



ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ И ИНФОРМАТИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

PROBLEMS OF PUBLIC HEALTH
ORGANIZATION AND
INFORMATIZATION

ISSN 2219-6587

Рецензируемый аналитико-информационный бюллетень

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

Издается Республиканским научно-практическим центром медицинских технологий,
информатизации, управления и экономики здравоохранения с 1995 г.,
выходит 4 раза в год

Главный редактор

М.М. САЧЕК

Редакционная коллегия:

Э.А. Вальчук
И.В. Гаевский
В.С. Глушанко
А.А. Гракович
В.И. Жарко
В.А. Лапицкий
И.Э. Липницкий
И.Г. Лосицкий
И.В. Малахова (*зам. главного редактора*)
А.Г. Мрочек
Н.Н. Пилипцевич
Д.Л. Пиневиц
С.М. Поляков
В.Б. Смычек (*председатель редакционной коллегии*)
Е.М. Тищенко
Н.Е. Хейфец (*отв. секретарь*)
Р.А. Часнойть
Т.М. Шаршакова
В.Е. Шевчук
В.Д. Шило

Адрес редакции:

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 7а
Лаборатория основ стандартизации и оценки медицинских технологий РНПЦ МТ
Тел. (017) 290-75-58; e-mail: infomed@belcmt.by

© Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации,
управления и экономики здравоохранения Минздрава Республики Беларусь (РНПЦ МТ), 2015

**Материалы Второй республиканской научно-практической конференции
с международным участием, посвященной 30-летию
клинической фармакологии в Республике Беларусь
Минск, 20 марта 2015 г.**

**Proceedings of the Second Republican Scientific and Practical Conference
with international participation dedicated to the 30th anniversary
of Clinical Pharmacology in Belarus
Minsk, March 20, 2015**

<i>Пиневиц Д. Л., Гавриленко Л.Н.</i> Состояние и перспективы развития службы клинической фармакологии в Республике Беларусь <i>Pinevich D. L., Gavrilenko L.N.</i> Status and Prospects for Development of Clinical Pharmacology in the Republic of Belarus	4
<i>Гавриленко Л.Н., Сачек М.М., Хейфец Н.Е., Очинникова М.Ю., Шпаковская А.А.</i> Формирование формулярной системы в Республике Беларусь <i>Gavrilenko L.N., Sachek M.M., Kheifets N.Ye., Ovchinnikova M.Yu., Shpakovskaya A.A.</i> Formation of Formulary System in the Republic of Belarus	9
<i>Василевский И.В.</i> Клинико-фармакологическая гетерогенность нестероидных противовоспалительных лекарственных средств <i>Vasilevsky I.V.</i> Clinico-Pharmacological Heterogeneity of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs	16
<i>Гуцу И.А., Бачинский Н.Г., Погоня И.Н., Гикавый В.И.</i> Препараты энтомологического происхождения и возможности их клинического применения <i>Gutu I., Bacinschi N., Pogonya I., Gikavy V.</i> Preparations of Entomological Origin and Opportunities of their Clinical Use	24
<i>Каляда А.Н., Захаренко А.Г.</i> Фармакоэкономические аспекты антибактериальной терапии внебольничных пневмоний в стационаре <i>Kalyada A.N., Zakharenko A.G.</i> Pharmacoeconomic Aspects of Antimicrobial Therapy of Community-Acquired Pneumonia in Hospital	27
<i>Кевра М.К.</i> Актуальные вопросы преподавания клинической фармакологии в Республике Беларусь <i>Kevra M.K.</i> Urgent Problems on Teaching Clinical Pharmacology in Belarus	33
<i>Кевра М.К.</i> Развитие клинической фармакологии в Беларуси <i>Kevra M.K.</i> Development of Clinical Pharmacology in Belarus	36
<i>Кожанова И.Н., Романова И.С., Гавриленко Л.Н., Сачек М.М.</i> Оценка целевой популяции пациентов – медицинская технология в системе здравоохранения Республики Беларусь <i>Kozhanova I.N., Romanova I.S., Gavrilenko L.N., Sachek M.M.</i> Evaluation of Target Patient Population as a Medical Technology in Health Care of the Republic of Belarus	40
<i>Кожанова И.Н., Романова И.С., Гавриленко Л.Н., Сачек М.М.</i> Совершенствование системы медицинской помощи пациентам с бронхиальной астмой на основе информационных технологий <i>Kozhanova I.N., Romanova I.S., Gavrilenko L.N., Sachek M.M.</i> Improving the System of Medical Care Rendering to Patients with Bronchial Asthma Based on Information Technologies	45
<i>Кравченко Е.В.</i> Эффективная фиксированная антигипертензивная комбинация <i>Валсартан</i> и <i>Гидрохлортиазид</i> : «КО-ВАЛСАРТАН» (Республика Беларусь) <i>Kravchenko E.V.</i> Effective Fixed Antihypertensive Combination of Valsartan and Hydrochlorothiazide: Co-Valsartan® (Republic of Belarus)	49
<i>Крылов Е.Ю., Кожанова И.Н., Романова И.С., Гавриленко Л.Н., Сачек М.М.</i> Экономическая эффективность фармакодиагностики неходжкинских лимфом в условиях здравоохранения Республики Беларусь <i>Krylov E.Yu., Kozhanova I.N., Romanova I.S., Gavrilenko L.N., Sachek M.M.</i> Cost-Efficiency of Pharmacodiagnosics of Non-Hodgkin's Lymphomas in Health Care of the Republic of Belarus	54
<i>Мартусевич Н.А., Кундер Е.В., Кучко Е.Е., Левицкая И.В.</i> Некоторые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита в реальной клинической практике (результаты социологического опроса)	

<i>Martusevich N.A., Kunder E.V., Kuchko E.E., Levitskaya I.V.</i> Some Aspects of Rheumatoid Arthritis Pharmacotherapy in Clinical Practice (Results of a case study)	62
<i>Мартынюк М.В., Сулейманов С.Ш., Молчанова О.В.</i> Сравнительный анализ клинико-экономической эффективности различных схем терапии <i>Helicobacter pylori</i> - инфекции в Хабаровском крае	
<i>Martyniuk M., Suleymanov S., Molchanova O.</i> Comparative Analysis of Clinicoeconomic Effectiveness of Various Regimens of Treatment of <i>H.pylori</i> Infection	67
<i>Матвеев В.А., Шевцова В.В.</i> "Лестница антибактериальной терапии" как инструмент борьбы с ростом резистентности бактериальной флоры к антибиотикам	
<i>Matveev V.A., Shevtsova V.V.</i> "Ladder of Antibacterial Therapy" as a Tool for Controlling Growth of Bacterial Flora Resistance to Antibiotics	70
<i>Михайлова Е.И., Багинский Ф.В., Палковский О.Л.</i> Роль фенотипа N-ацетилирования в развитии рассеянного склероза	
<i>Mikhailova E.I., Baginski F.V., Palkovsky O.L.</i> Role of Phenotype N-Acetylation in the Development of Multiple Sclerosis	76
<i>Палковский О.Л., Михайлова Е.И., Кудря А.А., Шестопалов М.Ю.</i> Клиренс мочевой кислоты как фармакогенетический маркер в определении фенотипа N-ацетилирования	
<i>Palkovsky O.L., Mikhailova E.I., Kudrya A.A., Shestopalov M.Y.</i> Clearance of Uric Acid as a Pharmacogenetic Marker in Determining N-Acetylation Phenotype	79
<i>Поступаева Е.Г., Сулейманов С.Ш., Молчанова О.В.</i> Сравнительный анализ клинико-экономической эффективности различных схем терапии бронхиальной астмы	
<i>Postupaeva E., Suleymanov S., Molchanova O.</i> Comparative Analysis of Clinicoeconomic Effectiveness in Different Regimens of Bronchial Asthma Therapy	84
<i>Романова И.С., Кожанова И.Н., Гавриленко Л.Н., Сачек М.М.</i> Антибактериальные препараты в практике лечения беременных (на основе результатов фармакоэпидемиологического исследования)	
<i>Romanova I.S., Kozhanova I.N., Gavrilenko L.N., Sachek M.M.</i> Antibacterial Medicines in Practice of Treating Pregnant Women (Based on the Results of Pharmacoepidemiological Study)	88
<i>Рузанов Д.Ю., Давидовская Е.И., Барановская Т.В., Шебушева Т.Т., Буйневич И.В., Аleshkevich Л.В., Новикова Т.П., Масько С.Л., Гавриленко В.Э., Гавриленко Л.Н., Сачек М.М.</i> Пациент-ориентированное сопровождение бронхиальной астмы: индивидуализация терапии и качество жизни	
<i>Ruzanov D.Yu., Davidovskaya E.I., Baranovskaya T.V., Shebusheva T.T., Buynevich I.V., Aleshkevich L.V., Novikova T.P., Masko S.L., Gavrilenko V.E., Gavrilenko L.N. Sachek M.M.</i> Patient-Oriented Support of Bronchial Asthma: Individualization of Therapy and Quality of Life	93
<i>Скепьян Е.Н., Топтун П.Д.</i> Пути оптимизации лечения инфекционных гастроэнтеритов у детей	
<i>Skerjyan E.N., Top tun P.D.</i> Ways to Optimize Treatment of Infectious Gastroenteritis in Children	96
<i>Соловей Н.В., Карпов И.А., Левшина Н. Н.</i> Современные возможности антибактериальной терапии полирезистентных форм синегнойной инфекции	
<i>Solovey N.V., Karpov I.A. Levshina N. N.</i> Current Possibilities for Antibacterial Therapy of Multidrug-Resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Infection	100
<i>Стома И.О.</i> Клиническое значение эмпирической антибактериальной терапии инфекций у пациентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток	
<i>Stoma I.O.</i> Clinical Significance of Empirical Antibiotic Therapy of Infections in Patients after Hematopoietic Stem Cell Transplantation	109
<i>Сулейманов С.Ш., Кошечая Е.Г.</i> Особенности антигипертензивной терапии у лиц старших возрастных групп с хроническим болевым синдромом	
<i>Suleymanov S., Koshevaya E.</i> Peculiarities of Antihypertensive Therapy in Older Adults with Chronic Pain Syndrome	113
<i>Тишкевич А.А., Сеткина С.Б., Ефремова И.Н., Сачек М.М., Гавриленко Л.Н., Черныш И.П., Кучко А.М., Бахитанович А.В., Лукуть А.Б., Овчинникова М.Ю.</i> Метод проспективного невмешательственного клинического наблюдения как стандарт для изучения и оценки осложнений фармакотерапии	
<i>Tishkevich A.A., Setkina S.B., Efremova I.N., Sachek M.M., Gavrilenko L.N., Chernysh I.P., Kuchko A.M., Bakhtanovich A.V., Lukut A.B., Ovchinnikova M.Yu.</i> Method of Prospective Non-Interventional Clinical Survey as a Standard for Study and Evaluation of Pharmacotherapy Complications	117
<i>Шепелькевич А.П., Дыдышко Ю.В.</i> Роль генетического полиморфизма рецептора витамина Д в норме и патологии	
<i>Shepelkevich A.P., Dydyshko Yu.V.</i> Role of Genetic Polymorphism of Vitamin D Receptor in Norm and Pathology	123

Материалы
Второй республиканской
научно-практической конференции
с международным участием,
посвященной 30-летию
клинической фармакологии
в Республике Беларусь
Минск, 20 марта 2015 г.

СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ
СЛУЖБЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ
В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

¹Д. Л. Пиневиц, ²Л.Н.Гавриленко

¹Первый заместитель Министра здравоохранения Республики Беларусь,
г. Минск, Республика Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск, Республика Беларусь

Клиническая фармакология – бурно развивающаяся отрасль медицины, изучающая проблемы взаимодействия лекарственного средства и пациента. Сегодня это не только предмет научных изысканий, но и самостоятельная врачебная специальность, цель которой – охрана здоровья населения при рациональном использовании лекарственных средств. Прогресс в медицине в значительной мере определяется уровнем развития клинической фармакологии. Описаны современное состояние и перспективы развития службы клинической фармакологии в Беларуси.

В XXI веке мы являемся свидетелями непрерывно увеличивающегося арсенала лекарственных средств, наш медицинский мир перегружен колоссальным объемом сведений по лекарствам, новым методам лечения и диагностики, разнообразным клиническим рекомендациям, и не «утонуть» в этом информационном поле с каждым годом становится все труднее как практикующим врачам, так и исследователям, руководителям учреждений здравоохранения. Перед всем медицинским сообществом встает задача: научиться эффективно пользоваться информационными ресурсами и грамотно применять их в своей прак-

тике, рационально использовать те лекарственные препараты, которые обладают доказательствами эффективности, безопасности и качества.

Проблема лекарственного обеспечения, рациональной и безопасной фармакотерапии является одной из наиболее актуальных для системы здравоохранения в целом, а также для учреждений здравоохранения различного уровня. Это обусловлено, с одной стороны, постоянно увеличивающимся рынком лекарственных средств и объемом научной информации по проблемам фармакотерапии, а, с другой стороны, – необходимостью рационально расходовать ограниченные финансовые ресурсы.

Конец 60-х годов XX века оказался решающим периодом для становления клинической фармакологии как новой научной дисциплины. После трагедии с талидомидом медицинское сообщество впервые остро осознало комплекс нерешенных проблем, связанных с исследованиями, регистрацией и дальнейшим использованием лекарственных средств.

Уже в 1970г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выступает с широкой программой интеграции между практическим здравоохранением и клинической фармакологией. В соответствии с программой ВОЗ преподавание клинической фармакологии в вузах, появление клинических фармакологов в лечебных учреждениях и органах здравоохранения призвано «оптимизировать лекарственную терапию, то есть сделать ее максимально эффективной и безопасной».

С 1970г. клиническая фармакология становится полноправной медицинской специальностью и учебной дисциплиной, задача которой определена ВОЗ: «Улучшать здоровье больных путем повышения безопасности и эффективности использования лекарственных препаратов».

Эксперты ВОЗ (1971г.) определили основные функции клинической фармакологии:

- повышение качества лечения больных путем разработки методов эффективного и более безопасного применения лекарств;
- накопление информации об эффективности и безопасности лекарств посредством научных исследований и клинических испытаний;
- передача накопленных знаний путем организации додипломного и последипломного обучения и распространения знаний;
- организационные вопросы – создание специальных лабораторий (фармакогенетики, фармакокинетики и др.), центров фармаконадзора, лекарственных формуляров.

Страны, в которых клиническая фармакология давно и прочно интегрирована в структуру национальной системы здравоохранения, сравнительно быстро ощутили практические преимущества интеграции. Однако, время все расставляет на свои места. Бурное развитие медицинских технологий за последние десятилетия привело к значительному улучшению качества медицинской помощи. В отличие от других важных отраслей экономики новые технологии в медицине чаще не заменяют, а лишь дополняют имеющиеся и не всегда приводят к снижению себестоимости медицинских услуг. Общество все чаще обращает внимание на экономическую составляющую медицины. Вполне понятны усилия, направленные на рационализацию расходования ресурсов. Новые экономические условия явились основным стимулом развития клинической фармакологии, так как имен-

но в этих условиях клиническая фармакология из академической науки превратилась в экономическую рентабельную прикладную дисциплину.

Рациональное использование лекарственных средств требует внедрения наиболее оптимальных, научно обоснованных подходов, позволяющих с наибольшей пользой и наименьшими затратами провести эффективную и безопасную фармакотерапию. В свою очередь, применение научно обоснованных подходов, внедрение методов «медицины, основанной на доказательствах», проведение фармакоэкономического анализа требуют специальных знаний, навыков и умений.

Для решения таких задач был издан приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 17.11.2008г. №1049 «О создании службы клинической фармакологии» и утверждены «Квалификационные требования к врачу-клиническому фармакологу».

Формирование службы клинической фармакологии в Республике Беларусь регламентировано следующими нормативно-методическими документами:

- постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 17 октября 2005г. №38 «Об утверждении номенклатуры должностей служащих с высшим и средним медицинским и фармацевтическим образованием организаций здравоохранения Республики Беларусь» (в редакции постановления Минздрава от 7 марта 2008г. №48);
- постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 7 декабря 2007г. №150 «Об утверждении примерных штатных нормативов медицинских и других работников поликлиник и детских поликлиник (в редакции постановления Минздрава от 30 октября 2008г. №179) и постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 22 декабря 2007г. №186 «Об утверждении примерных штатных нормативов медицинских и других работников областных, центральных, центральных городских, центральных районных, городских, районных и участковых больниц» (в редакции постановления Минздрава от 30 октября 2008г. №179);
- Квалификационные требования к врачу-клиническому фармакологу, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь 16.07.2009г. и согласованные ГУ «Республиканский методический центр по высшему и среднему медицинскому и фармацевтическому образованию»;
- приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 08.12.2010 №1310 «О работе с лекарственным формуляром»;
- инструкция по применению «Применение фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических методов при разработке лекарственного формуляра организации здравоохранения», регистра-

ционный номер №256-1210, утвержденная Министерством здравоохранения 29.12.2010.

В документах подробно регламентирована работа врача-клинического фармаколога. Он осуществляет консультации врачей и пациентов с целью рационализации проводимой фармакотерапии с учетом тяжести течения заболевания, состояния функциональных систем организма, генетических и возрастных особенностей пациента, а также результатов лекарственного фармакокинетического мониторинга. Участвует в курации пациентов, у которых диагностированы неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств или отмечена резистентность к проводимой фармакотерапии. Участвует в консилиумах при анализе фармакотерапии пациентов, имеющих тяжелые заболевания, множественную сопутствующую патологию. Осуществляет экспертную оценку качества фармакотерапии пациентов в организации здравоохранения. Организует и/или проводит для врачей организации здравоохранения лекции, практические занятия, семинары, круглые столы, научно-практические конференции по клинической фармакологии. Организует систему информации по рациональному выбору лекарственных средств, режиму их дозирования, взаимодействию, прогнозируемым побочным реакциям, по терапевтической и экономической целесообразности различных видов лекарственной терапии. Организует работу комиссии по составлению лекарственного формуляра и формулярного списка (перечня) организации здравоохранения, участвует в формировании клинических протоколов. Организует и участвует в проведении клинико-экономического анализа применения лекарственных средств в организации здравоохранения, проведении ABC/VEN-анализа. Организует регистрацию неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств и проводит их анализ, осуществляет контроль за своевременным информированием в установленном порядке о зарегистрированных побочных эффектах лекарственных средств. Организует и участвует в разборах ошибок по применению лекарственных средств. Участвует в проведении и/или осуществляет контроль за соблюдением правил надлежащей клинической практики при проведении клинических испытаний лекарственных средств в организации здравоохранения. Основные виды деятельности врача-клинического фармаколога: лечебно-консультативная работа по рациональной фармакотерапии; информационная работа; разработка лекарственного формуляра организации здравоохранения; экспертная работа; организационно-методическая работа.

В соответствии с решением ЛКС Минздрава №18 «О состоянии службы клинической фармакологии» от 29.12.2009г., введение в штатное расписание

организаций здравоохранения должностей врачей-клинических фармакологов направлено на достижение рационального использования эффективных и безопасных лекарственных средств, экономного расходования материальных ресурсов, препятствие полипрагмазии и использования лекарств с недоказанной эффективностью.

В настоящее время служба клинической фармакологии в Республике Беларусь в целом сформирована. Утверждены главные внештатные специалисты по клинической фармакологии Минздрава Республики Беларусь, комитета по здравоохранению Мингорисполкома, управлений здравоохранения Витебской, Минской, Гомельской, Брестской и Могилевской областей.

В соответствии с информацией Управления кадровой политики, учреждений образования от 10.12.2014г. общее количество штатных должностей – 27,25, занятых должностей – 24, физических лиц 35 (14 основных и 21 совместитель). В остальных случаях обязанности врача-клинического фармаколога на функциональной основе возлагаются на заместителя главного врача по медицинской части.

Неоднократно принимались решения коллегий Минздрава об обеспечении организации и проведения в организациях здравоохранения ABC/VEN-анализа, позволяющего мониторить использование материальных ресурсов организации здравоохранения при осуществлении закупок лекарственных средств: по объемам затрат и по степени жизненной важности. (ABC-анализ – это чрезвычайно мощный инструмент для выбора, закупки и управления распределением и продвижением рационального использования лекарственных средств; а VEN-анализ помогает минимизировать диспропорции в лекарственном обеспечении, таким образом, повышая качество лечения при неизменных финансовых средствах (экономическая эффективность)).

Формирование службы клинической фармакологии в республике осуществлялось параллельно с формированием формулярной системы. К настоящему времени Министерством здравоохранения разработан и введен в действие ряд нормативных документов, регламентирующих внедрение и функционирование формулярной системы в республике.

Клинические фармакологи:

осуществляют контроль рационального использования лекарственных средств (в том числе дорогостоящих, «неформулярных», наркотических, психотропных, антибактериальных), соблюдения сроков их годности и условий хранения;

участвуют в подготовке приказов, распоряжений, разработке локальных протоколов лечения и других руководящих документов по вопросам рационализации лекарственного обращения на основании проведенных ими экспертных оценок

фармакотерапии, экспертизы историй болезни умерших пациентов, результатов ABC/VEN анализа, результатов анализа микробиологического мониторинга в организациях здравоохранения. Рядом учреждений г.Минска (2-я ГКБ, 10-я ГКБ) накоплен существенный опыт по разработке внутриведомственных локальных клинических протоколов фармакотерапии (в том числе антибиотикопрофилактики), по проведению клинико-экономического анализа применения лекарственных средств, организации и проведению ABC/VEN-анализа потребления лекарственных средств для их последующего включения/исключения в/из формуляр/а организаций здравоохранения.

В настоящее время ABC/VEN анализ является, по сути, инструментом для управления структурой и очередностью закупок лекарственных средств, а, соответственно, может обеспечивать большую эффективность (увеличение доли закупок жизненно-важных лекарственных средств) и экономию либо перераспределение денежных ресурсов (например, за счет ограничения лекарственных средств с недоказанной эффективностью – тиоцетам, тиотриазолин, мельдоний и др.) с помощью управленческих решений. В настоящее время в некоторых организациях здравоохранения г.Минска (ГКБ №10, ГКБСМП), Витебской области (ВОКБ, ГКБСМП) накоплен определенный опыт по проведению клинико-экономического анализа применения лекарственных средств, организации и проведения ABC/VEN-анализа, иных видов фармакоэкономических исследований. Результатом этой работы является снижение затрат на лекарственное обеспечение организаций здравоохранения на 30–40%.

Вместе с тем, эта работа в большинстве организаций здравоохранения республики не проводится на должном уровне, что связано с недостаточной подготовкой или отсутствием врача-клинического фармаколога в организации здравоохранения, с отсутствием автоматизированных систем в учреждениях здравоохранения. Насущной необходимостью является обеспечение врача-клинического фармаколога информатизированным рабочим местом, с созданием локальной информационной сети, обеспечивающей доступ клиническому фармакологу к имеющимся в стационаре электронным базам данных (аптека, регистратура и др.) и возможность доступа сотрудников стационара к информационным материалам, находящимся в компетенции клинического фармаколога (локальные алгоритмы, информация о лекарственных средствах и др.). Необходимо обеспечить рабочее место клинического фармаколога автоматизированной системой учета и проведения ABC/VEN анализа путем модификации (обновления) системы учета лекарственных средств в организации здравоохранения с включением в них инст-

рументов, которые возможно использовать в работе клинического фармаколога.

Республика Беларусь стала 79 страной-участницей Программы ВОЗ международного лекарственного мониторинга, в рамках участия в которой произведено подключение к международной базе данных побочных реакций, к системе обмена информацией между национальными центрами фармаконадзора стран мира; производится получение результатов обработки всей имеющейся информации базы данных ВОЗ. Контроль за побочными реакциями на лекарственные средства осуществляется в соответствии с постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 20.03.2008г. №52 «Об утверждении инструкции о порядке представления информации о выявленных побочных реакциях на лекарственные средства и контроля за побочными реакциями на лекарственные средства», в редакции постановления Минздрава от 13 ноября 2009г. №121. Информация о выявленных побочных реакциях на лекарственные средства должна быть направлена в УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении».

