возрасте практикуется назначение лекарственных препаратов исходя из веса пациента. Почему этот принцип не используется у взрослых пациентов?

– Масса тела важна при определении терапевтической дозы препарата не только в детском возрасте. Назначать препараты с учетом массы тела необходимо также пациентам среднего и пожилого возраста. Несоответствие дозы лекарственного препарата весу пациента – нередкая причина низкой эффективности терапии или развития нежелательных явлений. Например, низкая масса тела может быть одной из причин появления при болезни Паркинсона лекарственных дискинезий. Пересчет дозы на основании массы тела необходим при выборе схемы лечения пациентов с герпетическим энцефалитом (ацикловир), аутоиммунными заболеваниями (ГКС или иммуноглобулины) и в некоторых других случаях.

– Можно ли использовать лекарственные средства за пределами официально зарегистрированных показаний?

– Показания и рекомендуемые дозы разрешенных к применению препаратов официально регистрируются Минздравом России. Эти показания служат основанием для включения лекарственных средств в определенных дозах в клинические рекомендации. Однако в ряде случаев в клинической практике при соблюдении принципа «не навреди» допустимо использовать препараты за пределами зарегистрированных показаний и в более высоких дозах, что традиционно обозначается как применение off-label. Основаниями для назначения лекарственного средства off-label могут служить:

- 1) отсутствие убедительных данных об эффективности других средств по конкретным показаниям;
- 2) наличие положительных результатов клинических испытаний, подтвердивших возможную эффективность препарата, но не позволяющих сделать окончательное суждение о его эффективности и безопасности;
- 3) недостаточная эффективность препарата в рекомендованных дозах;
- 4) особенности фармакокинетики или фармакодинамики лекарственного препарата, которые способны снижать его эффективность.

В любом случае решение о применении препарата off-label должно быть обосновано в соответствующих медицинских документах и подтверждено решением врачебно-контрольной комиссии.

– Какую, на ваш взгляд, рекомендацию врачи-неврологи должны учитывать при лечении пациентов?

– Важно подчеркнуть, что при анализе побочного действия препарата следует учитывать не только типичные варианты нежелательных реакций, но и весь спектр его фармакодинамических эффектов, способных влиять на итоговое действие. Хорошо известна ставшая своего рода мемом знаменитая фраза академика Б.Е. Вотчала (1962): «Мы живем в век, когда хирургия становится все безопаснее, а терапия – все более опасной».

– Какой девиз вы выбрали бы для проведения оптимальной и эффективной фармакотерапии?

– При выборе фармакотерапии всегда нужно взвешивать два подхода. Первый и важнейший для нас: не навреди. Второй – девиз знаменитого французского философа Монтеня: «Кто никуда не плывет, тому не бывает попутного ветра». ☼