В области фармаконадзора функциями врача-клинического фармаколога организации здравоохранения являются:

- постоянный мониторинг нежелательных лекарственных реакций (фармаконадзор) и взаимодействия лекарств;

- достоверное объективное информирование врачей о побочных реакциях, осложнениях при применении лекарственных средств;

- организация регистрации и проведения анализа неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств;

- осуществление контроля за своевременным информированием в установленном порядке подозреваемых нежелательных реакциях, в том числе об отсутствии у лекарственного средства терапевтической эффективности, указанной в инструкции по применению.

Неоднократно на коллегиях Минздрава отмечается все еще низкая активность медицинских работников в представлении в адрес УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» извещений о выявленных побочных реакциях лекарственных средств. Существенная часть поступающих извещений не содержит полной информации, необходимой для проведения оценки причинно-следственной связи между приемом подозреваемого лекарственного средства и развитием побочной реакции. Следует отметить, что в организациях здравоохранения, не имеющих врачей-клинических фармакологов, такая работа практически не проводится, что свидетельствует о необходимости введения в штатные расписания организаций здраво-

охранения должности врача-клинического фармаколога, в обязанности которого входит организация регистрации побочных реакций лекарственных средств и проведение их анализа, осуществление контроля за своевременным информированием в установленном порядке о зарегистрированных побочных реакциях, организация и участие в разборах ошибок по применению лекарственных средств.

В 2010г. был организован и проведен первый курс переподготовки врачей по специальности клиническая фармакология на кафедре клинической фармакологии и терапии ГУО «БелМАПО»; с участием профессорско-преподавательского состава кафедр клинической фармакологии УО «БГМУ», специалистов УП «ЦЭИЗ» было подготовлено 15 врачей-клинических фармакологов, которые заняли должности врачей-клинических фармакологов в организациях здравоохранения. В 2012г. проведен второй курс переподготовки: к работе приступили врачи-клинические фармакологи в УЗ «Борисовская ЦРБ», УЗ «Речицкая ЦРБ».

В 2010–2012 учебном году в УО «БГМУ», ГУО «БелМАПО», УО «ГМУ» и УО «ВГМУ» продолжено обучение врачей в клинической ординатуре очно-заочной формы обучения по специальности «клиническая фармакология».

Для организации основных видов деятельности врача-клинического фармаколога, в соответствии с утвержденными квалификационными требованиями, требуется незамедлительное решение вопроса о возобновлении переподготовки специалистов, работающих на должностях клинических фармакологов по соответствующей специальности в установленном порядке, что будет способствовать укомплектованию вакантных должностей в организациях здравоохранения и закреплению кадров на рабочих местах по данной специальности.

Таким образом, основные виды деятельности врачей-клинических фармакологов (лечебно-консультативная по рациональной фармакотерапии, организационно-методическая, в том числе развитие формулярной системы, экспертная, информационно-аналитическая работа) объективно востребованы как на уровне управлений здравоохранения, так и на уровне крупных лечебно-профилактических учреждений здравоохранения.

Наиболее острой остается проблема кадров, их эффективной и качественной подготовки, удержания на рабочем месте. Необходимо отметить «неготовность» организаторов здравоохранения на местах к роли клинических фармакологов при

принятии решений, в том числе по сокращению в организации здравоохранения номенклатуры лекарственных средств, обладающих низкой эффективностью или неблагоприятным профилем эффективности/безопасность.

Необходимо подчеркнуть важность подготовки молодых специалистов, решения вопросов о месте, обязанностях и административных полномочиях врачей-клинических фармакологов в системе здравоохранения. Ответственность врача-клинического фармаколога в организации здравоохранения не должна ограничиваться простой констатацией выявленных фактов нерационального применения лекарственных средств или развития нежелательных лекарственных реакций. Клинический фармаколог должен реально влиять на формирование лекарственной политики в организации здравоохранения, на формирование заявок на закупку лекарственных средств, на назначение дорогостоящих лекарственных средств, на сдерживание процессов антибиотикорезистентности, формирование локальных протоколов ведения пациентов.

Переход к цивилизованному рынку медицинских услуг – медленный, но необратимый процесс, а успешное развитие клинической фармакологии в других странах является примером того, что эта дисциплина давно доказала свою необходимость в условиях, где есть стремление к экономически рациональному отношению к ресурсам.

STATUS AND PROSPECTS FOR DEVELOPMENT OF CLINICAL PHARMACOLOGY IN THE REPUBLIC OF BELARUS

¹D.L. Pinevich, ²L.N.Gavrilenko

¹ First Deputy Minister of Health of the Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Clinical pharmacology is a rapidly developing field of medicine aimed at studying the problems of interaction between a medicine and a patient. Today it is not only the subject of the scientific research but also the independent medical specialty, the purpose of which is to protect the population health following the rational use of medicines. Progress in medicine is largely determined by the level of the clinical pharmacology development. The current state and prospects in the development of clinical pharmacology services in Belarus have been described.

ФОРМИРОВАНИЕ ФОРМУЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

¹ Л.Н.Гавриленко, ² М.М.Сачек,
² Н.Е.Хейфец, ² М.Ю.Очинникова, ² А.А.Шпаковская

¹ Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

² Республиканский научно-практический центр медицинских технологий,
информатизации, управления и экономики здравоохранения,
г. Минск, Республика Беларусь

Формулярная система в Республике Беларусь формируется с 2008г. Внедрение формулярной системы непосредственно связано с введением в организациях здравоохранения в 2008г. новой врачебной специальности – врач-клинический фармаколог. Разработан и введен в действие ряд нормативных документов, регламентирующих внедрение и функционирование формулярной системы; создана Республиканская формулярная комиссия, определены ее задачи, формы и методы работы; в организациях здравоохранения созданы формулярные комиссии. В 2013г. разработан первый Республиканский формуляр лекарственных средств, который ежегодно пересматривается и обновляется. Вносятся изменения в перечень основных лекарственных средств для льготных категорий граждан. Разработана концепция внедрения формулярной системы в Республике Беларусь не только в обеспечении лекарственными средствами, но и изделиями медицинского назначения.

В последние десятилетия в нашей стране активно растет фармацевтический рынок: увеличивается количество зарегистрированных лекарственных средств (ЛС), обладающих высокой биологической активностью, появляются сотни новых высокоэффективных лекарств с достаточно сложными перечнями показаний, противопоказаний и побочных эффектов, развивается отечественная фармацевтическая промышленность, производящая не только импортозамещающую продукцию, повышая доступность лекарств населению, но и инновационные лекарственные средства.

Несомненные успехи фармакологии привели к тому, что врачу, особенно терапевту, не имеющему узкой специализации и ежедневно работающему с больными с различными нозологиями, практически невозможно самостоятельно своевременно осваивать новые методы лечения и диагностики. Четкое следование протоколам и формулярным спискам при лечении пациентов позволяет врачам своевременно применять методы диагностики и фармакотерапии, базирующиеся на принципах медицины, основанной на доказательствах (evidence-based medicine), избежать назначения ненадлежащих ЛС и защитить себя от врачебной ошибки.

По оценке экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ни одна страна в мире не имеет достаточных средств на здравоохранение. Даже страны с высоким экономическим развитием вынуждены выработать механизмы оп-

тимизации использования бюджетов здравоохранения.

Рациональное использование лекарственных средств является одной из основных целей эффективного здравоохранения, а повышение качества и эффективности медикаментозной терапии остается актуальной проблемой в условиях реформирования здравоохранения. В то же время нерациональное использование лекарственных средств снижает качество медицинской помощи и приводит к избыточной трате ограниченных ресурсов. Проанализировав мировой опыт за последние десятилетия, эксперты ВОЗ показали высокую эффективность внедрения списков основных лекарственных средств или формулярных списков на различных уровнях системы здравоохранения как в развивающихся, так и в развитых странах.

Достижение нового качественного уровня лекарственного обеспечения в условиях финансовых ограничений невозможно без совершенствования эффективности использования ресурсов, направляемых на закупку лекарственных препаратов. Для оптимизации лекарственного обеспечения необходимо внедрение рационального использования лекарственных средств в практику здравоохранения и развитие формулярной системы.

Стандартизация медицинской помощи осуществляется в Республике Беларусь путем разработки клинических протоколов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, основанных на

принципах доказательной медицины; внедрения формулярной системы и формирования ограничительных списков – перечня основных лекарственных средств, республиканского формуляра, формуляров организаций здравоохранения.

Согласно определению ВОЗ, основные лекарственные средства (ЛС) – это те, «которые удовлетворяют потребности большинства населения и должны быть доступны для него в любое время, в адекватном количестве и в подходящих лекарственных формах, а также иметь ту стоимость, которую могут оплатить пациент и общество».

Концепция основных ЛС заключается в том, что ограничение числа препаратов, тщательно отобранных на основании рекомендаций по клиническому применению, способствует более правильному их назначению, улучшению снабжения и снижению их стоимости. Доводы в пользу такого утверждения очевидны:

основные ЛС, отобранные на основании клинических рекомендаций с учетом их безопасности, эффективности и рентабельности, способствуют их рациональному назначению, а, следовательно, повышению качества оказания медицинской помощи и экономии средств;

профессиональная подготовка медицинских работников и информация о ЛС становятся более целенаправленными;

имея дело с меньшим числом ЛС, медицинские работники быстрее приобретают ценный клинический опыт, им легче отслеживать взаимодействие ЛС и побочные реакции;

при ограниченном числе ЛС упрощаются обеспечение контроля качества, приобретение, хранение, дистрибуция и распределение препаратов;

приобретение меньшего числа ЛС в больших объемах ведет к ужесточению ценовой конкуренции и уменьшению общих затрат.

Роль всех этих факторов еще больше возрастает в тех случаях, когда ресурсы ограничены и доступ к ЛС в общественном секторе часто недостаточен. В такой ситуации обеспечение бесперебойного снабжения основными ЛС позволяет значительно повысить уровень оказания медицинской помощи и укрепить доверие населения к системе здравоохранения.

Экспертным комитетом по использованию основных лекарственных средств ВОЗ используются следующие критерии выбора основных ЛС:

выбору подлежат лишь те ЛС, эффективность и безопасность которых по всем необходимым параметрам изучены и доказаны;

главный критерий выбора ЛС – относительная рентабельность (отношение затраты/эффективность); при сопоставлении различных ЛС необходимо учитывать не только их стоимость, но и стоимость лечения в целом и сопоставлять ее с эффективностью;

каждое отобранное ЛС должно быть доступно в той лекарственной форме, в которой оно проявляет адекватную эффективность, и обладать доказанной биодоступностью;

большинство основных ЛС должны быть моноконпонентными. Многокомпонентные препараты подлежат выбору лишь в тех случаях, когда их заданный комбинированный состав соответствует потребностям определенной группы населения, а результаты применения свидетельствуют о явных преимуществах по сравнению с монотерапией отдельно взятыми действующими веществами (терапевтическая эффективность, безопасность применения и переносимость).

Анализ международной практики составления и принятия ограничительных перечней ЛС свидетельствует о существовании общих подходов к их формированию, базирующихся на рекомендациях ВОЗ.

Первый Примерный перечень основных лекарственных средств ВОЗ был создан в 1977г. с целью предоставления правительствам стран-членов ВОЗ образца для составления национальных перечней. На базе основного перечня ВОЗ создаются национальные перечни жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (ЖНВЛС) различных стран, независимо от уровня их экономического и социального развития. Дополнительный список наполняется каждой страной индивидуально, в соответствии с возможностями национальной системы здравоохранения.

Следует отметить, что Примерный перечень ВОЗ включает, прежде всего, лекарственные средства для лечения таких приоритетных болезней, как малярия, ВИЧ/СПИД, туберкулез, и проблем в области репродуктивного здоровья, а также хронических болезней – рака и диабета. ВОЗ озабочена, в первую очередь, тем, что наличие лекарств в развивающихся странах находится под угрозой в связи с целым рядом факторов, таких как плохие системы поставок и распределения лекарств, нехватка медицинских учреждений и персонала, недостаточные инвестиции в здравоохранение и высокая стоимость лекарств. С помощью перечня основных лекарственных средств для потребностей населения в области здравоохранения развивающиеся страны могут определить приоритетность лекарств для закупок и распределения и,

тем самым, снизить расходы систем здравоохранения.

Примерный перечень ВОЗ носит рекомендательный характер и может использоваться странами как руководство для разработки их собственных национальных перечней основных лекарственных средств. Национальные перечни основных лекарственных средств могут использоваться в качестве основы для закупок и поставок лекарственных средств в государственном и частном секторах, схем возмещения расходов на лекарства, бесплатного предоставления лекарств и управления местным производством лекарственных средств.

Примерный формуляр ВОЗ является руководством по эффективному использованию лекарственных средств из Примерного перечня ВОЗ основных лекарственных средств. Он сохраняет структуру и разделы, используемые в Примерном перечне ВОЗ.

Разнообразны подходы к формированию ограничительных перечней (формуляров и перечней основных лекарственных средств) в разных странах, что обусловлено различиями в системах обеспечения покрытия расходов граждан на здравоохранение.

Ограничительные меры приняты в странах Европейского Союза, где лекарственные средства оплачиваются не потребителями, а учреждениями социального обеспечения или по линии страховой медицины. Меры, принятые странами Европейского Союза в рамках обязательной государственной программы охраны здоровья, по лишению права застрахованных лиц на обеспечение некоторыми лекарственными средствами за счет институтов страхования, основываются на объективных и проверяемых критериях, таких как: наличие на рынке других, менее дорогих лекарственных средств, обладающих таким же терапевтическим действием, продажа рассматриваемого лекарственного средства осуществляется на рынке без рецепта (безрецептурные препараты не относятся к лекарственным средствам, стоимость которых возмещается) либо лекарственное средство исключено из перечня возмещаемых препаратов по причинам фармакотерапевтического характера, обоснованным необходимостью защиты здоровья населения.

Концепции формулярной системы, как и сами системы формуляров, заметно различаются в разных странах. При этом в ряде стран формуляры являются официально признанными документами, базирующимися на перечнях жизненно важных средств. В других – формуляр больше напомина-

ет фундаментальный справочник ЛС, публикуемый коммерческими организациями, представленными на рынке страны. В целом ряде стран формуляры готовятся и издаются независимыми организациями и группами. Из всех стран бывшего СССР к 1996 г. государственный формуляр ЛС был принят только в Эстонии, а к концу 1998 г. уже действовал не только в Эстонии, но и Кыргызстане, Казахстане, Грузии, Армении. Латвия и Литва продолжают разработку своих государственных формуляров, основываясь на опыте Британского Национального Формуляра.

В Великобритании первый Национальный формуляр был разработан и внедрен в практику в 50-х годах прошлого столетия. В настоящее время Британский Национальный Формуляр (БНФ) – современное независимое профессиональное справочное издание, которое удовлетворяет потребность врачей в информации о назначении ЛС и способствует рациональному, экономически эффективному и безопасному их применению. Благодаря выпуску Британского Национального Формуляра 2 раза в год в нем отражены все изменения в отношении наличия препаратов на рынке, их безопасности, а также применения в клинической практике. В каждом выпуске справочника перечислены наиболее важные из указанных изменений. БНФ с его специальными приложениями для врачей-стоматологов и медицинских сестер играет существенную роль в доказательном информировании о ведении рациональной фармакотерапии в Великобритании и рассматривается многими международными экспертами как мировой образец регламентирующих документов национального масштаба. БНФ является совместной публикацией Британской медицинской ассоциации и Королевского фармацевтического общества Великобритании. Регулярно обновляемые издания выходят дважды в год – в марте и сентябре.

В период между публикациями в издание вносятся многочисленные изменения и дополнения. Для того, чтобы пользователь был лучше ориентирован в этих изменениях, наиболее значимые выносятся в отдельной главе в начале каждого последующего издания. Способность отслеживать случаи побочных действий лекарственных средств является одной из важнейших характеристик любой системы здравоохранения. БНФ включает статьи по определению побочных реакций и специальные карты-извещения.

Врачам, работающим в Национальной системе здравоохранения, формуляр предоставляется бесплатно. Британский Национальный Формуляр используется в качестве справочного издания

всеми врачами и провизорами Великобритании. Существование общенациональной стандартизированной формулярной системы облегчает унифицированный подход к ведению фармакотерапии. Таким образом, БНФ характеризуется доказательно-обоснованной информацией, строгим редакционным процессом, полномочностью и независимостью.

К сожалению, во всех странах СНГ до недавнего времени рекомендации ВОЗ относительно формирования ограничительных перечней фактически игнорировались: лекарственные средства включались в перечень без учета их сравнительной эффективности и безопасности, уровня доказательности эффекта, а также принадлежности к той или иной фармакологической группе, основного механизма действия и медицинских показаний к применению, что приводило к несбалансированности перечня – одни фармакологические группы были представлены избыточным количеством дублирующих друг друга ЛС, в том числе с низким уровнем доказательности их эффектов (на основе нерандомизированных исследований и мнения экспертов), в то время как другие фармакологические группы при составлении перечня были необоснованно сокращены. Причина этого в том, что при выборе ЛС использовался, в основном, экспертный метод, имеющий самую низкую степень доказательности. Отсутствие строгой доказательной базы зачастую придавало ограничительным перечням субъективный характер и обуславливало высокий риск систематической ошибки в плане отбора информации (неполный или селективный отбор и т.д.), что чревато включением в перечень неэффективных лекарственных средств.

Существует заблуждение относительно того, что внедрение формулярной системы немедленно и безусловно влечет за собой существенную экономию финансовых ресурсов. К сожалению, это не всегда так. Внедрение формулярной системы на первом этапе может привести к увеличению расходов на здравоохранение, в частности, на приобретение ЛС. Это парадоксальное явление обусловлено тем, что формулярная система предполагает четкий порядок в приобретении и использовании препаратов, гарантированную оплату тендерной закупки, приобретение всех без исключения формулярных препаратов. Таким образом, формулярная система подразумевает не снижение расходов, а рациональное использование имеющихся денежных ресурсов. Вместе с тем, по отдельным группам препаратов наблюдается существенная экономия средств на их приобретение.

К настоящему времени в нашей стране разработан и введен в действие ряд нормативных документов, регламентирующих внедрение и функционирование формулярной системы. Формулярная система формируется параллельно с формированием службы клинической фармакологии в Республике Беларусь с 2008г. (приказ Минздрава от 17.11.2008г. №1049).

Внедрение формулярной системы в республике было начато с создания формулярных комиссий организаций здравоохранения и формулярных перечней (списков) лекарственных средств организаций здравоохранения, осуществляющих стационарную помощь.

Должность врача-клинического фармаколога введена в Беларуси с 2008 года, в соответствии с нормативными документами предусмотрено введение должности врачей-клинических фармакологов в больничных организациях здравоохранения с количеством коек 300 и более, в амбулаторно-поликлинических организациях здравоохранения мощностью 500 фактических посещений в смену и более. В должностные обязанности специалиста включен важнейший раздел его работы – формирование формулярного списка лекарственных средств организации здравоохранения с учетом профильности оказываемой медицинской помощи.

В соответствии с приказом Минздрава от 08.12.2010г. №1310 «О работе с лекарственным формуляром» в организациях здравоохранения, оказывающих стационарную помощь, были созданы формулярные комиссии и начали разрабатываться лекарственные формуляры государственных организаций здравоохранения. Были определены положения о формулярной комиссии, основные задачи комиссии, ее состав, порядок работы комиссии; положение о лекарственном формуляре организации здравоохранения, примерная форма и структура формуляра, порядок его формирования (формы заявлений и заключений на включение лекарственного средства в формуляр), форма формулярной статьи; форма заявки на закупку «неформулярных лекарственных средств». Кроме того, приказом №1310 были определены основные документы, характеризующие деятельность врачей-клинических фармакологов в учреждениях здравоохранения: Акт оценки рациональности использования лекарственных средств, Карта оценки фармакотерапии пациентов в организации здравоохранения, Карта оценки фармакотерапии случая с летальным исходом, а также форма таблицы для представления данных ABC/VEN анализа.

С целью более эффективного внедрения приказа «О работе с лекарственным формуляром» для организаторов здравоохранения, врачей-клинических фармакологов и специалистов, исполняющих их функциональные обязанности, 29.12.2010г. была утверждена инструкция №256-1210 «Применение фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических методов при разработке лекарственного формуляра государственной организации здравоохранения».

В 2012г. приказом Министерства здравоохранения от 27.12.2012г. №1519 «О формировании Республиканского формуляра» утверждено положение о Республиканском формуляре, создана Республиканская формулярная комиссия, определены персональный состав членов Республиканской формулярной комиссии, определены ее задачи, порядок, формы и методы работы. Утверждены положение об эксперте, порядок работы эксперта и персональный состав 25 экспертных групп, формы и порядок подачи заявлений в формуляр, заключений о целесообразности включения лекарственных средств в Республиканский формуляр, требования к предоставлению информации о заявляемом лекарственном средстве, порядок проведения клинической и экономической экспертизы лекарственных средств при формировании формуляра.

Первый Республиканский формуляр лекарственных средств был разработан и утвержден приказом Минздрава от 04.03.2013г. №257 «Об утверждении Республиканского формуляра». Ежегодно Республиканский формуляр обновляется.

В 2014г. положения о Республиканском формуляре впервые внесены в законы Республики Беларусь «О лекарственных средствах» и «О здравоохранении».

Закон «О здравоохранении» дополнен определением: “Республиканский формуляр лекарственных средств – список лекарственных средств с доказанной эффективностью, допустимой безопасностью, наиболее экономически выгодных при использовании бюджетных средств, выделяемых на здравоохранение» и статьей «39². Республиканский формуляр лекарственных средств, Республиканский формуляр медицинских изделий», в соответствии с которой «Республикански[е] формуляр[ы] обеспечивают доступность лекарственных средств, медицинских изделий и ежегодно устанавливаются Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

Республиканский формуляр лекарственных средств является основой для формирования и разработки:

перечня основных лекарственных средств; годовых планов государственных закупок лекарственных средств; клинических протоколов; методов оказания медицинской помощи.

Республиканский формуляр медицинских изделий является основой для формирования и разработки:

годовых планов государственных закупок медицинских изделий; клинических протоколов; методов оказания медицинской помощи».

Действующая редакция Перечня основных лекарственных средств, утвержденная постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 04.04.2014г. №25, формировалась уже на основании Республиканского формуляра 2014г., во вновь разрабатываемые клинические протоколы также включаются ЛС из Республиканского формуляра.

Для формирования Республиканского формуляра проводится:

- оценка фармакоэпидемиологических данных с целью выявления истинной распространенности особо значимых в социальном (национальном) аспекте заболеваний;

- оценка реального потребления лекарств, структуры лекарственного обращения и анализ причин несоответствия клиническим рекомендациям (стандартам) по основным социально-значимым заболеваниям;

- анализ доказательств в медицине для конкретного заболевания;

- экспертиза международных и национальных клинических руководств и рекомендаций;

- критический анализ «реальной» клинической практики;

- оценка безопасности и переносимости лекарственных средств, частоты и причин появления нежелательных эффектов;

- фармакоэкономический анализ стоимости лечения нежелательного (побочного) эффекта (стоимость лечения самого побочного эффекта, стоимость смены терапии, стоимость удлинения лечения, оценка качества жизни).

Цель клинической экспертизы – оценка уровня убедительности информации о клинической эффективности и безопасности лекарственного средства. Цель экономической экспертизы – оценка качества представленных на экспертизу клинико-экономических исследований и обоснованности полученных в них экономических характеристик, обуславливающих целесообразность включения ЛС в Формуляр.

Заявки на включение новых лекарственных средств в Формуляр и ПОЛС может подавать как коммерческий спонсор (производитель ЛС), имеющий максимальный доступ к необходимой информации и стимулы добиваться включения ЛС в РФ и ПОЛС, так и специалисты, инициирующие рассмотрение вопросов, связанных с изменением подходов в лечении и пересмотром терапевтических предпочтений.

Главный вопрос – это сравнительные преимущества и стоимость предлагаемых инновационных лекарственных средств в сравнении с их ближайшими конкурентами (аналогами).

Окончательное решение Республиканской формулярной комиссии формируется на основании данных клинической и экономической экспертизы, результатов национальных фармакоэкономических исследований; социальной значимости заболевания; реальной практики его ведения.

В 2015–2016 гг. планируется разработка Национального формулярного справочника лекарственных средств, Педиатрического формуляра, а также Республиканского формуляра таргетных (орфанных) лекарственных средств, которые позволят упорядочить и оптимизировать закупки таргетных лекарственных препаратов, удовлетворяющих требованиям безопасности, качества, эффективности и наиболее экономически выгодных при использовании бюджетных средств.

И в Перечень, и в Республиканский формуляр включаются лекарственные средства, зарегистрированные в Республике Беларусь. Структура Республиканского формуляра и Перечня основных лекарственных средств базируется на действующей анатомо-терапевтическо-химической системе классификации лекарственных средств, рекомендованной ВОЗ, и составляется по международным непатентованным наименованиям лекарственных средств (МНН), а при отсутствии МНН – по химическим наименованиям по систематической или заместительной номенклатуре, с указанием лекарственной формы и дозировки.

В Республиканском формуляре также указывается стоимость лекарственных средств, по которой данное лекарственное средство было закуплено в результате проведения годовых централизованных конкурсных (иных видов процедур) закупок, а для отечественных лекарственных средств – отпускная цена.

Необходимо подчеркнуть увеличение числа отечественных лекарственных средств, входящих в ограничительные перечни. Из 426 позиций лекарственных средств, включенных в новую редакцию Перечня основных лекарственных средств

(постановление Минздрава от 4 апреля 2014 г. №25), имеется 237 позиций лекарственных средств отечественного производства, что составляет 55,6% от всех включенных. Динамика в процентном отношении увеличения доли позиций в Перечне лекарственных средств отечественного производства с 2009 по 2014 г. составляет: 46,4%–48,5%–55,6%.

В Республиканский формуляр 2013 года было включено 663 позиции лекарственных средств, из них 262 позиции лекарственных средств отечественного производства, что составляет 39,5%.

В Республиканский формуляр 2014 года включено 719 позиций лекарственных средств, из них 290 позиций лекарственных средств отечественного производства, что составляет 40,3%.

Таким образом, создание и внедрение Республиканского формуляра и Перечня основных лекарственных средств являются конкретной реализацией в Республике Беларусь рекомендаций ВОЗ по порядку формирования ограничительных перечней лекарственных средств, что уже осуществлено во всех государствах, граничащих с нашей страной, вне зависимости от их нахождения в различных межгосударственных образованиях (Евросоюз, СНГ, Таможенный союз). Республиканский формуляр и Перечень основных лекарственных средств – основные ограничительные списки лекарственных средств в настоящее время в республике; реализация лекарственных средств, которые включены в них, осуществляется за счет средств, предусмотренных на здравоохранение в республиканском и местных бюджетах. Формулярная система требует проведения фармакоэкономических исследований, благодаря которым проводится оценка клинико-экономической приемлемости лекарств в условиях функционирования системы здравоохранения республики.

Формулярная система, эффективность функционирования которой доказана опытом самых передовых стран мира, безусловно, способствует рациональному и оптимальному лекарственному обеспечению населения Республики Беларусь. Правильно внедренная формулярная система позволяет сократить число наименований закупаемых лекарств и снизить общие расходы на закупку или помогает теми же средствами закупать большее количество безопасных и эффективных лекарственных средств. Наличие списка используемых в учреждении здравоохранения лекарств позволяет проводить целевые программы повышения квалификации врачей и собирать более полную информацию о лекарственных средствах. В рамках стратегии «фокус на врача»

формулярная система обеспечивает врачам научно обоснованный подход к фармакотерапии, поскольку формуляр лекарственных средств является средством создания и обновления стандартов качества лечения в конкретных лечебно-профилактических организациях. Формулярная система обеспечивает максимальную терапевтическую эффективность при оптимизации затрат, а также безопасность фармакотерапии для конкретного больного, реализуя стратегическую линию ВОЗ «фокус на пациента».

FORMATION OF FORMULARY SYSTEM IN THE REPUBLIC OF BELARUS

¹ L.N.Gavrilenko, ² M.M.Sachek,

² N.Ye.Kheifets, ² M.Yu.Ovchinnikova, ²A.A.Shpakovskaya

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

² Republican Scientific and Practical Center of Medical Technologies, Informatization,

Administration and Management of Health, Minsk, Republic of Belarus

The formulary system of the Republic of Belarus has been functioning since 2008. The introduction of the formulary system has been directly related to the introduction of a new medical specialty, i.e. physician-clinical pharmacologist at the health care institutions since 2008. A number of normative documents regulating the implementation and operation of the formulary system have been elaborated and installed. The Republican Formulary Commission has been organized and its objectives, forms and methods of the work have been defined. In 2013 the first National Formulary of Medicines, annually reviewed and updated, was developed and the List of Essential Medicines was amended as regards the privileged categories of citizens. The concept on the introduction of the formulary system for providing both medicines, and medical devices has been elaborated in the Republic of Belarus.

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

И.В.Василевский

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Приведена современная классификация нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), указаны основные принципы назначения НПВС. Сделан вывод о том, что известные на сегодня данные по клинико-фармакологическим особенностям НПВС свидетельствуют о значимо выраженной клинико-фармакологической гетерогенности лекарственных средств указанной группы. Приведенные результаты ряда исследований позволяют выделить ацеклофенак как препарат, обладающий сбалансированным сочетанием анальгетического, противовоспалительного потенциала, а также хорошей переносимости. Подчеркнуто, что это универсальный анальгетик, который можно применять как для быстрого обезболивания в urgentных ситуациях, так и для длительного контроля боли при хронических ревматических заболеваниях.

Воспаление – один из важнейших патологических процессов, характеризующих многочисленные заболевания. Практически каждый врач использует в повседневной практике нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [3, 5, 14]. Это объясняется их механизмом действия и основными фармакодинамическими эффектами. К основным фармакологическим эффектам НПВС относят: 1) противовоспалительный эффект; 2) обезболивающий (анальгетический) эффект; 3) жаропонижающий (антипиретический) [8, 16].

Нестероидные противовоспалительные средства занимают одно из первых мест по частоте клинического использования, и в настоящее время НПВС по праву относятся к числу наиболее востребованных лекарственных средств (ЛС), применяемых в клинической практике [13, 19]. НПВС являются довольно гетерогенной группой препаратов. Они классифицируются в зависимости от выраженности противовоспалительной активности и химической структуры. Для клинических целей наиболее значимой является классификация ЛС данной группы, основанная на их селективности в отношении изоформ циклооксигеназы (ЦОГ). Как установлено, ключевым элементом механизма фармакологических эффектов НПВС является угнетение синтеза простагландинов (ПГ), обусловленное ингибированием фермента ЦОГ, основного фермента метаболизма арахидоновой кислоты (АК) [11, 14, 17].

Большинство препаратов этой группы являются неселективными ингибиторами фермента циклооксигеназы, подавляя действие обеих его разновидностей ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Циклооксигеназа отвечает за выработку простагландинов и тромбксана из арахидоновой кислоты, которая, в свою очередь, образуется из фосфолипидов клеточной стенки за счет фермента фосфолипазы А2. Простагландины

среди прочих функций являются посредниками и регуляторами в развитии воспаления. Арахидоновая кислота, образуемая из мембранных фосфолипидов под влиянием фермента фосфолипазы А2, с одной стороны, – источник медиаторов воспаления (провоспалительных ПГ и лейкотриенов), а, с другой, – из нее синтезируется ряд биологически активных веществ, участвующих в физиологических процессах (простаглицлин, тромбксан А2, гастропротекторные и вазодилатирующие простагландины и др.). Метаболизм арахидоновой кислоты осуществляется по двум путям:

1) циклооксигеназный путь, в результате которого из АК под влиянием ЦОГ образуются простагландины, в том числе простаглицлин и тромбксан А2;

2) липооксигеназный путь, в результате которого из АК под влиянием липооксигеназы образуются лейкотриены.

Простагландины – основные медиаторы воспаления. Они вызывают следующие биологические эффекты: сенсибилизируют ноцирецепторы к медиаторам боли (гистамин, брадикин) и понижают порог болевой чувствительности; повышают чувствительность сосудистой стенки к другим медиаторам воспаления (гистамин, серотонин), вызывая локальное расширение сосудов (покраснение), увеличение сосудистой проницаемости (отек); повышают чувствительность гипоталамических центров терморегуляции к действию вторичных пирогенов (ИЛ-1 и др.), образующихся под влиянием микроорганизмов (бактерии, вирусы, грибки, простейшие) и их токсинов [5, 8, 9].

Как отмечено выше, в основе концепции механизма противовоспалительного, анальгетического и антипиретического эффектов НПВС лежит угнетение синтеза провоспалительных ПГ путем инги-

бирования циклооксигеназы. Ранее были идентифицированы две основные изоформы ЦОГ, которые обозначаются как ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 постоянно присутствует в большинстве тканей (хотя в различном количестве) и относится к категории «конститутивных» (структурных) ферментов, регулирующих физиологические эффекты ПГ. Напротив, ЦОГ-2 в норме в большинстве клеток не обнаруживается, но ее экспрессия существенно увеличивается на фоне развития воспаления [14, 15, 19].

Ингибция ЦОГ-2 рассматривается как один из важнейших механизмов противовоспалительной и анальгетической активности НПВС, в то время как подавление ЦОГ-1 оказывает противовоспалительное действие и одновременно негативно сказывается на ряде физиологических процессов (защита слизистой желудочно-кишечного тракта, ренопротективное действие, участие в гемостазе). Следует подчеркнуть, что точка зрения о том, что ЦОГ-1 является «физиологическим», а ЦОГ-2 – «патологическим» ферментом в настоящее время пересматривается [14, 25]. Тем не менее, НПВС условно подразделяются по селективности в отношении изоферментов ЦОГ на неселективные и селективные: а) к селективным ингибиторам ЦОГ-1 относятся ацетилсалициловая кислота в малых дозах; б) к неселективным ингибиторам ЦОГ относят большинство «традиционных» НПВС; в) селективными ингибиторами ЦОГ-2 на сегодняшний день считаются мелоксикам, нимесулид, многочисленная группа коксибов. В табл. 1 представлена классификация НПВС по селективности в отношении различных форм циклооксигеназы.

В последнее время доказано наличие третьей изоформы циклооксигеназы – ЦОГ-3, которая обнаруживается в специфических тканях – коре головного мозга и сердце – и подавляется ацетомин-

офеном (парацетамолом). Полагают, что жаропонижающее действие ацетаминофена обусловлено его способностью селективно подавлять синтез простагландинов в центральной нервной системе и снижать уровень простагландинов в цереброспинальной жидкости путем воздействия на ЦОГ-3. С учетом полученных данных профессор Л.Е.Насонов [13] группирует НПВС следующим образом (табл. 2).

Помимо вышеуказанного, существуют и другие механизмы противовоспалительного действия НПВС. В частности, установлен тот факт, что анионные свойства НПВС позволяют им проникать в бислой фосфолипидных мембран иммунокомпетентных клеток и непосредственно влиять на взаимодействие белков, предотвращая клеточную активацию в ранних стадиях воспаления. НПВС повышают уровень внутриклеточного кальция в Т-лимфоцитах, который способствует увеличению пролиферации и синтеза ИЛ-2. Доказано также, что НПВС прерывают активацию нейтрофилов на уровне G-белка.

НПВС обладают умеренным гипосенсибилизирующим действием, обусловленным следующими механизмами: ингибированием простагландинов в очаге воспаления и лейкоцитах, которое приводит к снижению хемотаксиса моноцитов; снижением образования гидрогептанотриеновой кислоты (при этом уменьшается хемотаксис Т-лимфоцитов, эозинофилов и полиморфноядерных лейкоцитов в очаге воспаления); торможением бласттрансформации (деления) лимфоцитов вследствие блокады образования простагландинов. Наиболее выражен гипосенсибилизирующий эффект у индометацина, мефенамовой кислоты, диклофенака и ацетилсалициловой кислоты [8].

Согласно циклооксигеназной концепции, наиболее целесообразным является назначение коротко-

Таблица 1

Классификация НПВС по селективности в отношении различных форм циклооксигеназы (*Drugs Therapy Perspectives*, 2000, с дополнениями) [16]

<i>Выраженная селективность в отношении ЦОГ-1</i>	Аспирин Индометацин Кетопрофен Пироксикам Сулиндак
<i>Умеренная селективность в отношении ЦОГ-1</i>	Диклофенак Ибупрофен Напроксен и др.
<i>Примерно равноценное ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2</i>	Лорноксикам
<i>Умеренная селективность в отношении ЦОГ-2</i>	Мелоксикам Нимесулид
<i>Выраженная селективность в отношении ЦОГ-2</i>	Целекоксиб Рофекоксиб

Группы НПВП в зависимости от селективности к изоферментам ЦОГ [13]

Группы препаратов	ЛС
Неселективные ингибиторы ЦОГ	«Стандартные» («традиционные») НПВП
Селективные ингибиторы ЦОГ-1	Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты
Селективные ингибиторы ЦОГ-2	Коксибы (целекоксиб, рофекоксиб, эторикоксиб и др.) Другие ЛС (мелоксикам, нимесулид)
Селективные ингибиторы ЦОГ-3	Ацетоминофен

живущих, быстродействующих и быстро выводящихся из организма НПВС. К таковым, в первую очередь, относят лорноксикам, ибупрофен, диклофенак, ацеклофенак, нимесулид. Несмотря на то, что применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 отличается большей безопасностью, накапливаются новые литературные сообщения о побочных эффектах указанных ЛС, в частности, развитии у пациентов острой почечной недостаточности, задержке заживления эрозивно-язвенного процесса в желудке, обратимом бесплодии [8, 22].

Следует отметить опасный побочный эффект приема НПВС (особенно при назначении пиразолонов) – гепатотоксичность. Более чем в 30 странах мира применение метамизола (анальгина) резко ограничено или вообще запрещено. Это решение основано на результатах международного исследования по агранулоцитозу (IAAAS), в котором было убедительно продемонстрировано, что при применении метамизола риск развития агранулоцитоза возрастает в 16 раз. Гепатотоксическое действие может развиваться по иммуноаллергическому, токсическому или смешанному механизму. Иммуноаллергические гепатиты наиболее часто развиваются в начале курса лечения НПВС, причем, связь между дозой ЛС и тяжестью клинической симптоматики отсутствует. Токсический гепатит развивается на фоне длительного приема препаратов и, как правило, сопровождается желтухой. Наиболее часто поражения печени, по литературным данным (информационные базы ВОЗ и FDA), регистрируют при использовании нимесулида. В частности, прием нимесулида в 4,6 раза чаще, чем использование диклофенака, осложнялся явлениями гепатотоксичности.

Следует ориентировать практических врачей, что бесконтрольное частое назначение ацетоминофена (парацетамола) у пациентов, особенно у детей раннего возраста (хотя парацетамол в строгом смысле не относится к НПВС, но угнетает синтез ПГ путем селективной блокады ЦОГ-3 в ЦНС непосредственно в гипоталамических центрах терморегуляции и боли), также может приводить к серьезной нежелательной лекарственной реакции – гепатотоксичности с развитием фульминантного гепатита с летальным исходом. Механизм гепатотоксического действия ацетоминофена связан с осо-

бенностями его метаболизма. При увеличении дозы парацетамола возрастает количество гепатотоксичного метаболита N-ацетилбензохинонимина, который ввиду возникающего при этом дефицита глутатиона начинает соединяться с нуклеофильными группами белков гепатоцитов, что в итоге приводит к некрозу ткани печени [5–7].

Согласно современной стратегии лечения боли, врач должен помнить об основных принципах назначения НПВС. Они могут быть суммированы следующим образом:

1) индивидуализированный принцип: дозу, способ введения, лекарственную форму определяют строго индивидуально (особенно у детей!) с учетом интенсивности боли и на основании постоянного мониторинга клинико-лабораторных критериев;

2) «лестничный принцип»: ступенчатое обезболивание при соблюдении унифицированных диагностических подходов;

3) принцип своевременности введения: интервал между введениями определяют по степени тяжести боли и фармакокинетическим особенностям действия лекарственных средств и их лекарственной формы. Возможно использование ЛС длительного действия, которые при необходимости можно дополнять препаратами быстрого действия;

4) принцип адекватности способа введения: предпочтение отдают оральному введению препарата. Это наиболее простой, эффективный и наименее болезненный (психотравмирующий) способ введения [1, 3, 16].

Нестероидные противовоспалительные препараты являются основой медикаментозного лечения при большинстве заболеваний опорно-двигательного аппарата. Они позволяют достаточно быстро остановить воспалительный процесс и снять отек, благодаря чему отступает боль. Проблема боли остается одним из фундаментальных вопросов медицины [1, 4]. Боль сопровождает около 70% всех известных заболеваний. Каждый пятый трудоспособный человек страдает от боли. Распространенность хронической боли в популяции колеблется от 2 до 49%. По данным ВОЗ, болевые синдромы составляют одну из ведущих причин (11,3–40,0%) обращений к врачу. Установлено, что распространенность хронической боли выше сре-

ди женщин, увеличивается с возрастом, зависит от эмоционального состояния, имеет культурные и этнические особенности.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) относятся к числу наиболее важных ЛС, особенно при лечении ревматических заболеваний и поражений опорно-двигательного аппарата. Это определяется уникальным сочетанием противовоспалительных, анальгетических, жаропонижающих и антитромботических свойств, перекрывающих почти весь спектр основных симптомов, наиболее характерных для заболеваний ревматической природы. Такого одновременного сочетания положительных эффектов не наблюдается ни у одного из известных в медицине лекарственных средств [3, 16].

Группа НПВС включает большое количество препаратов, которые различаются по анальгетической и противовоспалительной активности, путям введения препарата в организм, спектру нежелательных явлений и др. В связи с этим подходы к их назначению различаются в зависимости от клинических проявлений заболевания, возраста больных, длительности лечения и т.д. [9]. При этом необходимо учитывать, что при приеме НПВС, особенно длительном, возможно развитие нежелательных явлений – тошноты, неприятных ощущений и болей в эпигастральной области, метеоризма, диареи, а также эрозивно-язвенных поражений, кровотечений и перфораций стенки желудка, 12-перстной кишки и кишечника (развитие НПВП-гастропатии). Назначение НПВС у некоторых пациентов может спровоцировать развитие бронхоспазма, головокружения, бессоницы, нарушение костномозгового кроветворения, которые, впрочем, встречаются нечасто. Некоторые НПВС способствуют повышению артериального давления, на фоне их приема снижается эффективность ингибиторов АПФ, диуретиков и бета-адреноблокаторов [12, 13, 19, 22].

Хронические боли – повод для длительного приема НПВС. При этом врач с позиций клинической фармакологии должен оценить не только эффективность, но и безопасность препаратов для пациента. Для выбора необходимого НПВС требуется учет этиологии заболевания, особенностей механизма действия препарата [1, 3, 4].

На основании литературных данных схематично по определенным свойствам НПВС можно расположить следующим образом [3, 6, 8, 9]:

– по убыванию противовоспалительного действия в порядке ранжирования: индометацин → флурбипрофен → диклофенак (ацеклофенак) → пироксикам → кетопрофен → напроксен → фенилбутазон → ибупрофен → кеторолак → лорноксикам → ацетилсалициловая кислота;

– по убыванию анальгетической активности: лорноксикам → кеторолак → диклофенак (ацек-

лофенак) → индометацин → ибупрофен → ацетилсалициловая кислота → кетопрофен;

– по риску кумуляции и нежелательному лекарственному взаимодействию: пироксикам → ацеклофенак → мелоксикам → кеторолак → ибупрофен → диклофенак → лорноксикам.

При планировании фармакотерапии врач должен учитывать следующее:

1. Противовоспалительное действие НПВС напрямую зависит от их сродства к ЦОГ, а также от уровня кислотности раствора выбранного препарата (информация приводится в инструкциях по применению), обеспечивающей концентрацию в зоне воспаления. Анальгетическое и жаропонижающее действие развивается тем быстрее, чем более нейтральный pH имеет раствор НПВС. Такие препараты быстрее проникают в ЦНС и угнетают центры болевой чувствительности и терморегуляции.

2. Чем короче период полувыведения, тем меньше выражена энтерогепатическая циркуляция, меньше риск кумуляции и нежелательного лекарственного взаимодействия и тем безопаснее НПВС.

Академик РАМН, профессор В.А.Насонова с соавт. [15] констатируют, что «в настоящее время сложилась необычная ситуация. Стремление «усовершенствовать» НПВС привело к появлению селективных ЦОГ-2 ингибиторов, которые обладают существенно лучшей, чем традиционные препараты, переносимостью со стороны желудочно-кишечного тракта. Их внедрение в клиническую практику, несомненно, снизило число НПВП-гастропатий. Однако после знаменитого «кризиса коксибов» и активного обсуждения вопроса о сердечно-сосудистой безопасности НПВС доверие медицинской общественности к новому классу лекарственных средств оказалась подорвано. Таким образом, перед врачами возникла дилемма: возвращаться к «старым, добрым» неселективным НПВС, мирясь с риском развития патологии со стороны ЖКТ, или использовать селективные ЦОГ-2 ингибиторы, которые, по мнению многих мировых экспертов, вызывают сердечно-сосудистые осложнения?».

Указанные выше авторы, являющиеся ведущими специалистами в области ревматологии, сами отвечают на поставленный вопрос. «Ответ на этот вопрос, вероятно, кроется в использовании лекарственных средств с умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2. Наиболее удачным представителем этой генерации современных НПВС может считаться ацеклофенак» [15]. По химической структуре данный препарат, как и диклофенак, является производным фенилуксусной кислоты. Отличие ацеклофенака от диклофенака заключается в наличии 2,6-дихлорфениламинной группы, что значительно изменяет фармакологические свойства препарата. Ацеклофенак ингибирует экс-

прессию как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2, преимущественный эффект показан в отношении ЦОГ-2, что позволяет препарату приблизиться к селективным ингибиторам ЦОГ-2. Соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ-2/ЦОГ-1 для ацеклофенака составляет 0,26, в то время как для целекоксиба (эталонного селективного ингибитора ЦОГ-2) это соотношение равно 0,7 [26]. Сравнительный популяционный анализ частоты желудочно-кишечных кровотечений при приеме различных НПВС у пациентов, по данным наблюдения испанскими специалистами, представлен в табл. 3.

В табл. 4 приведены результаты мета-анализа 28 популяционных исследований относительного риска развития желудочно-кишечных кровотечений за период 1980–2011 гг. с использованием как «старых традиционных» НПВС, так и новых селективных препаратов. Указанное исследование позволяет получить более точную информацию по изучаемому вопросу за счет значительного увеличения числа наблюдаемых пациентов [18].

Реальная клиническая практика, отражением которой являются популяционные исследования (результаты мета-анализа наблюдений за длительный период продолжительностью 21 год), свиде-

тельствует о наименьшем относительном риске развития желудочно-кишечных кровотечений при использовании ацеклофенака в сравнении с другими часто назначаемыми лекарственными средствами из группы НПВС [18].

Одним из побочных эффектов НПВС является их возможное неблагоприятное воздействие на суставной хрящ, что особенно актуально при лечении больных с суставным синдромом (ревматоидный артрит, остеоартроз и др.). Остеоартроз (ОА) является основной нозологической формой дегенеративных заболеваний суставов и наиболее распространенной патологией из группы ревматических болезней. При различных локализациях ОА НПВС выступают в качестве обязательной составляющей программы комплексного лечения пациентов. При этом в разных руководствах подчеркивается необходимость коротких курсов назначения НПВС. Дело в том, что в основе ОА лежит нарушение между анаболическими и катаболическими процессами в тканях сустава, прежде всего – в гиалиновом хряще, где происходят главные патологические изменения. Патогномоничным признаком ОА является дегенерация суставного (гиалинового) хряща, в основе которой лежат недостаточный синтез хонд-

Таблица 3

Риск развития ЖКТ-кровотечения при использовании различных НПВС (мета-анализ 9 популяционных исследований за период 2000–2008 гг.) [21]

Лекарственное средство	Относительный риск развития желудочно-кишечных кровотечений
Ацеклофенак	1,44
Целекоксиб	1,42
Рофекоксиб	2,12
Ибупрофен	2,69
Диклофенак	3,98
Мелоксикам	4,15
Индометацин	5,40
Кетопрофен	5,57
Напроксен	5,63
Пироксикам	9,94
Кеторолак	14,54

Таблица 4

Относительный риск развития ЖКТ-кровотечения при использовании различных НПВС (мета-анализ 28 популяционных исследований за период 1980–2011 гг.) [18]

Лекарственное средство	Относительный риск развития желудочно-кишечных кровотечений
Ацеклофенак	1,43
Целекоксиб	1,45
Ибупрофен	1,84
Диклофенак	3,34
Мелоксикам	3,47
Нимесулид	3,83
Кетопрофен	3,92
Напроксен	4,10
Индометацин	4,14

роцитами протеогликанов и фрагментация протеогликановых агрегатов – важнейших компонентов патологических нарушений при данном заболевании. Несмотря на тот факт, что ОА рассматривается, прежде всего, как дегенеративный процесс, в последнее время появляются убедительные данные о важной роли при указанном заболевании персистирующего воспаления в тканях суставов [27].

Спектр медиаторов, участвующих в развитии воспалительного процесса при остеоартрите довольно большой. Персистирующий воспалительный процесс при ОА локализуется в синовиальной оболочке, хряще, кости, периартикулярных мягких тканях. Медиаторы, участвующие в реализации воспаления при остеоартрите, суммарно могут быть представлены следующим образом [2]:

- провоспалительные цитокины;
- суперсемейство ИЛ: ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-18, ИЛF5–ИЛF10;
- фактор некроза опухоли α (ФНО- α);
- онкостатин М (OSM);
- фактор ингибции лейкемии (LIF);
- оксид азота (NO);
- эйкозаноиды (простагландины и лейкотриены);
- протеазоактивированные рецепторы (PARs).

НПВС оказывают различное действие на гиалиновый хрящ, но в основном угнетают его метаболизм. Многочисленные исследования, полученные в эксперименте на модели культуры тканей суставного хряща [2, 24], указывают на различные механизмы воздействия НПВС на метаболизм гиалинового хряща, основными из которых являются:

- торможение метаболической активности хондробластов;
- снижение синтеза протеогликанов, коллагена 2 типа и гиалуриновой кислоты;
- способность к усилению преждевременной гибели хондроцитов;
- усиление дегенерации хряща;
- тенденция к усилению прогрессирования остеоартрита.

Так, некоторые неселективные НПВС (индометацин, ибупрофен и др.) при длительном применении угнетают пролиферацию хондроцитов, вызывая тем самым усиление процессов дегенерации хрящевой ткани. Имеются данные о нарастании частоты деструктивных изменений суставного хряща при приеме индометацина и напроксена, выявляемых рентгенологически [12]. Считается доказанным также различное влияние НПВС на синтез протеогликанов хондроцитами. В частности, J. T. Dingle и M. Parker [20] все НПВС подразделили на 3 группы в зависимости от их влияния на синтез компонентов матрикса хряща *in vitro*: 1) ингибирующие (индометацин, напроксен, ибупрофен), 2) нейтральные (пироксикам) и 3) стимулирующие (ацеклофенак).

Многочисленные экспериментальные и клинические наблюдения показали, что, в отличие от ряда широко применяемых в клинической практике НПВС, ацеклофенак обладает хондропротективным действием, которое складывается из множества его биологических эффектов на метаболизм гиалинового хряща. При остеоартрозе ацеклофенак способствует [2]:

- селективному ингибированию ЦОГ-2 в культуре хондроцитов остеоартрозного хряща;
- стимуляции синтеза протеогликанов, гликозаминогликанов (ГАГ) и гиалуриновой кислоты;
- подавлению ИЛ-1-стимулированной продукции MMPs;
- индукции активности антагониста рецептора ИЛ-1, синтезируемого синовиоцитами и хондроцитами;
- угнетению продукции ИЛ-6 в изолированной ткани хондроцитов, стимулированных ИЛ-1;
- активированию выработки ИЛ-1Ra хондроцитами суставной ткани;
- снижению продукции NO хондроцитами остеоартрозного хряща;
- ингибированию синтеза ИЛ-1 β и ФНО- α в культуре синовиоцитов, выделенных из остеоартрозного сустава;
- торможению апоптоза хондроцитов.

Таким образом, ацеклофенак подавляет синтез важнейших провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО), снижает активность металлопротеиназ, активирует антиметаллопротеиназы, подавляет катаболизм хрящевой ткани, активирует анаболическую активность в хрящевой ткани, стимулирует синтез протеогликанов суставного хряща.

Ранее было проведено ретроспективное исследование, основанное на анализе информации о побочных эффектах применения ацеклофенака, мелоксикама, рофекоксиба в начале первого года их выхода на рынок Великобритании. Сравнивали частоту развития побочных эффектов при приеме ЛС с различным уровнем ЦОГ-2 селективности. Получены следующие результаты:

1. Общая частота побочных эффектов при приеме ацеклофенака была значительно ниже, чем при приеме рофекоксиба и мелоксикама.

2. При приеме ацеклофенака наблюдалось значительно меньшее количество случаев ЖКТ-кровотечений, болей в животе и артериальной гипертензии.

3. Исследователи связывают такой низкий уровень побочных эффектов со стороны ЖКТ при приеме ацеклофенака с преимущественным ингибированием ЦОГ-2. Частота побочных эффектов при приеме ацеклофенака, мелоксикама и рофекоксиба на миллион суточных доз составила: ацеклофенак – 8,7; мелоксикам – 24,8; рофекоксиб – 52,6. (цит. по: A. Raber, J. Heras, A. Cobos Incidence of spontaneous notifications of adverse reactions with aceclofenac, meloxicam and rofecoxib during the first year after marketing in the UK, *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2007).

Результаты приведенного исследования наглядно демонстрируют более высокую безопасность ацеклофенака по сравнению с мелоксикамом и рофекоксибом.

А.Е.Каратеев с соавт. [11] констатируют тот факт, что «к сожалению, мелоксикам не оправдал тех надежд, которые на него возлагали, и не стал «безопасным аспирином», которого так ждали клиницисты. Конечно, это добротный, эффективный препарат, обладающий хорошей переносимостью. Но, как показал опыт его длительного применения, существенного снижения опасных осложнений со стороны ЖКТ, прежде всего кровотечений, при его использовании не произошло. Более того, сегодня мы знаем, что этот препарат не является, строго говоря, селективным ингибитором ЦОГ-2 (его селективность не превышает аналогичный показатель для диклофенака)». Далее цитируемые авторы указывают, что «коксибы» существенно реже вызывают язвы, кровотечения и диспепсию, чем «старые» НПВП. Однако полностью исключить возможность развития опасных желудочно-кишечных осложнений при использовании селективных НПВП не удастся, особенно в том случае, если их назначают лицам, имеющим серьезные факторы риска» [11, 19, 22, 25]. На основании многочисленных исследований и собственного практического опыта академик В.А.Насонова с соавт. заключают: «Ацеклофенак вполне может претендовать на место лидера среди традиционных НПВС» [15].

С практической точки зрения заслуживают пристального внимания результаты исследования эффективности ацеклофенака в рамках крупномасштабной европейской программы оценки удовлетворенности врачей и пациентов исходом обезболивающего эффекта ацеклофенака. В исследование были включены 23407 пациентов, испытывающих боль вследствие ревматоидного артрита (РА), остеоартрита (ОА), анкилозирующего спондилита (АС), дорсопатий, а также травм и оперативных вмешательств. Более половины обследуемых не имели выраженной положительной динамики предшествующей терапии с использованием других обезболивающих ЛС, что и определило переход пациентов на прием ацеклофенака. В конце периода наблюдений 85% больных определили эффект ацеклофенака как «очень хороший», а у 32% пациентов боль была купирована полностью. Примечательным было то, что число лиц, испытывающих на момент включения в исследование «сильную» боль сократилось с 41 до 2% [23].

Считаем целесообразным также привести мнение ведущего специалиста России, профессора А.Е.Каратеева, который в обзорной статье по ацеклофенаку указывает: «...можно констатировать, что ацеклофенак является качественным препаратом, обладающим сбалансированным сочетанием

анальгетического, противовоспалительного потенциала, а также хорошей переносимости. Это универсальный анальгетик, который можно применять как для быстрого обезболивания в urgentных ситуациях, так и для длительного контроля боли при хронических ревматических заболеваниях. По фармакологическим свойствам он занимает удачную позицию «золотой середины» между коксибами и неселективными НПВП, что делает его использование целесообразным у подавляющего большинства ревматологических больных» [10].

Таким образом, известные на сегодня основные данные по клинико-фармакологическим особенностям НПВС свидетельствуют о значимо выраженной клинико-фармакологической гетерогенности лекарственных средств указанной группы и требуют от каждого врача необходимости тщательного фармакологического мышления по пациентам, которым планируется назначение данных препаратов. Особое внимание при этом следует уделять детям с их значительными отличиями в параметрах фармакокинетики и фармакодинамики ЛС, включая и НПВС, пожилым лицам старше 65 лет, а также многочисленным пациентам из группы риска [7, 17, 19, 25].

Литература

1. Алексеев, В.В. Современные представления и основные принципы терапии боли // Русский медицинский журнал. – 2011. – №1. – Спец. выпуск. – С.6–11.
2. Бадюкин, В.В. Мультифакторность механизмов действия нестероидных противовоспалительных препаратов при остеоартрозе // Современная ревматология. – 2009. – №4. – С.81–88.
3. Балабанова Р.М. Алгоритм назначения нестероидных противовоспалительных препаратов в практике врача-терапевта // Русский медицинский журнал. – 2013. – №5. – С.265–269.
4. Боль (практическое руководство для врачей). Под ред. Н.Н.Яхно, М.Л.Кукушкина. – М.: Издательство РАМН, 2012. – 512 с.
5. Василевский, И.В. Клинико-фармакологические подходы к применению современных нестероидных противовоспалительных средств у детей // Актуальные вопросы педиатрии и хирургии. – Минск, 2010. – С.34–37.
6. Василевский, И.В. Клинико-фармакологические подходы к применению современных нестероидных противовоспалительных средств // Актуальные вопросы специализированной медицинской помощи, новые направления в медицине. – Минск, 2010. – С.428–433.
7. Василевский, И.В. Клиническая фармакология и педиатрическая практика / Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2014. – №6. – С.5–23.
8. Верткин, А.Л. Нестероидные противовоспалительные средства / А.Л.Верткин, В.К.Прозорова,

- Д.А.Сычев // Клиническая фармакология: учеб. / под ред. В.Г.Кукеса. – 4-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С.727–748.
9. Каратеев, А.Е. Применение НПВП: схематический подход // Русский медицинский журнал. – 2011. – №25. – С.1558–1561.
10. Каратеев, А.Е. Ацеклофенак в ревматологии: «золотая середина» // Современная ревматология. – 2013. – №2. – С.88–94.
11. Каратеев, А.Е. Краткий курс истории НПВС / А.Е.Каратеев, Ю.П.Успенский, И.Г.Пахомова, Е.Л.Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2012. – №3. – С.101–133.
12. Лиля, А.М. Применение аэртала (ацеклофенака) в клинической практике // Русский медицинский журнал. – 2009. – №4. – С.291–294.
13. Насонов, Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и ингибиторов циклооксигеназы-2 в начале XXI века // Русский медицинский журнал. – 2003. – №7. – С.375–378.
14. Насонов, Е.Л. Современные аспекты применения нестероидных противовоспалительных препаратов в ревматологии. Лекции для практикующих врачей / Е.Л.Насонов, А.Е.Каратеев. – М., 2007. – С.167–179.
15. Насонова, В.А. Симптоматическая терапия боли при ревматических заболеваниях: место ацеклофенака / В.А.Насонова, А.Е.Каратеев // ARS Medica. – 2010. – №15. – С.4–14.
16. Страчунский, Л.С. Нестероидные противовоспалительные средства (методическое руководство) / Л.С.Страчунский, С.Н.Козлов. – Смоленск: СГМУ, 2000. – 54 с.
17. Цурко, В.В. Ацеклофенак (Аэртал): экспериментальные данные и результаты клинических исследований при суставном синдроме // Клиническая фармакология и терапия. – 2009. – №1. – С.1–4.
18. Castellsague, J. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project) / J.Castellsague, N.Riera-Guardia, B.Calingaert [et al.] // Drug Saf. – 2012. – Vol.35 (12). – P.1127–1146.
19. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials // The Lancet. – 2013. – V.382. – P.769–779.
20. Dingle, J.T. NSAID stimulation of human cartilage matrix synthesis: a study of the mechanism of action of aceclofenac / J.T.Dingle, M.Parker // Clin. Drug Invest. – 1997. – Vol.14. – P.353–362.
21. Gonzalez, E. Variability of risk of upper gastrointestinal bleeding among nonsteroidal antiinflammatory drugs / E.Gonzalez, P.Patrigiani, S.Taconelli, L.Rodriguez // Arthr. Rheum. – 2010. – Vol.62 (6). – P.1592–1601.
22. Krum, H. Blood pressure and cardiovascular outcomes in patients taking nonsteroidal antiinflammatory drugs / H.Krum, G.Swergold, A.Gammaitoni [et al.] // Cardiovasc. Ther. – 2012. – Vol.30. – P.342–350.
23. Lemmel, E.M. Patient and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study (experience with aceclofenac for inflammatory pain in daily practice). Aceclofenac is the treatment of choice for patients and physicians in the management of inflammatory pain / E.M.Lemmel, B.Leeb, J. De Bast [et al.] // Curr. Med. Res. Opin. – 2002. – Vol.18 (3). – P.146–153.
24. Mastbergen, S.C. Selective COX-2 inhibition is favorable to human early and latestage osteoarthritis cartilage: a human in vitro study / S.C.Mastbergen, J.W.Bijlsma, F.P.Lefeber // Osteoarthritis Cartilage. – 2005. – Vol.13. – P.519–526.
25. New safety advice for diclofenac – CMDh endorses PRAC recommendation. New measures aim to minimize cardiovascular risks // European Medicines Agency. – 2013. – No.380947.
26. Saraf, S. Aceclofenac: a potent Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug // In latest Reviews. – 2006. – Vol.4. – P.119–124.
27. Van den Berg, W.B. Pathophysiology of osteoarthritis // Joint Bone Spine. – 2000. – Vol.67. – P.555–556.

CLINICO-PHARMACOLOGICAL HETEROGENEITY OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

I.V.Vasilevsky

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The current classification of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) was presented and basic principles for prescribing NSAIDs were defined. It was concluded that the available data on clinico-pharmacological peculiarities of NSAIDs pointed out a pronounced clinico-pharmacological heterogeneity in this group of drugs. Based on the results of a number of studies, aceclofenac can be identified as a drug with the balanced combination of analgesic, anti-inflammatory potential as well as good tolerance. It was emphasized that it was a universal analgesic that can be used for immediate pain relief in urgent situations, as well as for long-term pain control in chronic rheumatic diseases.

ПРЕПАРАТЫ ЭНТОМОЛОГИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

И.А.Гуцу, Н.Г.Бачинский, И.Н.Погоня, В.И.Гикавий

Государственный Университет Медицины и Фармации им. Николая Тестемицану,
г. Кишинев, Республика Молдова

Представлены обобщенные данные о фармакологических эффектах биологически активных веществ, полученных из тканей насекомых на различных этапах их развития. Препараты, полученные оригинальным методом, обладают разнообразными эффектами – антибактериальным, противогрибковым, противовирусным, противоопухолевым, иммуномодулирующим, антиоксидантным. Отечественные препараты энтогептин, имугептин и имупурин в экспериментальных и клинических исследованиях проявили иммуномодулирующее и гепатопротекторное действие.

Человечество во все времена использовало природу не только как источник существования, но и для исцеления от всяких недугов. С этой целью накапливались знания и наблюдения о целебных свойствах растений, которые рассматривались как основной источник лекарственных препаратов. В то же время использование препаратов животного происхождения, в том числе насекомых, еще и сейчас расценивается как знахарство или мистика. Однако достижения науки последних десятилетий позволили смотреть на насекомых как на настоящее сокровище для биологов, химиков, фармакологов, фармацевтов и врачей. Благодаря своей способности приспосабливаться и выживать в сложных условиях внешнего мира, насекомые побудили исследователей к изучению состава, механизмов и закономерностей их метаморфоза, развития и сохранения видовых характеристик. Проведенные различными авторами исследования позволяют утверждать, что многие насекомые демонстрируют чудеса метаболизма, производя огромное количество белков, ферментов, липидов, гормонов и других биологически активных веществ, которые обеспечивают переход из одной стадии развития в другую (яйца, личинки, куколки, взрослая особь), способны бороться с инфекциями, вырабатывать иммунитет. На основании получаемых данных исследователи пытаются найти объяснения, почему дождевые черви использовались для лечения заболеваний глаз, настойка из муравьев – при артритах, бронхитах, вши – для исцеления больных вирусным гепатитом А, личинки насекомых – для очищения ран, продукты жизнедеятельности пчел – для повышения резистентности организма к различным заболеваниям, большая восковая моль – для лечения туберкулеза и мужского бесплодия. Успехи современной науки позволяют выявить многие тай-

ны биологии, физиологии, биохимии и иммунологии насекомых, что открывает неисчерпаемые возможности их использования в медицине, в частности, в области создания противомикробных, противовирусных, иммуностропных, гепатопротекторных, цитопротекторных и других средств.

Следует отметить, что исследования химического состава насекомых на различных стадиях их развития методами тонкослойной хроматографии, ультрафиолетовой и люминесцентной спектроскопии, диск-электрофореза, а также аминокислотного и элементного состава их организма показывают, что там содержится сложный комплекс белков, липидов, аминокислот и биологически активных веществ (олигопептидов, гормонов, феромонов, антиоксидантов и др.), которые обеспечивают жизнеспособность этих живых существ. На основе полученных данных в медицинскую практику внедрены пищевые добавки или энтомологические препараты с противовирусной, антибактериальной, иммуномодулирующей, противоопухолевой и гепатопротекторной активностью [2, 7].

Цель настоящей работы заключалась в анализе данных литературы о фармакологических эффектах биологически активных веществ, полученных из тканей насекомых, и обобщение данных по экспериментальному и клиническому изучению энтомологических препаратов энтогептин, имугептин и имупурин.

Проведенные сотрудниками кафедры фармакологии и клинической фармакологии исследования стали основой для развития нового направления в научной фармакологии – фармакологии энтомологических средств, которое рассматривается как одно из перспективных направлений современной медицины.

Экспериментальные и клинические исследования ряда веществ, полученных в Научном Центре „Insect-Farm” из тканей насекомых рода

Lepidoptera, семейства *Lemantria*, которые до этого использовались с различными целями в качестве пищевых добавок, показали, что они обладают гепатопротекторными, антиоксидантными и иммуномодулирующими свойствами.

Гепатопротекторное действие. Проведенные исследования показали, что предварительное введение энтогептина, имугептина и имупурина практически нормализовало активность АЛТ, уровень некротических веществ и препятствовало развитию морфологических изменений в печени при введении парацетамола. Энтмологические препараты достоверно снижали активность АЛТ и уровень некротических веществ, но не оказывали существенного влияния на морфологическую картину печени при токсическом гепатите, вызванном четыреххлористым углеродом (CCl_4). Энтмологические препараты способны предупреждать гепатотоксичность парацетамола, возможно, за счет повышения синтеза эндогенных субстратов (глутатиона, адеметионина и др.), улучшать метаболическую и энергетическую функции печени, а также поддерживать антиоксидантную систему (наличие водорастворимых антиоксидантов). Отмеченные положительные сдвиги при применении энтогептина, имупурина и, особенно, имугептина в отношении гепатотоксичности CCl_4 обусловлены, по-видимому, их способностью снижать формирование активных метаболитов и улучшать метаболическую, энергетическую и антиоксидантную функцию печени [5].

Изучение влияния энтогептина, имугептина и имупурина на течение экспериментального поражения печени, вызванного парацетамолом, показало, что энтмологические препараты оказывали положительное влияние на течение токсического поражения печени, которое выражалось в снижении активности трансаминаз, особенно после двухнедельного применения, с нормализацией активности гамма-глутамилтранспептидазы, лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы. В то же время исследуемые вещества нормализовали содержание ферментов в печени [1, 5].

Применение энтмологических препаратов в комплексном лечении больных хроническим вирусным гепатитом способствовало более эффективному устранению астено-вегетативного, болевого и диспептического синдрома, значительному уменьшению активности трансаминаз, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы и уровня общего билирубина. Также отмечались снижение интенсивности процессов перекисного окисления липидов, повышение синтетической функции печени и модуляция иммунного статуса [1].

Продукты пчеловодства издавна применяются как профилактические и лечебные средства при различных заболеваниях. При изучении гомогената и лиофилизата из личинок пчел было установлено, что они содержат 20 аминокислот (в том числе 10 незаменимых), 30 высших жирных кислот (в том числе 3 ненасыщенные), дикарбоновые кислоты, эфиры жирных кислот, глицериды, фосфоглицериды, стерины, жиры и водорастворимые витамины, микроэлементы [3].

Гомогенат из личинок пчел (50 и 200 мг/кг) у крыс с экспериментальным поражением печени четыреххлористым углеродом (CCl_4) и изониазидом способствовал нормализации показателей неспецифического иммунитета (лизоцим, бета-лизин, фагоцитоз, бактерицидная активность плазмы) и биохимических параметров функции печени (АЛТ, АСТ, гликоген, холестерин, триглицериды, общий белок и нуклеиновые кислоты в печени) [3].

Леофилизат из личинок пчел у крыс с токсическим гепатитом, вызванный CCl_4 , нормализовал параметры фагоцитоза, уровень лизоцима и общего билирубина, снижал активность АЛТ и щелочной фосфатазы, а в печени уменьшал содержание холестерина и триглицеридов и повышал уровень гликогена. Апилак и Лив-52 в этих условиях оказались менее эффективными [4].

Очищенный белок из *Bombyx mori* проявлял гепатопротекторное действие при токсическом гепатите, вызванном CCl_4 , с уменьшением активности трансаминаз, обусловленное антиоксидантным эффектом, подтвержденным *in vitro*, за счет связывания свободных радикалов [10].

Экстракт прополиса предохранял печень (снижение активности трансаминаз) от токсического действия парацетамола (2 г/кг) благодаря антиоксидантному действию фенольных соединений [8].

Иммуномодулирующее действие. Энтмологические препараты имупурин, имугептин и энтогептин повышали неспецифическую резистентность, увеличивали количество фагоцитирующих нейтрофилов и макрофагов, число фагоцитированных стафилококков одним нейтрофилом и макрофагом и индекс фагоцитоза. Полученные данные позволяют констатировать, что энтмологические препараты, особенно имупурин, обладают достаточно широким спектром иммуотропного действия, оказывая влияние на систему моноцитарно-макрофагальных клеток, клеточный и гуморальный иммунитет. По-видимому, иммуотропные свойства препаратов обусловлены входящими в их состав полисахаридами, липопротеиновыми комплексами и аминокислотами (лизин, аргинин, цистеин и др.). Возможно, что для проявления данного эффекта необходимо воздействие биологически активных веществ (олиго-

пептидов и др.) на иммунокомпетентные клетки макроорганизма (лейкоциты, лимфоциты, NK-клетки). Данное предположение подтверждается исследованиями С.И.Черных и соавт. (2002), которые установили, что олигопептиды из насекомых или их синтетические аналоги путем воздействия на рецепторы лейкоцитов стимулируют распознавание вирусных агентов или повышают активность натуральных киллеров (NK-клетки). Полученные данные позволили высказать предположение, что стимулирование иммунокомпетентных клеток организма ответственно за противомикробное, противовирусное и даже противоопухолевое действие [1, 4].

Проведенные исследования показали, что в нагрузочных пробах розеткообразования энтогептин, имугептин и имупурин снижали содержание В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов, теofilлинрезистентных Т-лимфоцитов (хелперы) и повышали количество теofilлинчувствительных Т-лимфоцитов (супрессоры). При изучении функциональной активности нейтрофилов в НСТ-тесте *in vitro* установили, что препараты оказывали иммуностимулирующее действие, причем наиболее выражено оно было при исходно более низком значении индекса модуляции (ниже 0,25) [1].

Секрет из личинок *Hypoderma* содержит различные компоненты (гиподермины), которые проявляют иммуномодулирующий эффект, обусловленный влиянием на секрецию цитокинов (повышение уровня гамма-интерферона, снижение интерлейкина 10 и др.) [9].

На базе иммунной системы насекомых изучаются так называемые энтовироны – группа противовирусных веществ, образуемых в ответ на инфекцию. Энтовироны, в отличие от аллоферонов, проявляют прямую противовирусную активность. Разнообразие энтовиронов намного превосходит существующий в медицине арсенал противовирусных препаратов, а уточнение спектра противовирусной активности расценивается как одно из перспективных направлений исследований в поиске новых лекарственных средств для улучшения методов лечения вирусных инфекций [6].

Эффективность и безопасность изученных препаратов позволили оптимизировать лечение хронических заболеваний печени и патологических состояний, сопровождающихся иммунодефицитом. Результаты, полученные в ходе исследований и разработок лекарственных средств из тканей насекомых на различных этапах развития, позволили предложить новую концепцию и весьма ценный источник получения энтомологических препаратов, а также новую стратегию лечения ими – энтомотерапию.

Литература

1. Bacinschi, N. Farmacologia preparatelor entomologice si utilizarea lor rationala. Autoreferatul tezei de doctor habilitat in stiinte medicale. – Chisinau, 2013. – 49 p.
2. Ciuhrii, M. Terapii complementare noi bazate pe subsante biologic active extrase din insecte // Prioritati in dezvoltarea biotehnologiei romanesti. Lucrarile simpozionului. – Targoviste, 2002. – P.96-103.
3. Василенко, Ю.К. Изменение неспецифической иммунной резистентности и функционального состояния печени при введении трутневого расплода в условиях химической интоксикации / Ю.К.Василенко, Д.С.Лазарян, И.И.Клишина // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2004. – №2. – С.17–20.
4. Василенко, Ю.К. Сравнительное изучение иммуно- и гепатотропного действия продуктов пчеловодства у крыс при химической интоксикации / Ю.К.Василенко, Д.С.Лазарян, И.И.Клишина // Химико-фармацевтический журнал. – 2005. – №6. – С.36–38.
5. Гикавый, В.И. Изучение гепатопротекторных свойств энтомологических препаратов / В.И.Гикавый, Н.Г.Бачинский, И.Н.Погоня // Клиническая фармакология и терапия. – 2010. – №6. – С.254–257.
6. Ершов, Ф.И. Применение аллокина-альфа в терапии вирусных инфекций / Ф.И.Ершов [и др.]. – Москва-Санкт-Петербург, 2008. – 115 с.
7. Cernysh, S.I. Cytotoxic activity of blow fly *Calliphora vicina* hemocytes / S.I.Cernysh, N.A.Filatova, N.S.Cernysh // Journal of Insect Physiology, 2004; 50: 777–781.
8. Nirala, S.K. Propolis reverses acetaminophen induced acute hepatorenal alterations: a biochemical and histopathological approach / S.K.Nirala, M.Bhadauria // Arch Pharm Res., 2008 Apr; 31(4): 451–461.
9. Panadero, R. [et al.] Immunomodulatory effect of *Hypoderma lineatum* antigens: in vitro effect on bovine lymphocyte proliferation and cytokine production // Parasite Immunol., 2009 Feb; 31(2): 72–77.
10. Raghavendra, R. [et al.] Protective effect of partially purified 35-kDa protein from silk worm (*Bombyx mori*) fecal matter against carbon tetrachloride induced hepatotoxicity and in vitro anti-viral properties // Pharm Biol., 2010 Dec; 48(12): 1426–1431.

PREPARATIONS OF ENTOMOLOGICAL ORIGIN AND OPPORTUNITIES OF THEIR CLINICAL USE

I.Gutu, N.Bacinschi, I.Pogonya, V.Gikavy

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova

Results of the analysis were presented and data on pharmacological effects of biologically active substances derived from insect tissues at various stages of their development were summarized. Preparations obtained by the original technique had the following various effects: antibacterial, antifungal, antiviral, antitumor, immunomodulatory, and antioxidant. In the experimental and clinical studies the immunomodulatory and hepatoprotective effect was revealed in the domestic products entoheptin, imuheptin, and imupurin.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ В СТАЦИОНАРЕ

А.Н.Каляда, А.Г.Захаренко

Белорусская медицинская академия последипломного образования,
агрогородок Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь

Изучены фармакоэкономические аспекты применения антибиотиков для лечения внебольничной пневмонии (ВП) в стационаре. Для решения этой задачи проведено ретроспективное исследование среди пациентов с ВП, госпитализированных в многопрофильную больницу Минской области в период с 1 января по 31 декабря 2010 г. Выявлены наиболее часто используемые антибактериальные схемы, проведена их всесторонняя фармакоэкономическая оценка. В числе факторов, влияющих на стоимость антибактериальной терапии (АБТ) внебольничной пневмонии у взрослых стационарных пациентов, отмечена низкая частота ступенчатой терапии.

Введение

Антибактериальная терапия (АБТ) составляет основу эффективного лечения пневмоний [1]. Расходы на антибактериальные препараты весьма значительны, что определяет актуальность изучения эффективных схем лечения, отличающихся экономической рентабельностью. Анализ стоимости антибактериальных препаратов в рыночных условиях показывает, что ценообразование является многофакторным, а цены варьируют в широком диапазоне. Задачей настоящего исследования явилась фармакоэкономическая оценка различных схем антибактериальной терапии пневмоний [4]. С целью выполнения данной задачи, были определены прямые расходы на проведение АБТ: стоимость антибактериальных средств и расходуемых материалов (одноразовые шприцы, иглы, системы для внутривенных вливаний, стерильные растворы, периферические катетеры). В настоящей работе не рассматриваются другие аспекты фармакоэкономики: затраты рабочего времени персонала, частота осложнений, стоимость лечения этих осложнений.

Материалы и методы

Проанализированы результаты ретроспективного одномоментного поперечного исследования с описанием серии случаев, проведенного путем изучения историй болезни и листов врачебных назначений пациентов, госпитализированных с основным клиническим диагнозом «пневмония» и получивших лечение в УЗ «Минская областная клиническая больница» в период с 1 января по 31 декабря 2010 г.

Из историй болезни пациентов выкопировывалась следующая информация:

1. Информация для стратификации пациентов: возраст; пол; род занятий; место проживания;

сопутствующие заболевания; наличие при поступлении критериев тяжести, требующих госпитализации в ОРИТ (признаки сердечно-сосудистой и/или дыхательной недостаточности (систолическое АД \leq 90 мм рт.ст. и/или диастолическое АД \leq 60 мм рт.ст., частота дыхания \geq 30 в минуту), многодолевое поражение, потребность в искусственной вентиляции, септический шок, нарушение сознания, кома); госпитализация в ОРИТ.

2. Информация о лечении: наименования, дозы, способы введения и длительность назначения всех антибактериальных средств. В качестве цен на антибактериальные препараты и расходные материалы использованы средние цены мелкооптового рынка по данным бюллетеня информационной службы «Фармсервис» от 1 июля 2010 г.

Результаты обработаны с применением компьютерного пакета Statistica 8.0. Описательная статистика проводилась для всех переменных. Количественные признаки, соответствующие нормальному распределению, описывались в виде минимального, максимального и среднего значений, стандартного отклонения; признаки, отличающиеся от нормального распределения – в виде медианы, 25%-ного и 75%-ного квартилей. Качественные признаки представлялись в виде долей (в процентах) и в абсолютных числах.

Результаты исследования

Отобраны 185 историй болезни пациентов. Преобладали мужчины (55,1%), медиана возраста пациентов составила 49 лет (от 18 до 82 лет), медиана длительности госпитализации составила 12 (9–15) дней. У 78 пациентов (42,2%) в наличии были сопутствующие заболевания, в том числе такие, как ИБС, АГ, ХОБЛ, сахарный диабет. Случаев летального исхода не было.

На стационарном этапе лечение в большинстве случаев проводилось в условиях отделения пульмонологии. На основании первичной или последующей госпитализации в ОРИТ 21 случай классифицирован как тяжелый (14 мужчин; средний возраст 49,2 лет). В программах лечения использовалась терапия из 1–2 антибиотиков. Наиболее часто назначавшимися антибиотиками были: цефтриаксон – 70,8%, азитромицин – 31,3%, кларитромицин – 19,4%, левофлоксацин – 18,4% и ципрофлоксацин – 14,1%.

Комбинированную антимикробную терапию получали 73,6% пациентов. При этом наиболее часто назначаемыми схемами стартовой эмпирической антимикробной терапии являлись сочетания цефтриаксона с макролидами (50,8%) или фторхинолонами (20%).

В 21 случае при поступлении в ОРИТ пациентов в тяжелом септическом состоянии в программе дэскалационной терапии назначалась комби-

нация линезолида с дорипенемом или цефоперазоном/сульбактамом (5,4%), либо ванкомицина с имипенемом или дорипенемом (5,9%).

Произведена ценовая оценка всего спектра применяемых антибиотиков с указанием производителя и стоимости упаковки (табл. 1).

Проведенный ABC-анализ позволил выявить группы наиболее затратных антибактериальных препаратов и проанализировать степень концентрированности финансовых расходов. Наиболее затратными антимикробными химиопрепаратами оказались линезолид и дорипенем (31,91% всех затрат). Третье место в структуре расходов занял левофлоксацин (15,31% затрат), четвертое – цефтриаксон (12,16% расходов). Выявлено несоответствие денежных затрат и уровня потребления карбапенемов (дорипенем, имипенем) и оксазолидинонов (линезолид). Данный факт можно объяснить высокой стоимостью этих антибиотиков. Лидерами по потреблению, при нулевом уровне ис-

Таблица 1

Стоимость упаковки применяемых антибиотиков

№ п/п	МНН	Антибактериальные препараты	Производитель	Цена (руб.)
1.	Цефтриаксон	Цефтриаксон пор. д/ин. 1г флак. №10	“Белмедпрепараты” (Беларусь)	22100.00
2.	Азитромицин	Сумамед пор. д/инф. 0.5г флак. №5	“Pliva” (Хорватия)	179300.00
3.	Азитромицин	Азитромицин 0.25г капс. №6	“Белмедпрепараты” (Беларусь)	8325.00
4.	Кларитромицин	Клацид пор. д/инф. 0.5г флак. №1	“Abbott Lab” (Великобритания)	55350.00
5.	Кларитромицин	Кларитромицин 0.25г табл. №14	“Фармлэнд” (Беларусь)	6195.00
6.	Левофлоксацин	Левофлоксацин д/инф. 0.5%- 100мл флак. №1	“Белмедпрепараты” (Беларусь)	44025.00
7.	Левофлоксацин	Левофлоксацин 0.25г капс. №10	“Белмедпрепараты” (Беларусь)	23925.00
8.	Ципрофлоксацин	Ципрофлоксацин д/инф. 0.2%-100мл флак. №1	“Фармлэнд” (Беларусь)	1860.00
9.	Ципрофлоксацин	Ципрофлоксацин 0.25г капс. №10	“Белмедпрепараты” (Беларусь)	1925.00
10.	Моксифлоксацин	Авелокс д/инф. 400мг/250мл флак. №1	“Bayer” (Германия)	232120.00
11.	Моксифлоксацин	Авелокс 0.4г табл. №5	“Bayer” (Германия)	305650.00
12.	Дорипенем	Дорипрекс пор.д/инф. 0.5г флак. №10	“Janssen pharm” (Бельгия)	1154233.00
13.	Линезолид	Зивокс д/инф. 2мг/300мл флак. №10	“Pfizer” (США)	1800600.00
14.	Ванкомицин	Ванкотим пор.д/ин. 0.5г флак. №10	“Union Korea Pharm” (Ю.Корея)	52615.00
15.	Имипенем	Тиенам пор. д/инф. 500мг/500мг 20мл флак. №10	“Merk Sharp & Dohme” (Нидерланды)	585125.00
16.	Цефоперазон/сульбактам	Сульперазон пор. д/ин. 1000мг/1000мг флак. №1	“Pfizer” (США)	44060.00

пользования аминопенициллинов, стали цефалоспорины, макролиды и фторхинолоны (табл. 2).

Анализ данных позволяет сделать однозначный вывод о более благоприятном стоимостном профиле антибиотиков-генериков, произведенных на территории Республики Беларусь. В свою очередь, наибольшие затраты приходятся на ЛС, произведенные иностранными компаниями.

При выполнении фармакоэкономической оценки АБТ пациентов с ВП важно учитывать стоимость суточной и курсовой терапии, а не упаковки или флакона препарата. Для наглядности сравнения оценены стандартные дозировки препаратов для взрослых при единой продолжительности (7 суток) курсовой терапии, что соответствует минимальным срокам применения практически всех антибиотиков, также указывался рейтинг назначений каждого из препаратов (табл. 3).

В большинстве случаев при терапии пневмоний антибиотики применяются парентерально, причем при пневмониях тяжелого течения предпочтителен внутривенный путь введения. Стоимость парентерального лечения антибиотиками значительно выше, чем при применении пероральных режимов. Цена парентерального антибиотика в несколько раз превышает цену его пероральной формы. При проведении антибактериальной терапии перорально стоимость лечения фактически сводится только к затратам на приобретение пре-

парата. К прямым расходам на лечение, кроме стоимости лекарственного средства (ЛС), добавляется и стоимость его введения. Стоимость парентерального введения любого антибиотика в стандартных для него режимах дозирования варьирует в ценовых пределах от 1030 до 4640 белорусских рублей в сутки, не считая цены периферического катетера, который целесообразно устанавливать при терапии, планируемой на несколько дней (табл. 4).

Начальная терапия пневмоний практически всегда является эмпирической, а при среднем и тяжелом течении ВП нередко применяются сочетания антибиотиков, которые способны обеспечить эффективное подавление наиболее вероятных возбудителей [2]. Такими комбинациями являются сочетания цефалоспоринов 3-го поколения (цефтриаксон) с макролидами (азитромицин или кларитромицин) либо респираторными фторхинолонами (левофлоксацин или моксифлоксацин). Следует отметить, что комбинации цефтриаксона с респираторными фторхинолонами значительно дороже сочетаний данного антибиотика с макролидами (табл. 5).

Одним из современных подходов к снижению стоимости АБТ является ступенчатая терапия, при которой на всех ее этапах может использоваться один и тот же антибиотик, ЛС из одной группы (когда одно применяется парентерально, а второе

Таблица 2

АВС-анализ антибактериальной терапии внебольничных пневмоний в стационаре

Антибиотик	Затраты на антибиотик (руб.)	Доля затрат (в процентах)	Кумулятивный процент	Ранжирование по группам
Линезолид (зивокс) д/инф.	14404800	16.27	16.27%	Группа А
Дорипенем (дорипрекс) д/инф.	13850800	15.64	31.91%	
Левифлоксацин д/инф.	13559700	15.31	47.22%	
Цефтриаксон д/ин.	10767120	12.16	59.38%	
Кларитромицин (кларитромицин) д/инф.	8911350	10.06	69.44%	
Моксифлоксацин (авелокс) д/инф.	8124200	9.17	78.61%	
Азитромицин (сумамед) д/инф.	7351300	8.3	86.91%	Группа В
Имипенем (тиенам) д/инф.	4388500	4.95	91.86%	
Ванкомицин (ванкотим) д/ин.	1578500	1.78	93.64%	
Цефоперазон/сульбактам (сульперазон) д/ин.	1321800	1.49	95.13%	
Ципрофлоксацин д/инф.	1264800	1.42	96.55%	Группа С
Моксифлоксацин (авелокс) табл.	1222600	1.38	97.93%	
Левифлоксацин капс.	1148400	1.29	99.22%	
Цефазолин д/ин.	304200	0.34	99.56%	
Азитромицин капс.	235875	0.26	99.82%	
Ципрофлоксацин капс.	69300	0.079	99.90%	
Кларитромицин табл.	16170	0.019	100%	
Итого	88519415	100%		

Стоимость суточной и курсовой доз препаратов

Режимы дозирования антибиотиков	Суточная доза (гр.)/ Рейтинг назначений	Стоимость суточной дозы (руб.)	Стоимость курса (7 дней) лечения
Цефтриаксон 1.0г в/м, в/в 2 р.д.	2.0/59	4420.00	30940.00
Цефтриаксон 2.0г в/м, в/в 2 р.д.	4.0/72	8840.00	61880.00
Азитромицин (сумамед) 0.5г в/в 1 р.д.*	0.5/41	35860.00	179300.00
Азитромицин 0.5г р.о. 1 р.д.	0.5/17	2775.00	13875.00
Кларитромицин (клацид) 0.5г в/в 1 р.д.	0.5/23	55350.00	387450.00
Кларитромицин 0.5г р.о. 2 р.д.	1.0/13	1770.00	12390.00
Левифлоксацин 0.5г в/в 2 р.д.	1.0/22	88050.00	616350.00
Левифлоксацин 0.5г р.о. 2 р.д.	1.0/12	9570.00	66990.00
Ципрофлоксацин 0.4г в/в 2 р.д.	0.8/17	7440.00	52080.00
Ципрофлоксацин 0.5г р.о. 2 р.д.	1.0/9	770.00	5390.00
Моксифлоксацин (авелокс) 0.4г в/в 1 р.д.	0.4/7	232120.00	1624840.00
Моксифлоксацин (авелокс) 0.4г р.о. 1 р.д.	0.4/4	61130.00	427910.00
Дорипенем (дорипрекс) 0.5г в/в 3 р.д.	1.5/10	346270.00	2423890.00
Линезолид (зивокс) 0.6г в/в 2 р.д.	1.2/10	360120.00	2520840.00
Ванкомицин (ванкотим) 1.0г в/в 3 р.д.	2.0/10	31570.00	220990.00
Имипенем (тиенам) 0.5г в/в 3 р.д.	1.5/5	175540.00	1228780.00
Цефоперазон/сульбактам (сульперазон) 1.0г в/в 2 р.д.	2.0/3	88120.00	616840.00

* длительность лечения азитромицином (сумамедом) – 5 дней

– перорально) или применяется последовательная терапия антибиотиками разных групп, но одинакового спектра действия. Стоимость лечения снижается не только вследствие различной цены на парентеральные и таблетированные препараты, но и за счет значительного уменьшения расхода шприцев, капельниц, стерильных растворов [3]. При использовании этой методики лечение начинается с внутривенного (или внутримышечного) применения антибиотика. При достижении клинического эффекта (обычно через 2–3 суток), когда парентеральная антибактериальная терапия обеспечила улучшение состояния больного, сопровождающееся снижением или нормализацией температуры тела, уменьшением лейкоцитоза, возможен переход на пероральное применение антибактериальных средств. На этапе пероральной терапии предпочтительными являются препараты, показатели фармакокинетики которых позволяют применять антибиотик 1–2 раза в сутки (табл. 6).

Стоимость перорального применения препаратов в 5–8 раз ниже, чем использование этих же ЛС внутривенно [5]. Так, при использовании левофлоксацина, 7-дневная ступенчатая терапия одного больного обходится на 322160 руб. дешевле, чем внутривенное лечение той же продолжительности. При 7-дневном ступенчатом лечении азитромицином обеспечивается снижение стоимости лечения больного на 106995 руб. по сравнению с курсовой внутривенной терапией. Таким образом, ступенчатая терапия по своей стоимости на 30–40% дешевле парентеральной антибактериальной терапии.

Выводы

Результаты исследования позволяют сделать вывод о том, что пероральное применение антибактериальных средств наиболее экономично. При этом чаще назначается парентеральное введение антибиотиков, которое нередко требует значительных финансовых затрат, особенно при использо-

Стоимость расходуемых материалов для парентерального введения АБП

Расходуемые материалы	Стоимость (руб.)
Система для инфузионного введения	1030.00
Шприц 10 мл с иглой	155.00
Периферический катетер	530.00
Раствор хлорида натрия 0.9%-200 мл	1550.00

Таблица 5

Стоимость сочетанной антибактериальной терапии при пневмониях

Антибиотик	Доза	Стоимость в сутки (руб.)		
		препарат	расходный материал*	всего
Цефтриаксон	1.0/2.0г в/м, в/в 2 р.д.	4420.00/ 8840.00	1820.00	44650.00/ 49100.00
+ Азитромицин (сумамед)	0.5г в/в 1 р.д.	35860.00	2580.00	
Цефтриаксон	1.0/2.0г в/м, в/в 2 р.д.	4420.00/ 8840.00	1820.00	9015.00/ 13435.00
+ Азитромицин	0.5г р.о. 1 р.д.	2775.00		
Цефтриаксон	1.0/2.0г в/м, в/в 2 р.д.	4420.00/ 8840.00	1820.00	64170.00/ 68590.00
+ Кларитромицин (клацид)	0.5г в/в 1 р.д.	55350.00	2580.00	
Цефтриаксон	1.0/2.0г в/м, в/в 2 р.д.	4420.00/ 8840.00	1820.00	8010.00/ 12430.00
+ Кларитромицин	0.5г р.о. 2 р.д.	1770.00		
Цефтриаксон	1.0/2.0г в/м, в/в 2 р.д.	4420.00/ 8840.00	1820.00	96350.00/1 00770.00
+ Левофлоксацин	0.5г в/в 2 р.д.	88050.00	2060.00	
Цефтриаксон	1.0/2.0г в/м, в/в 2 р.д.	4420.00/ 8840.00	1820.00	15810.00/ 20230.00
+ Левофлоксацин	0.5г р.о. 2 р.д.	9570.00		
Цефтриаксон	1.0/2.0г в/м, в/в 2 р.д.	4420.00/ 8840.00	1820.00	15740.00/2 0160.00
+ Ципрофлоксацин	0.4г в/в 2 р.д.	7440.0	2060.00	
Цефтриаксон	1.0/2.0г в/м, в/в 2 р.д.	4420.00/ 8840.00	1820.00	7010.00/ 11030.00
+ Ципрофлоксацин	0.5г р.о. 2 р.д.	770.00		
Левофлоксацин	0.5г в/в 2 р.д.	88050.00	2060.00	90110.00
Моксифлоксацин (авелокс)	0.4г в/в 1 р.д.	232120.00	1030.00	233150.00
Моксифлоксацин (авелокс)	0.4г р.о. 1 р.д.	61130.00		61130.00
Дорипенем (дорипрекс)	0.5г в/в 3 р.д.	346270.00	4640.00	713090.00
+ Линезолид (зивокс)	0.6г в/в 2 р.д.	360120.00	2060.00	
Дорипенем (дорипрекс)	0.5г в/в 3 р.д.	346270.00	4640.00	384435.00
+ Ванкомицин (ванкотим)	1.0г в/в 3 р.д.	31570.00	1955.00	
Имипенем (тиенан)	0.5г в/в 4 р.д.	175540.00	4120.00	213185.00
+ Ванкомицин (ванкотим)	1.0г в/в 3 р.д.	31570.00	1955.00	
Цефоперазон/сульбактам (сульперазон)	1.0г в/в 2 р.д.	88120.0	1820.00	452120.00
+ Линезолид (зивокс)	0.6г в/в 2 р.д.	360120.00	2060.00	

* стоимость расходных материалов не включает цену периферических катетеров

Таблица 6

Стоимость курса (7 дней) антибактериальной монотерапии

Антибиотик	Стоимость курсовой терапии (руб.)		
	внутривенно	перорально	ступенчатый режим
Азитромицин (сумамед)	192200.00		85205.00
Азитромицин		13875.00	
Кларитромицин (клацид)	405510.00		180870.00
Кларитромицин		12390.00	
Левофлоксацин	630770.00		308610.00
Левофлоксацин		66990.00	
Ципрофлоксацин	66500.00		31580.00
Ципрофлоксацин		5390.00	
Моксифлоксацин (авелокс)	1632050.00		943970.00
Моксифлоксацин (авелокс)		427910.00	

вании сочетаний препаратов. В связи с этим, следует подчеркнуть, что в настоящее время имеются убедительные данные о безопасности ступенчатой антибактериальной терапии пневмонии. Ступенчатая АБТ может обеспечить эффективную терапию пневмоний. Экономически она более целесообразна. При ее использовании стоимость лечения снижается на 30–40%.

Длительная внутривенная терапия связана с увеличением стоимости лечения [6, 7]. Предпочтительной представляется комбинированная стартовая терапия цефтриаксоном с макролидом либо респираторным фторхинолоном, с фармакоэкономическим приоритетом в пользу первой схемы. На этапе парентерального применения антибиотиков в зависимости от выбранного препарата может использоваться внутривенный или внутримышечный путь введения.

Литература

1. Воробьев, П.А. Подходы к разработке отраслевого стандарта «Проведение фармакоэкономических исследований, общие требования» / П.А.Воробьев, М.В.Авксентьева, С.А.Кобина // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 1999. – №4. – С.99.
2. Зубков, М.Н. Современные аспекты этиологической диагностики и антимикробной терапии внебольничных пневмоний / М.Н.Зубков // Фарматека. – 2005. – №19. – С.23–28.
3. File, T.M. Optimizing therapy for community-acquired pneumonia with the goal of rapid resolution of illness / T.M.File, J.S.Tan // Clin Infect Dis., 2005; 41: 1706–1708.
4. Hueston, W.J. Antibiotic choice and patient outcomes in community-acquired pneumonia / W.J.Hueston, M.A.Schiaffino // J Am Board Fam Pract., 1994; 7(2): 95–99.
5. Niederman, M.S. The cost of treating community-acquired pneumonia / M.S.Niederman, J.S.McCombs, A.N.Unger [et al.] // Clin Ther., 1998; 20: 820–837.
6. Fine, J.M. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia / J.M.Fine, T.E.Auble, D.M.Yealy // N Engl J Med., 1997; 336: 243–250.
7. Rothman, K.J., Introduction to stratified analysis. Modern Epidemiology. 2nd edition ed. – Washington: Lippincott-Raven Publishers, 1998: 253–281.

PHARMACOECONOMIC ASPECTS OF ANTIMICROBIAL THERAPY OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN HOSPITAL

A.N.Kalyada, A.G.Zakharenko

Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, settl. Lesnoy, Minsk District, Republic of Belarus

Pharmacoeconomic aspects on the use of antibiotics for the treatment of community-acquired pneumonia (CAP) in the hospital conditions were studied. In order to solve this problem, a retrospective study among patients with CAP admitted to the multidisciplinary hospital of Minsk Region within the period from January 1 to December 31, 2010 was carried out. The most commonly used antibacterial scheme was revealed and their full pharmacoeconomic evaluation was done. It was noted that a low frequency of the stepwise therapy was among the factors affecting the cost of antibacterial therapy (ABT) of community-acquired pneumonia among adult patients admitted to hospitals.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПРЕПОДАВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

М.К.Кевра

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Охарактеризовано современное состояние, освещены проблемные вопросы преподавания клинической фармакологии различным категориям студентов и специалистов в Республике Беларусь.

В настоящее время прогресс в медицине в значительной мере определяется уровнем развития клинической фармакологии – науки, изучающей действие лекарственных средств на организм человека с целью использования их для лечения, профилактики и диагностики различных заболеваний. Она является одной из базисных учебных дисциплин в подготовке врача, который не может эффективно и безопасно лечить пациентов без глубокого знания свойств лекарственных препаратов, особенностей их действия на организм здорового и больного человека.

Клиническая фармакология как наука является одной из самых древних в истории цивилизации, поскольку человек начал познавать и использовать целебные свойства предметов окружающей среды на заре своего существования. Как учебная дисциплина – это одна из самых молодых, еще не достигших своего векового юбилея, если в качестве точки отсчета использовать время выхода из печати первого издания фундаментального учебного пособия Луиса С. Гудмана и Альфреда Гилмана «Клиническая фармакология» (1940 г.).

В Республике Беларусь впервые преподавание клинической фармакологии было официально организовано в Белорусском государственном медицинском университете (ранее – Минский государственный медицинский институт) в 1983 г. На начальном этапе практические занятия по клинической фармакологии со студентами проводили преподаватели кафедр терапии, хирургии, стоматологии, педиатрии, акушерства и гинекологии на своих клинических базах. Лекционный курс читал к.м.н. М.К.Кевра, которому было поручено координировать работу клинических кафедр. Анализ проведенной работы за учебный год показал нерациональность избранного подхода, и в августе 1984 г. был организован самостоятельный Отдельный курс клинической фармакологии, который позже был преобразован в кафедру клинической фармакологии. В последующие годы преподавание клинической фармакологии для студентов лечебных, педиатрических и стоматоло-

гических факультетов было организовано на кафедрах общей и клинической фармакологии (Витебский и Гомельский медицинские университеты) и терапии (Гродненский медицинский университет).

Основной целью преподавания клинической фармакологии является углубление знаний студентов по клинико-фармакологической характеристике лекарственных средств и обучение их стратегии проведения рациональной дифференцированной фармакотерапии у конкретного пациента.

Задачами преподавания клинической фармакологии являются пополнение и углубление знаний, полученных студентами при изучении фундаментальной фармакологии, по вопросам фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов, их взаимодействий и побочных эффектов, для обучения их принципам:

- методологии выбора наиболее эффективных и безопасных лекарственных препаратов для индивидуальной терапии конкретного пациента;
- обоснования оптимальных режимов дозирования лекарственных препаратов;
- разработки научно обоснованных комбинаций лекарственных средств, которые могут быть применены в конкретных клинических ситуациях;
- прогнозирования и выявления на ранних этапах развития, коррекции и профилактики побочных эффектов лекарственных средств;
- проведения фармакоэкономического анализа лекарственной терапии с выдачей рекомендаций по совершенствованию рационального и безопасного лечения пациентов.

Коллектив кафедры клинической фармакологии БГМУ начинал преподавание «с чистого листа», поскольку учебно-методические материалы по проведению занятий отсутствовали. Были разработаны и утверждены типовые и учебные программы по клинической фармакологии для лечебных, педиатрических и стоматологических факультетов. Разработаны и изданы типографским способом учебно-методические пособия по проведению практических занятий по клинической фармаколо-

гии для преподавателей и для студентов. Разработано и многократно (7 выпусков) переиздано учебно-методическое пособие «Клинико-фармакологическая классификация лекарственных средств».

В настоящее время подготовлено и сдано в государственное издательство «Вышэйшая школа» национальное учебное пособие «Клиническая фармакология» для студентов лечебного и педиатрического факультетов.

В преподавании клинической фармакологии для студентов используется русскоязычный вариант пособия Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «Руководство по надлежащему назначению лекарственных средств», которое растиражировано в типографии медицинского университета.

Кафедра клинической фармакологии в достаточной мере оснащена современными техническими средствами обучения. Создана видеотека материалов по клинико-фармакологической характеристике и клиническому применению современных лекарственных средств. Организован и оснащен компьютерный класс, в котором проводится тестирование исходного и итогового уровня знаний студентов. Разработаны компьютерные обучающие программы по всем разделам клинической фармакологии.

Преподавание клинической фармакологии проводится по методике проблемно-ориентированного обучения, разработанной департаментом клинической фармакологии медицинского факультета Гронингенского университета (Нидерланды), на базе которого функционирует сотрудничающий Центр ВОЗ по фармакологии, обучению и стажировке. Методика рецензировалась коллективом международных экспертов и апробирована в высших медицинских школах США, Нидерландов, Германии, Великобритании, Индии, Индонезии, Австралии и России. Суть методики сконцентрирована не на заучивании характеристик отдельных лекарственных препаратов, а на обучении принципам рационального назначения их пациентам.

С целью усвоения и закрепления указанных принципов на кафедре разработаны ситуационные клинические задачи и учебные пособия по написанию истории болезни, а также по проведению анализа фармакотерапии на основе реальных медицинских карт стационарных и амбулаторных пациентов.

Анализ состояния преподавания клинической фармакологии в медицинских университетах Беларуси свидетельствует о том, что на изучение этой важнейшей для будущих врачей учебной дисциплины выделено крайне малое количество учебных часов.

Так, на лечебном, военно-медицинском факультетах и на факультете иностранных учащихся для изучения клинической фармакологии выделено всего 42 часа практических занятий и 6 лекционных часов. Итоговый контроль уровня знаний предусмотрено проводить в виде дифференцированного зачета.

Студентам педиатрического факультета выделено 49 часов для практических занятий по клинической фармакологии и 12 лекционных часов. В конце цикла предусмотрена сдача дифференцированного зачета.

На изучение клинической фармакологии для студентов стоматологического факультета отведено 32 часа (20 – практических занятий и 12 – лекционных).

Для сравнения: студентам фармацевтического факультета клиническая фармакология преподается в объеме 150 аудиторных часов. Контроль итогового уровня знаний предусмотрено проводить у будущих провизоров в виде экзамена.

В то же время, в высших медицинских школах ведущих зарубежных стран на изучение клинической фармакологии студентам выделяется в 10–12 раз больше учебных часов, чем в медицинских университетах Республики Беларусь.

Клиническая фармакология является одной из наиболее динамично развивающихся медицинских наук. В практическое здравоохранение ежегодно поступает огромное количество новых лекарственных средств, которых еще не было при обучении студентов в стенах медицинских университетов. Следует также учитывать, что наука не стоит на месте, и она постоянно пополняется новыми сведениями о лекарственных препаратах, которые уже давно применяются в медицинской практике. Для того, чтобы лечить эффективно и безопасно пациентов, врач должен постоянно повышать уровень своих знаний по лекарственным средствам на протяжении всей профессиональной деятельности.

К сожалению, последиplomная подготовка врача по клинической фармакологии оставляет желать лучшего. Так, не предусмотрено преподавание клинической фармакологии для врачей-интернов, которые вынуждены «вариться в собственном соку» и получать сведения по лекарственным препаратам из листков-вкладышей или же перенимать у своих коллег не всегда достаточно обоснованные алгоритмы проведения эффективной и безопасной терапии. Об этом неоднократно высказывались многие клиницисты, а «воз и ныне там...».

Из-за отсутствия достаточной подготовки по клинической фармакологии многие врачи не могут объективно оценить «агрессивный характер»

рекламы лекарственных препаратов, которую проводят некоторые производители лекарственных средств. Их целью является не обучение врачей принципам проведения рациональной фармакотерапии, а проведение промоции собственных препаратов. Таковы реалии сегодняшнего дня, и их надо воспринимать объективно!

Существующее в настоящее время централизованное двухнедельное повышение квалификации на базе Белорусской медицинской академии последипломного образования и на факультете повышения квалификации Витебского государственного медицинского университета не может решить проблемы непрерывного обучения практических врачей по клинической фармакологии.

Наука о лекарствах стала такой сложной, что лечащие врачи не могут самостоятельно усвоить постоянно увеличивающийся объем знаний по клинической фармакологии, несмотря на наличие учебников, фармакотерапевтических справочников, руководств и индивидуальных компьютерных программ. Им необходима помощь преподавателя. Помочь в решении этой проблемы призвана служба клинической фармакологии. В лечебных учреждениях необходимо организовать постоянно действующие семинары, на которых практические врачи будут изучать лекарственные средства под руководством врача-клинического фармаколога.

Основной задачей обучения в клинической ординатуре является подготовка высококвалифицированных специалистов, которые должны уметь проводить эффективную и рациональную фармакотерапию у конкретного пациента. Сделать это очень трудно, поскольку за последние годы количество учебного времени, выделенного клиническим ординаторам на изучение клинической фармакологии, уменьшено в два раза, и составляет 36 часов (в предыдущем учебном плане для этой цели выделялось 72 ч). В нашей стране зарегистрировано около 6000 лекарственных препаратов, следовательно, на изучение одного лекарства клиническим ординаторам выделяется менее трех минут!

Для клинических ординаторов, обучающихся в республиканских научно-практических центрах, клиническая фармакология не преподается вовсе.

Невероятно, но факт: учебными планами не предусмотрено преподавание клинической фармакологии для аспирантов клинических специальностей. Получается, что будущие преподаватели клинических кафедр или ученые-клиницисты не получают необходимой подготовки по клинической фармакологии.

В Республике Беларусь нет специальных циклов повышения квалификации для преподавателей клинической фармакологии. В конце 1990-х гг. двухнедельные курсы повышения квалификации для преподавателей по клинической фармакологии были организованы в Белорусском государственном медицинском университете. К сожалению, в последние годы, по независящим от сотрудников кафедры причинам, занятия на таких циклах не проводятся.

Подводя итог, следует заключить, что в Республике Беларусь организовано преподавание клинической фармакологии для студентов во всех медицинских университетах. Подготовлены необходимые педагогические кадры. Разработаны типовые и рабочие программы, созданы и изданы необходимые учебно-методические материалы, подготовлено и сдано в печать национальное пособие «Клиническая фармакология». Преподаватели клинической фармакологии мобилизуют все свои усилия, чтобы выпускники медицинских университетов обладали достаточной подготовкой в области лекарственной терапии, однако не все зависит от желаний профессорско-преподавательского коллектива.

В новых учебных планах медицинских университетов необходимо предусмотреть организацию непрерывного преподавания клинической фармакологии на 4, 5 и 6 курсах с увеличением количества учебных часов до не менее 120 (по 40 ч на каждом курсе).

Следует обязательно включить вопрос по клинической фармакологии в каждый билет выпускных экзаменов по терапии и педиатрии.

Назрела необходимость организовать преподавание клинической фармакологии для врачей-интернов и для аспирантов клинических специальностей, а также увеличить в учебных планах не менее чем в три раза количество учебных часов по указанной дисциплине для клинических ординаторов. Необходимо решить вопрос о повышении квалификации для преподавателей медицинских университетов и колледжей.

URGENT PROBLEMS ON TEACHING CLINICAL PHARMACOLOGY IN BELARUS

M.K.Kevra

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The current state of clinical pharmacology was defined and problematic issues of teaching clinical pharmacology to various categories of students and professionals in the Republic of Belarus were emphasized.

РАЗВИТИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ В БЕЛАРУСИ

М.К.Кевра

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Кратко охарактеризованы основные этапы развития клинической фармакологии в Республике Беларусь, освещены проблемные вопросы, описаны задачи, представлены некоторые результаты работы службы клинической фармакологии.

Клиническая фармакология – медицинская наука, изучающая действие лекарственных средств на организм человека с целью применения их для лечения, профилактики и диагностики заболеваний. Ее появление было обусловлено кардинальными изменениями, произошедшими в XX столетии в области создания и производства лекарственных средств. Благодаря успехам естественных наук, прежде всего, химии, физики, биологии, медицины, были глубоко изучены причины и механизмы развития многих заболеваний, и созданы принципиально новые высокоэффективные лекарственные средства, которые стали выпускаться на фармацевтических предприятиях в огромных количествах. Это резко увеличило потенциальный риск развития у пациентов нежелательных явлений, поскольку свойства новых лекарственных веществ изучались только в опытах на животных, а их действие на организм человека оставалось неисследованным. Экстраполировать на людей результаты экспериментов, проведенных на лабораторных животных, нередко бывает затруднительно, прежде всего, из-за существенных видовых различий в фармакокинетике и фармакодинамике лекарственных препаратов, а также сложности моделирования различных патологических процессов в экспериментальных условиях. Потребовалось создание новых подходов к изучению и оценке эффективности и безопасности лекарственных средств на людях.

Первая в мире научная лаборатория клинической фармакологии, в которой проводилось изучение эффективности и безопасности лекарственных средств на людях, была создана в начале 1930-х гг. в Германии. Вскоре по инициативе прогрессивных ученых-клиницистов подобные исследования начали проводить и в некоторых других странах. В 50-е гг. XX века на медицинских факультетах ряда зарубежных университетов было организовано преподавание клинической фармакологии для студентов.

Однако бурное развитие клинической фармакологии началось только после опубликования Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 1971 г. доклада, озаглавленного «Клиническая фар-

макология: задачи, организация обслуживания и подготовка кадров». В нем были сформулированы основные функции клинической фармакологии: учебная, научно-исследовательская и лечебная.

Клиническая фармакология первоначально получила признание как учебная медицинская дисциплина, которая в настоящее время включена в программы высших медицинских школ в большинстве стран мира. ВОЗ рекомендует обучение студентов принципам клинической фармакологии «начинать в доклинический период одновременно с преподаванием основ фармакологии и вести в течение всего периода клинической подготовки».

Становление клинической фармакологии в Республике Беларусь началось в 1973 г. с организации в Минском государственном медицинском институте (МГМИ) цикла лекций для клинических ординаторов. В 1976 г. был организован факультативный цикл лекций по клинической фармакологии также и для студентов лечебного и педиатрического факультетов.

В 1982 г. Главным управлением учебных заведений Министерства здравоохранения СССР был утвержден новый типовой учебный план для медицинских институтов, в котором было предусмотрено преподавание клинической фармакологии в качестве обязательной учебной дисциплины. В сентябре 1983 г. преподавание клинической фармакологии было организовано в МГМИ для студентов лечебного и педиатрического факультетов. Первоначально ректоратом института было принято решение о проведении практических занятий по клинической фармакологии специально выделенными преподавателями клинических кафедр (терапии, хирургии, педиатрии, акушерства и гинекологии) на своих учебных базах. Лекционный курс для студентов читал ассистент кафедры фармакологии, кандидат медицинских наук М.К.Кевра, имевший большой опыт лечебной работы, которому было поручено координировать работу преподавателей клинических кафедр. Анализ проведенной работы за год показал нерациональность такого подхода, и поэтому в 1984 г. в МГМИ был создан Отдельный курс клинической фармакологии, который разместили на базе 4-й городской клинической

больницы г. Минска. В этом же году клиническую фармакологию начали преподавать и для студентов стоматологического факультета. В последующие годы преподавание клинической фармакологии было организовано также в Витебском, Гродненском, а позже и в Гомельском медицинских институтах. В 1993 г., в связи с увеличением численного состава студентов, Отдельный курс клинической фармакологии МГМИ был преобразован в кафедру клинической фармакологии.

В настоящее время в нашей стране функционирует только одна отдельная кафедра клинической фармакологии – в Белорусском государственном медицинском университете. В других медицинских университетах клиническая фармакология преподается для студентов на кафедрах общей фармакологии и клинической фармакологии (Витебск, Гомель) или терапии (Гродно). Для преподавания клинической фармакологии практическим врачам создана кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии в Белорусской медицинской академии последипломного образования.

Важнейшей задачей клинической фармакологии является изучение действия лекарственных средств на организм человека. Следует отметить, что изучением эффективности и безопасности применения лекарственных препаратов у пациентов при различных заболеваниях издавна занимаются врачи разных специальностей. Что же нового внесла клиническая фармакология в эту деятельность? Именно благодаря созданию и развитию клинической фармакологии, изучение эффективности и безопасности лекарственных препаратов на людях было поставлено на научную основу. Усилиями многих специалистов, и, прежде всего, клинических фармакологов, были разработаны международные стандарты проведения клинических испытаний, так называемые правила GCP (Good Clinical Practice – Надлежащая клиническая практика). Эти международные стандарты были введены в клиническую практику учреждений здравоохранения нашей страны приказом Министра здравоохранения Республики Беларусь, а проведение клинических испытаний стало неотъемлемой частью государственной системы контроля качества лекарственных средств.

Во многих лечебно-профилактических организациях (ЛПО) Республики Беларусь проводятся клинические испытания эффективности и безопасности новых лекарственных средств, разработанных отечественными учеными, предназначенных для лечения многих заболеваний. Это антимикробные, противовирусные, противогрибковые, противоопухолевые, антиконвульсивные, противовоспалительные и иммунотропные, антигипертензивные и антиишемические, проти-

воаритмические, кровоостанавливающие, антицитокинные, антигистаминные, кровезамещающие и гепатотропные средства, антибиотики и антисептики, средства для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, адаптогены, эубиотики и др. Кроме того, в рамках международных многоцентровых клинических испытаний отечественные ученые принимают активное участие в проведении клинической апробации лекарственных препаратов, создаваемых зарубежными фармацевтическими компаниями.

За прошедшие годы клиническими фармакологами нашей страны опубликовано более 3000 научных работ, защищены одна докторская (М.К.Кевра), 16 кандидатских диссертаций и 1 магистерская диссертация.

Белорусскими фармацевтическими предприятиями в рамках программы импортозамещения разрабатывается и производится большое количество генерических лекарственных препаратов. Идентичность их эффективности и безопасности в сравнении с оригинальными зарубежными лекарственными средствами можно установить путем биоэквивалентных исследований на здоровых добровольцах, которые проводятся клиническими фармакологами на базе ЛПО г. Минска и областных центров.

Важнейшей задачей клинической фармакологии является изучение безопасности лекарственных средств. Так, на протяжении многих лет сотрудники кафедр фармакологии и клинической фармакологии БГМУ занимаются изучением побочных действий лекарственных средств. Ими впервые в мире было установлено участие ключевого провоспалительного цитокина – альфа-фактора некроза опухолей (ФНО) – в развитии лекарственных поражений желудочно-кишечного тракта у пациентов, вынужденных длительно применять нестероидные противовоспалительные препараты. На основании проведенных экспериментально-клинических исследований был разработан метод профилактики развития лекарственной гастропатии у пациентов с использованием модуляторов ФНО, который с успехом применяется не только в ЛПО нашей страны, но и за рубежом. Создан новый лекарственный препарат диклопентил, обладающий противовоспалительным, анальгетическим и антипиретическим эффектами, который широко применяется в медицинской практике Беларуси и других стран СНГ.

Для оказания лечебно-консультативной помощи пациентам с клиническими проявлениями побочных эффектов лекарственных средств по инициативе кафедры клинической фармакологии БГМУ на базе 4-й городской клинической больницы в 1988 г. был создан Минский городской консультативный центр лекарственной патологии, в котором ведут прием сотрудники кафедры.

Помимо выполнения учебной и научно-исследовательской функции, клиническая фармакология является также и врачебной специальностью. В настоящее время проведение эффективной и безопасной фармакотерапии невозможно без глубоких знаний клинико-фармакологической характеристики лекарственных препаратов. Мы живем в такое время, когда арсенал новых лекарственных средств непрерывно растет как по вертикали (появляются новые группы лекарственных средств), так и по горизонтали (увеличивается число лекарственных препаратов в каждой группе). Кроме того, постоянно углубляются наши знания по фармакокинетике и фармакодинамике, лекарственным взаимодействиям и побочным эффектам «старых» лекарственных средств, которые широко применяются в клинической практике. Наука о лекарствах стала столь обширной и сложной, что практические врачи не в состоянии самостоятельно овладеть ее ресурсами. Врач должен постоянно изучать лекарственные средства на протяжении всего срока своей профессиональной деятельности, поскольку ситуация в области лекарственной терапии непрерывно изменяется по мере выявления новых факторов, влияющих на ее безопасность, эффективность и экономическую оценку.

Улучшить положение дел с перманентным повышением знаний врачей по вопросам проведения эффективной лекарственной терапии призвана клинико-фармакологическая служба, создание которой в нашей стране определено приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 17.11.2008 г. №1049 «О создании службы клинической фармакологии».

Следует отметить, что создание такой службы представляло собой весьма непростую задачу, поскольку введение новой специальности «врач-клинический фармаколог», мягко говоря, не вызывало положительных эмоций, прежде всего, у практических врачей, которые на протяжении всей длительной истории медицины единолично проводили лечение пациентов. Вначале они полагали, что введение должности врача-клинического фармаколога в лечебных учреждениях если не лишит, то резко ограничит их полномочия в проведении индивидуальной фармакотерапии. Поэтому первым шагом в организации клинико-фармакологической службы явилась разработка функциональных обязанностей врача-клинического фармаколога, который не призван посягать на право лечащих врачей самостоятельно проводить лекарственную терапию пациентам, а является их консультантом в процессе лечения. В настоящее время в обязанности врача-клинического фармаколога входят консультации врачей и пациентов

по вопросам рационализации проводимой фармакотерапии с учетом тяжести течения заболевания, функционального состояния основных органов и систем жизнеобеспечения, генетических и возрастных особенностей организма, а также результатов лекарственного фармакокинетического мониторинга. Он обязан осуществлять периодические обходы лечебных отделений больницы с целью контроля за обоснованностью, эффективностью, безопасностью и экономичностью проводимой фармакотерапии, соблюдением врачами протоколов (стандартов) лечения.

Врач-клинический фармаколог участвует в курации пациентов, у которых диагностированы неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств или выявлена резистентность к проводимой лекарственной терапии.

Внедрение новых лечебно-диагностических технологий в медицинскую практику не только существенно улучшило результаты лечения пациентов, но и значительно увеличило финансовые затраты на оказание медицинской помощи, особенно на лекарственное обеспечение. Существующее ныне несоответствие между имеющимися финансовыми ресурсами здравоохранения и расходами на приобретение современных дорогостоящих лекарственных средств стимулировало поиск путей уменьшения существующего дисбаланса. Мировой опыт свидетельствует, что можно существенно снизить расходы на лекарственное обеспечение путем проведения рациональной фармакотерапии. Обязанностью врача-клинического фармаколога является осуществление клинико-фармакологической экспертной оценки качества проводимой фармакотерапии в учреждениях здравоохранения, организация и проведение фармакоэкономического анализа с целью выдачи рекомендаций администрации по рационализации расходов на приобретение лекарственных средств.

Врач-клинический фармаколог способствует совершенствованию проведения фармакотерапии в учреждениях здравоохранения также и путем участия в разработке лекарственных формуляров и составлении формулярных списков (перечней) лекарственных средств, а также стандартных протоколов лечения заболеваний.

Введение должности врача-клинического фармаколога в учреждениях здравоохранения способствует, в том числе, решению проблемы безопасности лекарственных средств. На него возлагается обязанность организации и контроля за выявлением и регистрацией неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств у пациентов, а также проведение их коррекции и разработке мер профилактики.

Работа по постоянному совершенствованию знаний врачей в области лекарственной терапии – одна из важнейших задач органов здравоохранения.

Объем информации по клинической фармакологии непрерывно возрастает, и практические врачи, несмотря на доступ к электронным базам данных по лекарственной терапии, не могут самостоятельно ее усвоить. Необходимо организовать permanently действующую систему повышения квалификации врачей в области лекарственной терапии непосредственно на рабочих местах в учреждениях здравоохранения. Эта задача посильна врачам-клиническим фармакологам.

Одной из важнейших обязанностей врача-клинического фармаколога является его участие в проведении и/или осуществлении контроля за соблюдением правил Надлежащей клинической практики при проведении клинических испытаний лекарственных средств в учреждениях здравоохранения.

В настоящее время можно констатировать, что служба клинической фармакологии в Республике Беларусь в основном создана. Важнейшей проблемой является обеспечение ее необходимыми врачебными кадрами. Во многих учреждениях здравоохранения должности врачей-клинических фармакологов заняты на 0,25–0,5 ставки врачами-совместителями, нередко не имеющими подготовки по клинической фармакологии. Для врачей учреждений здравоохранения не создана мотивация для прохождения специализации по клинической фармакологии, поскольку действующим законодательством не предусмотрено достойное материальное поощрение их нелегкого, но крайне необходимого труда.

Несмотря на четкое определение функциональных обязанностей врача-клинического фармаколога, многие лечащие врачи продолжают усматривать в нем конкурента, а также, в определенной мере, и

контролера своей деятельности. На протяжении сотен лет лечение пациентов определяли больше как искусство, а с появлением врача-клинического фармаколога оно становится, прежде всего, наукой, основанной на доказательствах. Клиническому фармакологу нелегко работать с лечащими врачами и из-за отсутствия административных полномочий в организации проведения рациональной фармакотерапии. Будет ли лечащий врач, а тем более заведующий отделением, стремиться выполнять рекомендации консультанта-клинического фармаколога – это еще очень большой вопрос. Для того, чтобы врач-клинический фармаколог мог успешно работать и достичь значимых результатов в своей деятельности, он должен обладать административными полномочиями в области фармакотерапии.

Таким образом, за прошедший период времени клиническая фармакология в Республике Беларусь не только состоялась как учебная и научная дисциплина, но и врачебная специальность. В настоящее время клинические фармакологи востребованы не только в учебных и научно-исследовательских учреждениях, но и в клиниках, органах лекарственного контроля, органах управления, фармацевтических предприятиях и страховых компаниях.

DEVELOPMENT OF CLINICAL PHARMACOLOGY IN BELARUS

M.K.Kevra

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Main stages in the development of clinical pharmacology in the Republic of Belarus were briefly defined. Problematic issues were highlighted and objectives were described. Some results of the work of clinical pharmacology services were presented.

ОЦЕНКА ЦЕЛЕВОЙ ПОПУЛЯЦИИ ПАЦИЕНТОВ – МЕДИЦИНСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ В СИСТЕМЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

¹ И.Н.Кожанова, ¹ И.С.Романова, ¹ Л.Н.Гавриленко, ² М.М.Сачек

¹ Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

² Республиканский научно-практический центр медицинских технологий,
информатизации, управления и экономики здравоохранения,
г. Минск, Республика Беларусь

Оценка медицинских технологий является одним из этапов управленческих решений в области снабжения лекарственными средствами. Одним из элементов системы может быть определение потребности в определенных лекарственных средствах. Целевая популяция отражает реальное количество пациентов с определенной нозологией, которые нуждаются в определенной медицинской технологии. Определение целевой популяции пациентов может быть полезным для организаторов здравоохранения, главных специалистов Министерства здравоохранения, руководителей фармацевтических компаний, клинических фармакологов. В статье представлен пример оценки целевой популяции пациентов с фибрилляцией предсердий, которые нуждаются в назначении новых пероральных антикоагулянтов.

Одним из этапов принятия управленческого решения в области лекарственного обеспечения является формализованная оценка медицинских технологий, представляющая собой инструмент управления информацией. Один из элементов системы – определение потребности населения в определенных лекарственных средствах (ЛС) с дальнейшей оценкой потенциальной платежеспособности потребителя.

Определение целевой популяции пациентов выполняется с целью отражения реального количества пациентов с определенной нозологией и нуждающихся в использовании конкретной медицинской технологии.

Научный прогресс, стремление и декларация инновационного пути развития приводят к появлению все новых ЛС, позволяющих улучшить здоровье населения. Являясь безусловным благом, включение новых ЛС в схемы фармакотерапии требует дополнительных финансовых ресурсов. При этом особенность использования лекарственных средств заключается в том, что их внедрение/невнедрение связано, помимо организационных и социальных вопросов, с вопросами этическими. Доступность для населения даже ЛС с доказанной эффективностью определяется уровнем развития здравоохранения и экономическими возможностями государства.

Учитывая обилие известных ЛС, активность производителей, ограниченные финансовые ресурсы и высокие ожидания населения, проблема рационального выбора из имеющихся возможнос-

тей становится насущной задачей для участников разработки политики здравоохранения (медицинские работники, руководители здравоохранения, производители лекарственных средств и медицинского оборудования, правительство, организации и общества больных).

Основным источником инноваций для системы здравоохранения Беларуси (лекарственные препараты, медицинское оборудование) являются развитые страны Запада, предлагающие новые технологии по западным же расценкам. Доступность глобального рынка побуждает и население, и лиц, принимающих управленческие решения, ориентироваться именно на опыт западных стран и их уровень оказания медицинской помощи, не учитывая при этом базовых различий в общей организации системы оказания медицинской помощи, финансирования, идеологии здравоохранения между развивающимися и развитыми странами.

Одним из этапов принятия управленческого решения в области лекарственного обеспечения является формализованная оценка медицинских технологий (ОМТ), представляющая собой инструмент управления информацией. Одним из элементов системы ОМТ в отношении фармакотерапии является определение потребности населения в конкретных ЛС с дальнейшей оценкой потенциальной платежеспособности потребителя (бюджет страны, организация здравоохранения, страховая организация, собственно пациент и т.д.).

Цель настоящей публикации – представление разработанного подхода по оценке популяции па-

циентов, подлежащих проведению определенного вида фармакотерапии, с использованием эпидемиологических данных и результатов клинических испытаний лекарственных средств.

Определение целевой популяции пациентов выполняется с целью отражения реального количества пациентов с определенной нозологией и нуждающихся в использовании конкретной медицинской технологии.

Определение целевой популяции пациентов может быть использовано при:

- формировании Клинических протоколов диагностики и лечения;
- внесении дополнений (изменений) в Клинические протоколы диагностики и лечения, Перечень основных ЛС, Республиканский формуляр;
- сравнении альтернативных методов диагностики и лечения;
- проведении сравнительных фармакоэкономических исследований;
- формировании электронных баз данных медико-экономических моделей по динамической оценке и мониторингованию стоимости внедрения и реализации Клинических протоколов;
- адаптации Клинических протоколов под принятые схемы лечения конкретной ЛПО;
- формировании системы тарифов на основании рассчитанной стоимости внедрения (реализации) Клинического протокола.

На основании формы 1 государственной отчетности Министерства здравоохранения Республики Беларусь «О числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания» и других статистических форм отчетности, содержащих информацию по интересующей нозологии, устанавливается общее число пациентов с интересующей нозологией на момент проведения исследования (в случае отсутствия других временных рамок). Из рассчитанного общего числа пациентов выделяется группа нуждающихся в применении определенной медицинской технологии в соответствии с течением, стадией, формой (и т.д.) интересующей нозологии. Основанием для сужения группы пациентов является инструкция по применению медицинской технологии (лекарственного средства, интервенционного метода и т.д.). В случае отсутствия национальных статистических и эпидемиологических данных о точном числе пациентов соответствующей группы допустимо использовать международные эпидемиологические данные.

Далее проводится анализ чувствительности. Анализ чувствительности необходим при определении диапазона значений общей популяции в слу-

чае наличия неопределенности данных (т.е. значения различаются в течение выбранного временного промежутка или в случае получения информации из нескольких источников), а также при использовании статистических методов в случае переноса данных, полученных при анализе выборки, на генеральную совокупность пациентов. Определяется, как правило, диапазон значений, в пределах которого возможно колебание рассчитанных величин.

На следующем этапе учитываются противопоказания к назначению интересующей медицинской технологии в рассчитанной популяции пациентов, подлежащих ее использованию. Для выделения группы пациентов, у которых невозможно применить интересующую медицинскую технологию (непереносимость, высокий риск осложнений, отсутствие технической возможности использования и т.д.), используются численные значения, полученные при анализе результатов клинических исследований (данные о включении/исключении пациентов из исследования, причины отмены лекарственного препарата или метода лечения, частота развития неблагоприятных исходов применения медицинской технологии и т.д.).

Далее представлен пример оценки целевой популяции пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий и нуждающихся в назначении новых пероральных антикоагулянтов (на примере дабигатрана этексилата):

1. Определение числа пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий (ФП).

По данным европейской статистики, ФП встречается у 0,8–2% (в среднем – 1,4%) населения [1–4]. Полученная расчетная величина (1,4%) взята в качестве минимального показателя распространенности ФП в популяции Республики Беларусь. Максимальные показатели распространенности ФП определены в Испании – 4,8% [5, 6]. Показатель 4,8% определен как максимальный показатель распространенности ФП в популяции Республики Беларусь.

При оценке общей популяции пациентов с ФП в Республике Беларусь включена возрастная группа людей с 40-летнего возраста (на основании результатов Фремингемского исследования, где было установлено, что риск развития ФП, начиная с 40-летнего возраста, составляет 1:4 независимо от возраста и 1:6 независимо от наличия сердечной недостаточности или инфаркта миокарда в анамнезе). В 2012 г. в Республике Беларусь проживало 4625217 человек старше 40 лет. При расчетах общего количества пациентов с ФП учитывали преобладание заболевания у лиц старше 65 лет – 83% [7].

Следовательно, распространенность ФП в Республике Беларусь могла составить (с учетом европейских данных) 22242 чел. (при минимальном показателе 1,4%):

распространенность в популяции старше 65 лет:
 $1299596 \times 1,2\% : 100\% = 15595$ чел.;

распространенность в популяции младше 65 лет:
 $3323621 \times 0,2\% : 100\% = 6647$ чел.

С учетом максимального показателя (4,8%) распространенность ФП могла составить 80596 человек:

распространенность в популяции старше 65 лет:
 $1299596 \times 3,9\% : 100\% = 50684$ чел.;

распространенность в популяции младше 65 лет:
 $3323621 \times 0,9\% : 100\% = 29912$ чел.

Установлено, что пароксизмальная форма ФП сохраняется в течение нескольких десятилетий только у части пациентов (2–3%, в среднем 2,5%), у которых отсутствуют факторы, способствующие прогрессированию заболевания [8].

2,5% от 22242 = 556; 22242 – 556 = 21686;

2,5% от 80596 = 2014; 80596 – 2014 = 78582.

Следовательно, общее количество пациентов с перманентной формой ФП составит от 21686 чел. при минимальном показателе распространенности 1,4% до 78582 чел. при максимальном показателе распространенности 4,8%.

2. Определение числа пациентов, нуждающихся в назначении антикоагулянтной терапии.

Учитывая факторы риска по шкале CHADS₂VASc, при наличии одного большого фактора риска или двух и менее клинически значимых умеренных факторов (≥ 2 балла) предпочтение отдают оральным антикоагулянтам. По результатам эпидемиологического исследования доля пациентов с наличием по шкале CHADS₂ более 2 баллов составляет 50–60% (в среднем – 55%) [9].

Рассчитываем долю пациентов, нуждающихся в назначении антикоагулянтов:

$21686 \times 55\% : 100\% = 11927$ чел. при минимальном показателе распространенности 1,4%;

$78582 \times 55\% : 100\% = 43220$ чел. при максимальном показателе распространенности 4,8%.

Следовательно, общее количество пациентов с перманентной формой ФП и нуждающихся в назначении антикоагулянтов составит 11927 чел. при распространенности ФП 1,4% и 43220 – при распространенности ФП 4,8%.

Установлено, что варфарин назначается только половине пациентов, нуждающихся в антикоагулянтной терапии [10]. При лечении варфарином МНО находится в пределах целевых значений 2,0–3,0 у 56% пациентов, ниже 2,0 – у 14% пациентов,

выше 3,0 – у 30% больных; такое распределение соответствует данным, полученным в ходе крупных международных исследований, и примерно соответствует данным российских авторов [11, 12].

Приверженность к приему варфарина составляет 80% [13].

Расчет: $11927 : 2 = 5963$ чел. принимают варфарин, с учетом приверженности – 4770 (80% пациентов привержены к терапии).

$5963 \times 80\% : 100\% = 4770$ чел. привержены к варфарину, следовательно:

$5963 - 4770 = 1193$ – не привержены к лечению варфарином

$4770 \times 56\% : 100\% = 2671$ чел. имеет показатель МНО в пределах терапевтического уровня, следовательно:

$4770 - 2671 =$ у 2099 чел. показатель МНО не находится в терапевтическом окне.

Из этого количества человек исключаем 30% (показатель МНО выше 3)

$2099 \times 30\% : 100\% = 629$,

тогда $2099 - 629 =$ у 1470 показатель МНО не достигает целевых значений.

Итого: 5963 (врачи не назначают варфарин) + 1193 (не привержены к лечению) + 1470 (показатель МНО не достигает целевых значений) = 8626.

Следовательно, 8626 чел. могут нуждаться в назначении новых антикоагулянтов при распространенности ФП 1,4%.

Расчет: $43220 : 2 = 21610$ чел. принимают варфарин, с учетом приверженности – 17288 (80% пациентов привержены к терапии).

$21610 \times 80\% : 100\% = 17288$ чел. привержены к варфарину, следовательно:

$21610 - 17288 = 4322$ – не привержены к лечению варфарином.

$17288 \times 56\% : 100\% = 9681$ чел. имеет показатель МНО в пределах терапевтического уровня, следовательно:

$17288 - 9681 =$ у 7607 чел. показатель МНО не находится в терапевтическом окне.

Из этого количества человек исключаем 30% (показатель МНО выше 3):

$7607 \times 30\% : 100\% = 2282$;

тогда $7607 - 2282 =$ у 5325 показатель МНО не достигает целевых значений.

Итого: 21610 (врачи не назначают варфарин) + 4322 (не привержены к лечению) + 5325 (показатель МНО не достигает целевых значений) = 31257.

Следовательно, 31257 чел. могут нуждаться в назначении новых антикоагулянтов при распространенности ФП 4,8%.

3. Определение числа пациентов, которым противопоказано назначение антикоагулянтов.

Основными противопоказаниями к назначению дабигатрана этексилата являются:

- повышенная чувствительность к основному действующему веществу или к какому-либо из вспомогательных веществ;
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин);
- продолжающееся клинически значимое кровотечение;
- состояния с высоким риском большого кровотечения: имеющаяся или недавняя гастроинтестинальная язва, злокачественные новообразования с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение спинного или головного мозга, недавняя операция на головном мозге, позвоночнике, офтальмологическая операция, недавнее внутримозговое кровоизлияние, диагностированный или подозреваемый варикоз вен пищевода, артериовенозная мальформация, аневризмы сосудов или серьезные интраспинальные или интрацеребральные сосудистые нарушения;
- одновременный прием с каким-нибудь антикоагулянтом, например НМГ, НФГ, фондапаринукс, пероральными антикоагулянтами, за исключением случаев перехода к/от терапии дабигатран этексилат, или в случае применения НФГ в дозах, необходимых для поддержания функционирования центрального венозного или артериально-го катетера;
- печеночная недостаточность или заболевания печени, которые могут оказать влияние на выживаемость;
- сопутствующее системное лечение кетоконазолом, циклоспорином, итраконазолом, такролимусом, дронедавроном.

В группе пациентов с ФП в соответствии с полом и возрастом были установлены сопутствующие заболевания (0,3%), при которых назначение антикоагулянтов противопоказано, а также определены факторы риска развития инсультов [14].

Доля пациентов с хотя бы одним противопоказанием к назначению антикоагулянтов среди мужчин составила 5% в возрасте от 45 до 64 лет и 14% – в возрасте старше 75 лет. Среди женщин противопоказания к назначению антикоагулянтов были отмечены у 7% пациенток в возрасте от 45 до 64 лет и 16% – старше 75 лет. В среднем у пациентов с ФП и одним или несколькими факторами риска развития инсульта распространенность сопутствующих заболеваний, при которых назначение антикоагулянтов противопоказано, составляет 13,8% [14]. Из общего числа пациентов (8626 чел. при распространенности ФП 1,4% и 31257 чел. при распространенности ФП 4,8%), нуждающихся

ся в назначении новых антикоагулянтов, исключаем долю пациентов, имеющих противопоказания к ЛС:

Из 8626 человек исключаем 1190, получаем 7436:

$$8626 \times 13,8\% : 100\% = 1190$$

$$8626 - 1190 = 7436.$$

Из 31257 человек исключаем 4313, получаем 26944:

$$31257 \times 13,8\% : 100\% = 4313$$

$$31257 - 4313 = 26944.$$

Итоговое количество пациентов с ФП, нуждающихся в назначении новых антикоагулянтов, составит от 7436 до 26944 (с учетом диапазона распространенности).

Определение целевой популяции пациентов может быть полезно для организаторов здравоохранения, главных специалистов Министерства здравоохранения, менеджеров фармацевтических компаний, специалистов фарминдустрии, клинических фармакологов.

Литература

1. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society // J Am Coll Cardiol., 2014; 64(21):2246–2280.
2. Miyasaka Y., Barnes M.E, Gersh B.J. [et al.] Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on projections for future prevalence // Circulation, 2006, 114–125.
3. Heeringa J.I., van der Kuip D.A., Hofman A., Kors J.A. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study // Eur Heart J., 2006, Apr; 27(8):949–953.
4. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation // European Heart Journal (2012) 33, 2719–2747.
5. Jose Maria Garcia-Acunaa, Jose Ramon Gonzalez-Juanateya, Eduardo Alegria Ezquerrab, Isidoro Gonzalez Maquedac, Jose Luis Listerid. Permanent Atrial Fibrillation in Heart Disease in Spain. The CARDIOTENS Study 1999 // Rev Esp Cardiol., 2002; 55(09): 943–952.
6. Luis Cea-Calvoa, Josep Redonb, Jose V. Lozano, Cristina Fernandez-Perez Prevalence of Atrial Fibrillation in the Spanish Population Aged 60 Years or More. The PREV-ICTUS Study // Rev Esp Cardiol., 2007; 60(06): 616–624.
7. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК, ВНОА, 2011 г. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2011; Приложение к №4, стр.3–79.
8. Arshad Jahangir, MD; Victor Lee, MBBS; Paul A. Friedman, MD; Jane M. Trusty, RN; David O. Hodge,

- MS. Long-Term Progression and Outcomes With Aging in Patients With Lone Atrial Fibrillation A 30-Year Follow-Up Study // *Circulation*, 2007; 115: 3050–3056.
9. Gage B.F., van Walraven C., Peace L. [et al.]. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: Stroke risk stratification in patients taking aspirin // *Circulation*, 2004; 110: 2287–2292.
10. Go A., Hylek E.M., Borowsky L.H., Phillips K.A., Selby J.V., Singer D.E. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation // *Ann Intern Med*, 1999; 131: 927–934.
11. Roskell N.S., Lip G.Y., Noack H., Clemens A., Plumb J.M. Treatments for stroke prevention in atrial fibrillation: a network meta-analysis and indirect comparisons versus dabigatran etexilate // *Thromb Haemost.*, 2010 Dec; 104(6): 1106–1115.
12. Гиляров, М.Ю. Дабигатран: как выбрать оптимальную дозу в реальной клинической практике? // *Вестник аритмологии*, 2012, 69: 77–80.
13. S.Stewart, C.L.Hartb, D.J.Holeb, J.J.V.McMurraya. Cardiovascular medicine Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study // *Heart*, 2001; 86: 516–521.
14. Kevin Carroll, Azeem Majeed. Comorbidity associated with atrial fibrillation: a general practice-based study // *British Journal of General Practice*, November 2001, 51: 884–889.

EVALUATION OF TARGET PATIENT POPULATION AS A MEDICAL TECHNOLOGY IN HEALTH CARE OF THE REPUBLIC OF BELARUS

¹**I.N.Kozhanova,** ¹**I.S.Romanova,**

¹**L.N.Gavrilenko,** ²**M.M.Sachek**

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

² Republican Scientific and Practical Center of Medical Technologies, Informatization, Administration and Management of Health, Minsk, Republic of Belarus

Health Technology Assessment is one of the stages of the administrative decision-making in the field of drug supply. Defining the needs in certain medicines is one of the elements of the system. The target population reflects the actual number of patients with a particular nosology who require using a specific medical technology. Defining the target patient population can be useful for policy-makers, chief specialists of the Ministry of Health, managers of pharmaceutical companies, and clinical pharmacologists. An example of estimating the target population of patients with atrial fibrillation who require prescribing the new oral anticoagulants has been presented.

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СИСТЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ НА ОСНОВЕ ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

¹ И.Н.Кожанова, ¹ И.С.Романова, ¹ Л.Н.Гавриленко, ² М.М.Сачек

¹ Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

² Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения, г. Минск, Республика Беларусь

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных заболеваний человека и представляет собой значительную социальную, эпидемиологическую, медицинскую и экономическую проблему. Проведен опрос пациентов, страдающих астмой, и врачей различных специальностей, участвующих в профилактике, диагностике и лечении астмы. В исследование включены 663 анкеты и 450 медицинских протоколов выкопировки данных из медицинской документации пациентов с БА различной степени тяжести. Анализ электронных баз данных позволил отметить следующие тенденции. Врачи не в полном объеме назначают рекомендованные препараты в качестве основного лечения для облегчения обострений и в чрезвычайных ситуациях. Пациенты не принимают активного участия в образовательных программах. Отмечены низкая доля назначений ингаляционных глюкокортикостероидов и высокая доля антигистаминных препаратов. Полученные данные могут быть использованы в качестве исходной информации для мониторинга и анализа качества лекарственной терапии и ведения пациентов с БА в Республике Беларусь.

Бронхиальная астма (БА) относится к числу наиболее распространенных заболеваний человека и представляет собой значительную социальную, эпидемиологическую, медицинскую и экономическую проблему. Около 300 миллионов человек в мире страдают этим заболеванием, и их число увеличивается в 1,5 раза каждое десятилетие. Распространенность астмы особенно высока в развитых странах. По результатам крупных международных исследований (Asthma in America, Asthma Insights and Reality in Europe, Asthma Insights and Reality in Asia-Pacific) в странах Северной Америки БА болеет каждый десятый человек, что составляет более 35,5 миллионов больных. В Западной Европе астмой болеют почти 30 млн чел., причем за десять лет (с 1996 по 2006 гг.) число больных этим заболеванием удвоилось [1, 2]. По оценкам одного из исследований, в Великобритании симптомы астмы, требующие постоянной фармакотерапии, отмечают примерно 3,4 млн чел., в том числе 1 из 7 детей в возрасте до 15 лет (1,5 млн) и 1 из 25 взрослых (1,9 млн чел.). Распространенность астмы в развивающихся странах растет по мере урбанизации и повышения уровня жизни.

В Республике Беларусь в последние десятилетия исследователи также отмечают рост зарегистрированной заболеваемости БА. Общая заболеваемость за 1991–2000 гг. увеличилась в 1,5 раза

с 318,8 на 100 тыс. чел. до 495,8 на 100 тыс. Данные статистики за 2005–2010 гг. отражают рост общей заболеваемости у взрослого населения в 1,2 раза (с 44593 до 53999 пациентов в целом по республике).

Таким образом, в соответствии с официальной статистикой БА страдают около 0,57% населения (на 2010 год). Эта цифра значительно отличается от значений, полученных в эпидемиологических исследованиях в мире, что говорит о возможности недостаточной диагностики и учета заболевания.

В 2012 г. в Республике Беларусь общая заболеваемость БА составила 79854 чел., или 843,7 на 100 тыс. Первичная заболеваемость – 5329 чел., или 56,3 на 100 тыс. Отмечается рост заболеваемости по сравнению с 2011 г.: общая заболеваемость БА в 2011 г. составила 75545 чел., или 797,5 на 100 тыс., первичная заболеваемость – 4988 чел., или 52,6 на 100 тыс.

Рост распространенности заболевания влечет за собой увеличение экономического бремени. По утверждению ВОЗ, общие затраты, связанные с БА, превышают суммарные расходы на ВИЧ/СПИД и туберкулез. В развитых странах затраты на лечение одного больного составляют от 300 до 1300 долл. в год. В 1994 г. прямые и непрямые расходы на БА составили около 12 млрд долл. Непрямые расходы включают, помимо материальных

потерь самого больного, расходы семьи, особенно если болен ребенок. В Великобритании 69% родителей или опекунов больных детей сообщали о необходимости пропускать работу из-за заболевания ребенка, а 13% сообщили о потере работы.

Последние десятилетия XX века принесли значительные успехи в лечении БА. Во многом этому способствовало создание в 1989 г. Глобальной стратегии по лечению и профилактике бронхиальной астмы (Global Initiative for Asthma – GINA), объединяющей рекомендации ведущих мировых организаций (the National Heart, Lung and Blood Institute, the National Institutes for Health и др.), специалистов и ВОЗ. Документ создан на основе принципов доказательной медицины, регулярно пересматривается и способствует распространению лучшей клинической практики лечения и профилактики заболевания в разных регионах мира. Основой ведения БА, согласно документу, являются объективная оценка симптомов, взаимодействие врача и больного, контроль окружающей среды и фармакотерапия.

В Республике Беларусь в настоящее время диагностика, лечение и профилактика БА регламентируются Клиническими протоколами диагностики и лечения астмы (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.07.2012 г. №768), лечение осуществляется бесплатно и соответствует самому современному уровню оказания медицинской помощи [3].

Высокий уровень заболеваемости БА и декларируемые как в международных, так и в отечественных источниках информации значительные затраты на ее диагностику, профилактику и фармакотерапию свидетельствуют о необходимости анализа существующих подходов к лечению заболевания и разработки средств постоянного мониторинга лечения/затрат/эффективности заболевания.

С этой целью было проведено анкетирование пациентов с БА и врачей разных специальностей, принимающих участие в профилактике, диагностике и лечении БА. Создана электронная база данных, включающая информацию из 663 анкет, разработанных для заполнения врачами, и 450 протоколов выкопировки данных из медицинской документации пациентов, больных БА разной степени тяжести.

Анкетирование врачей проводилось в период их пребывания на курсах повышения квалификации на кафедрах клинической фармакологии и терапии и аллергологии и профпатологии БелМАПО, а также на рабочих местах. Выкопировка данных из медицинской документации больных про-

водилась в амбулаторных и стационарных учреждениях Республики Беларусь. Анкеты для опроса врачей и протоколы для выкопировки разрабатывались сотрудниками кафедры клинической фармакологии и терапии и кафедры аллергологии и профпатологии БелМАПО, кафедры клинической фармакологии БГМУ, РНПЦ МТ с учетом анализа литературных источников и имеющихся эпидемиологических, статистических, клинических данных о развитии, течении, наблюдении и лечении БА у больных в Республике Беларусь. При разработке анкет и протоколов учитывались имеющиеся в стране нормативные документы по наблюдению и лечению БА, опыт проведения отечественных фармакоэпидемиологических исследований.

В соответствии с разработанными анкетами подготовлены базы данных с использованием возможностей программы Microsoft Access. В ходе формирования баз данных были созданы перечни лекарственных средств в соответствии с предпочтениями врачей при назначении лечения больным бронхиальной астмой и реальной практикой назначения препаратов, установленной по протоколам выкопировки данных, была отработана система каталогизации и систематизации информации о течении заболевания и подходах к его лечению и диагностике. Отработанная система наблюдения и фиксации значимых событий (обострения, приступы и т.д.) в течении БА, а также сформированные перечни препаратов учитывались при формировании Республиканского регистра больных БА.

Предварительный анализ информации, занесенной в разработанные по результатам анкетирования и выкопировки базы данных (База данных лечения БА – опрос врачей, База данных лечения БА – лечение пациентов), позволил получить представление о квалификации врачей и способах ее повышения, о предпочтениях врачей в отношении источников информации о БА, о подходах к диагностике и диагностических возможностях, тактике, объеме и способах фармакотерапии больных, о знаниях врачей о способах доставки ЛС в дыхательные пути. Выкопировка данных из медицинской документации позволила уточнить эпидемиологические характеристики заболевания и пациентов и реальную картину применения лекарственных препаратов для лечения БА. Результаты анализа представлены в виде доли опрошенных, выбравших предлагаемый ответ (в процентах из всех ответивших на заданный вопрос), и структуры предложенных ответов (в процентах из общего числа всех имеющихся ответов на заданный вопрос).

Анализ 663 заполненных врачами анкет показал следующие результаты. Большинство опро-

шенных врачей – жители областных городов: г.Минск – 260 (39,2%), г.Гродно – 79 (11,9%), г.Гомель – 57 (8,6%), другие регионы – менее 6%. Преимущественно представлены работники поликлиник – 452 (68,2%). Среди специалистов преобладали терапевты – 420 (63,3%). В своей работе специалисты в основном используют Клинические протоколы диагностики и лечения БА Министерства здравоохранения Республики Беларусь – 620 ответов (93,51%), материалы (буклеты, монографии) производителей – 430 ответов (60,78%) и Интернет-источники – 303 ответа (45,7%).

На вопрос об основной цели лечения БА получено 2520 ответов. Полный контроль над болезнью выбрали 585 специалистов (23,2%), высокое качество жизни – 486 (19,2%), отсутствие обострений – 459 (18,2%), снижение количества госпитализаций – 334 (13,2%) врача.

В качестве инструментов оценки контроля симптомов БА врачи выбирают жалобы пациента в 23,1% случаев, опираются на показатели спирометрии 19,9% специалистов, дневники пикфлоуметрии и самоконтроля – в 17,1% и в 15,0% случаев соответственно.

Применение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) для базисной терапии БА отметили 602 врача (проанализировано 1168 ответов). Более 90% в структуре предлагаемых лекарственных средств составили «Беклометазон», «Флутиказон», «Будесонид», «Серетид». На вопрос о применении комбинации ИГКС и бета2-агонистов для базисной терапии получены 722 ответа (584 врача): «Серетид» выбирают 77% среди опрошенных, «Симбикорт» – 11,7%. Бета2-агонисты короткого действия для базисной терапии выбрали 514 специалистов (893 ответа): салбутамол – 66,9% опрошенных, фенотерол – 52,9%. Среди системных ГКС для базисной терапии врачи чаще всего указывали преднизолон – в 62,9% случаев, метилпреднизолон – в 36,9% случаев и дексаметазон – в 33,6% случаев.

На вопрос о применении бета-адреномиметиков короткого действия для купирования симптомов получено 1042 ответа (595 врачей): салбутамол рекомендуют 527 специалистов (79,4%), фенотерол – 425 (64,0%).

Для купирования симптомов БА комбинацию длительно действующих бета2-адреномиметиков и ИГКС отметили 460 специалистов: «Серетид» – 379 (57,1%), «Симбикорт» – 79 (11,9%). М-холинблокаторы в качестве средств для купирования приступов БА выбрали 390 врачей: преимущественно «Атровент» – 362 (54,6%), «Беродуал» –

44 (6,6%); метилксантины – 491 врач: теофиллин указали 462 врача, аминофиллин – 364.

Режим дозирования ЛС скорой помощи, используемых пациентом в повседневной практике, указан в 1025 ответах: по требованию отметили 392 (59,1%) врача, в зависимости от тяжести БА – 298 (44,9%), 2 раза в день – 132 (19,9%), для предупреждения симптомов – 122 (18,4%), другие ответы составили менее 8%.

Большинство опрошенных врачей считают небулайзер оптимальной системой доставки ЛС скорой помощи (426 (64,5%) респондентов), порошковый ингалятор выбрали 285 (42,9%) респондентов, парентерально внутривенно – 258 (38,9%), дозированный аэрозольный ингалятор – 233 (35,1%).

Проанализированы 473 заполненных протокола выкопировки данных из медицинской документации пациентов с БА. Анализ докуметации показал, что средний возраст пациентов составил 39,2 лет (от 2 до 98 лет), мужчин – 43,3%. БА представлена следующими формами: атопическая (аллергическая) – 44,1%, смешанная – 32,3%, неатопическая – 21,5%, не указана в 0,2% анкет. Среднетяжелое течение БА отмечено в 49,4% протоколах, легкое персистирующее течение – в 27,7%, легкое эпизодическое течение – в 14,2%, тяжелое течение – в 7,4%.

Средний срок с момента установления диагноза составил 10,34 лет. Без учета возраста больных и степени тяжести БА среднее количество обострений в текущем году составило 1 (от 0 до 8), среднее число госпитализаций – 0,534 (от 0 до 9), среднее число вызовов скорой помощи – 0,984 (от 0 до 90). 327 пациентов не участвовали в образовательных программах по БА. Виды фармакотерапии, назначенной пациентам с БА в условиях реальной клинической практики, представлены в табл.

Анализ электронных баз данных позволяет отметить следующие тенденции:

со стороны врачей – предложение применять нерекондованные препараты в качестве базисной терапии и для купирования обострений и скорой помощи;

со стороны больных – неактивное участие в образовательных программах, низкую долю назначения ИГКС, высокую долю назначения антигистаминных препаратов, что, возможно, объясняется сопутствующими аллергическими заболеваниями.

Проведенное исследование позволяет проанализировать существующие подходы к ведению и лечению БА. Полученная информация позволяет

**Виды фармакотерапии, назначенной пациентам с БА
(по результатам обработки 473 полностью заполненных протоколов
выкопировки данных из медицинской документации)**

Группа препаратов	Количество	Доля (в процентах)
Стабилизаторы мембран тучных клеток	98	21
Ингаляционные глюкокортикоиды	257	54
Пероральные глюкокортикоиды	39	8
Антагонисты лейкотриеновых рецепторов	8	2
Бронходилататоры	389	82
Антибиотики	165	35
Гистаминоблокаторы	207	44
Специфическая иммунотерапия	28	6

оценить рациональность существующих подходов к ведению и лечению этого социально значимого и высокочрезвычайно с экономической точки зрения заболевания.

Полученные данные могут использоваться в качестве базовой информации для мониторинга и анализа качества фармакотерапии и ведения больных с бронхиальной астмой в Республике Беларусь.

Литература

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / под ред. А.Г.Чучалина. – М.: Издательский дом «Атмосфера», 2007. – 104 с., ил.
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (revised 2009). Mode of access: www.ginasthma.org.
3. Клинический протокол диагностики и лечения астмы: утв. постановлением М-ва здравоохранения Республики Беларусь от 05.07.2012 г. №768. – Минск, 2012.

IMPROVING THE SYSTEM OF MEDICAL CARE RENDERING TO PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA BASED ON INFORMATION TECHNOLOGIES

¹I.N.Kozhanova, ¹I.S.Romanova,

¹L.N.Gavrilenko, ²M.M.Sachek

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

² Republican Scientific and Practical Center of Medical Technologies, Informatization, Administration and Management of Health, Minsk, Republic of Belarus

Bronchial asthma (BA) is one of the most common human diseases and represents a significant social, epidemiological, medical, and economic burden. A questionnaire survey has been conducted among patients with BA and physicians of different specialties involved in the prevention, diagnosis and treatment of BA. A total of 663 questionnaires and 450 medical protocols, data copies from the medical records of patients with BA of varying severity have been analyzed. The following tendency has been revealed after the analysis of electronic databases: physicians do not fully prescribe drugs recommended as the primary treatment for the relief of exacerbations and emergency situations and patients do not actively participate in the educational programs. A low proportion of the prescribed inhaled glucocorticosteroids and a high proportion of antihistamines have been marked. The data obtained can be used as a baseline information for monitoring and analyzing the quality of drug therapy and management of patients with asthma in the Republic of Belarus.

ЭФФЕКТИВНАЯ ФИКСИРОВАННАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ КОМБИНАЦИЯ *ВАЛСАРТАН* И *ГИДРОХЛОРТИАЗИД*: «КО-ВАЛСАРТАН» (РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ)

Е.В.Кравченко

Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ», г. Минск, Республика Беларусь

Артериальная гипертензия (АГ) – самый распространенный управляемый фактор сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в большинстве стран мира. У значительного числа пациентов с АГ проводится комбинированная терапия, которая вызывает более эффективное снижение артериального давления (АД) по сравнению с монотерапией. «КО-ВАЛСАРТАН» производства Государственного предприятия «АКАДЕМФАРМ» (Республика Беларусь) – современное, безопасное, эффективное и доступное по цене лекарственное средство для комбинированной терапии АГ. Подтверждена биоэквивалентность «КО-ВАЛСАРТАНА» (таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 160/12,5 мг валсартана/гидрохлортиазид производства «АКАДЕМФАРМ», Республика Беларусь) и оригинального лекарственного средства «КО-ДИОВАН» (таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 160/12,5 мг валсартана/гидрохлортиазид производства «NOVARTIS PHARMA STEIN AG», Швейцария).

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) – самый распространенный управляемый фактор сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в большинстве стран мира. По прогнозам европейских экспертов, к 2025 году 29,0% мужчин и 29,5% женщин в мире будут иметь АГ, однако распространенность может существенно различаться в различных регионах Европы и мира [1]. На распространенность АГ в популяции влияют различные факторы, как личностные, так и действующие на уровне каждой семьи и всего населения в целом (в том числе: уровень осведомленности, характер питания, образ жизни, соблюдение санитарных норм и доступность медицинских услуг, социально-экономические условия, влияющие на степень уязвимости к воздействию факторов риска) [5]. Эпидемиологические исследования, проведенные в Республике Беларусь, показывают следующее: в 2013г. впервые выявлено 135765 пациентов с АГ (2012г. – 144230), «чистая» АГ отмечена в 37,8% случаев, АГ с ишемической болезнью сердца (ИБС) – в 34,3%, цереброваскулярные болезни с АГ – в 25,5% случаев. На 01.01.2014г. на диспансерном учете в Республике Беларусь состояло 1230850 пациентов с АГ [5].

Основная цель лечения пациентов с АГ заключается в максимальном снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти от них. Для достижения этой цели требуются не только снижение АД до целевого уровня, но и коррекция всех модифицируемых факторов риска, предупреждение и замедление темпа прогрессирования и/

или уменьшение поражения органов-мишеней, а также лечение ассоциированных и сопутствующих заболеваний – ИБС, сахарного диабета (СД) и т.д. Множество завершившихся в последние годы исследований наглядно продемонстрировали, что только «жесткий» контроль АД может достоверно снизить частоту ССО (инфаркта миокарда, мозгового инсульта, сердечной недостаточности) у пациентов с АГ. Чтобы облегчить задачу достижения желаемого уровня АД, антигипертензивную терапию следует начинать еще до развития выраженных изменений сердечно-сосудистой системы [1].

При лечении АГ используются монотерапия или комбинации из 2, 3 и более антигипертензивных препаратов. В последние годы в соответствии с международными и отечественными рекомендациями по лечению АГ наблюдается тенденция к повышению значимости и частоты применения комбинированной антигипертензивной терапии [1, 7, 12, 17]. Преимуществом комбинированной терапии является усиление антигипертензивного эффекта за счет разнонаправленного действия препаратов на патогенетические звенья АГ, что увеличивает число пациентов со стабильным снижением АД [3] и позволяет достигать целевых уровней АД более чем у 80% пациентов [1], включая лиц с высокими значениями АД. Мета-анализ более 40 исследований показал, что комбинация двух препаратов из любых двух классов антигипертензивных средств усиливает степень снижения АД намного сильнее, нежели повышение дозы одного препарата [18]. Комбинированная терапия позволяет подавить контррегуляторные механизмы повышения АД [6].

Комбинирование двух антигипертензивных препаратов может быть полезным и при начале лечения, особенно у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, для которых необходим скорейший контроль АД (отмечен более быстрый ответ у большого числа пациентов) [1].

При комбинированной терапии имеет место минимизирование числа побочных эффектов [3], в том числе, вследствие ограничения лекарственных взаимодействий, лимитирующих снижение АД.

Применение фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов в фиксированной дозе и/или «в одной таблетке» повышает приверженность больных к лечению [1, 6], в частности, за счет меньшей вероятности ухудшения приверженности терапии при многочисленных сменах препаратов. Недавние исследования показали, что пациенты, получающие комбинированную терапию, реже отказываются от лечения, чем лица, которым назначена любая монотерапия [9].

Недостаток начальной комбинированной фармакотерапии заключается в том, что один из препаратов (неизвестно, какой именно) может быть неэффективным [7].

Под руководством Европейской Лиги по АГ проведено международное исследование ВР-СаRE (контроль АД), целью которого был анализ качества обследования и лечения больных АГ в 9 европейских странах. В Республике Беларусь в данное исследование было включено 3219 пациентов с АГ из г. Минска и областных центров. Анализ назначаемой антигипертензивной терапии показал, что лечение пациентов с АГ в Республике Беларусь проводится современными препаратами, в 80,4% назначается комбинированная терапия, что сопоставимо с результатами лечения в других европейских странах [5].

Присутствие на белорусском фармацевтическом рынке как оригинальных, так и генерических фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов позволяет упростить выполнение современных международных и национальных стандартов лечения АГ [1, 7], в соответствии с которыми назначение комбинированной терапии показано значительному числу пациентов с АГ, особенно – пациентам высокого кардиоваскулярного риска или с очень высоким исходным АД [7]. Выбор конкретной комбинации осуществляется на основании современных рекомендаций по лечению АГ с учетом многих факторов, таких как степень риска пациента, наличие у него сопутствующих патологических состояний или риска их развития [8].

Комбинации антигипертензивных препаратов делят на рациональные (эффективные), возмож-

ные и нерациональные. Все преимущества комбинированной терапии присущи только рациональным комбинациям антигипертензивных препаратов [1]. К числу таких эффективных рациональных комбинаций относится комбинация диуретик (гидрохлортиазид) и антагонист рецепторов ангиотензина II (валсартан) – активные вещества лекарственного средства «КО-ВАЛСАРТАН». «КО-ВАЛСАРТАН» отвечает современному требованию: «Когда это возможно, предпочтение отдается комбинации препаратов в фиксированной дозе (или одной таблетке), поскольку упрощение лечения имеет больше шансов к повышению приверженности пациентов» [1]. По имеющимся клиническим данным, представленным в Национальных рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике АГ (2010г.), в случае применения комбинации диуретика с антагонистом рецептора ангиотензина в особенно выраженной степени наблюдается снижение осложнений [1].

Валсартан является активным при приеме внутрь селективным блокатором (антагонистом) рецепторов ангиотензина II (БРА). В связи с отсутствием влияния на АПФ не потенцируются эффекты брадикинина и субстанции P, поэтому при приеме лекарственного средства «КО-ВАЛСАРТАН» маловероятно развитие сухого кашля. Валсартан не вступает во взаимодействие и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, участвующие в регуляции функций сердечно-сосудистой системы. При лечении АГ валсартан снижает АД, не влияя на частоту сердечных сокращений. После приема внутрь разовой дозы препарата антигипертензивный эффект развивается в течение 2ч, а максимальное снижение АД достигается в течение 4–6ч; антигипертензивное действие сохраняется более 24ч. При повторных назначениях валсартана максимальное снижение АД, вне зависимости от принятой дозы, обычно достигается в пределах 2–4 недель и поддерживается на достигнутом уровне в ходе длительной терапии [2].

При выборе рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов необходимо учитывать доказательства, полученные для отдельных их компонентов. Так, у современных представителей класса БРА показано наличие органопротекторных свойств и позитивное влияние на прогноз пациентов с АГ [8]. К дополнительным свойствам БРА (присущим только этому классу лекарственных средств и ингибиторам АПФ) относится эффект снижения протеинурии, а также улучшение исходов при хронической сердечной недостаточности [7]. Валсартан характеризуется широкими показаниями к применению, имеет доказательную базу эффективности и

безопасности при лечении пациентов с АГ и сопутствующими состояниями – хронической сердечной недостаточностью (ValHeFT), нарушениями ритма сердца (ValHeFT и VALUE), СД 2 типа и признаками поражения почек (MARVAL) [8]. Валсартан – единственный БРА, для которого доказана эффективность в лечении пациентов с острым инфарктом миокарда и сниженной систолической функцией левого желудочка сердца (исследование VALIANT), и рекомендованный к применению у таких лиц [8]. Получены также данные, подтверждающие способность валсартана снижать риск рестенозов стентов и повторных вмешательств у пациентов, перенесших транслюминальную баллонную ангиопластику коронарных артерий (исследования ValPREST и VALVACE) [8]. Вышеперечисленные исследования стали одной из причин пересмотра отношения к представителям группы БРА учеными и практикующими врачами, которые все чаще рассматривают эти препараты не только как альтернативу ингибиторам АПФ, но и как осознанный оптимальный выбор в определенных ситуациях [8].

Дополнительным положительным свойством валсартана является то, что он не подвергается метаболизму в печени и не ухудшает ее функциональное состояние в отличие от пролекарств-сартанов, которые становятся активными после метаболических превращений в печени. Соответственно, при лечении АГ лицам с патологией печени предпочтение может быть отдано активному БРА валсартану, который выводится в неизменном виде. Валсартан также не влияет на активность печеночного цитохрома P450, что определяет низкий риск взаимодействия его с другими лекарственными средствами [4].

При добавлении к валсартану гидрохлортиазида усиливается гипотензивный эффект, при этом имеет место дозозависимый характер терапевтического действия. Так, при применении комбинации валсартана в дозе 80мг и гидрохлортиазида в дозе 12,5мг САД снижается на 16,5, а ДАД на 11,8мм рт.ст. При комбинации валсартана в дозе 160мг и гидрохлортиазида в дозе 25мг САД снижается на 22,5, а ДАД на 15,3мм рт.ст. (J.Benz et al., 1998).

Гидрохлортиазид – тиазидный диуретик. Механизм действия связан с угнетением насоса Na^+Cl^- . В результате диуретического действия наблюдается уменьшение объема циркулирующей плазмы, вследствие чего повышаются активность ренина, секреция альдостерона, выведение калия с мочой. Взаимосвязь между ренином и альдостероном опосредуется ангиотензином II, потому назначение антагониста рецепторов ангиотензина II уменьшает потери калия, связанные с применением тиазидного диуретика [2].

В настоящее время оспорено утверждение, что такие диуретики, как хлорталидон или индапамид, более предпочтительны, чем традиционные тиазидные диуретики типа гидрохлортиазида [14]. Ранее утверждалось, что данных, подтверждающих преимущества начальной терапии малыми дозами гидрохлортиазида в отношении клинических конечных точек не существует [14]. Однако это мнение не подтвердилось при более всестороннем анализе существующих фактов [19, 20]. В мета-анализах, в которых был сделан вывод, что гидрохлортиазид хуже снижает амбулаторное АД, чем другие препараты, или уменьшает частоту конечных точек хуже, чем хлорталидон [13, 15], было включено ограниченное число исследований, а прямые сравнительные исследования разных диуретиков в них вообще не вошли (крупных рандомизированных исследований по этому вопросу нет). В исследовании по коррекции множественных факторов риска (MRFIT) сравнение хлорталидона и гидрохлортиазида проводилось без рандомизации; кроме того, хлорталидон применялся в более высоких дозах, чем гидрохлортиазид [10]. Поэтому нет оснований для утверждения о наличии преимуществ у комбинированных лекарственных средств, содержащих хлорталидон и индапамид, перед препаратами с гидрохлортиазидом.

Необходимо отметить, что диуретик в антигипертензивном комбинированном лекарственном средстве «КО-ВАЛСАРТАН» используется в низкой дозе (12,5мг), что минимизирует риск развития каких-либо серьезных неблагоприятных эффектов даже у пациентов с уже имеющимися метаболическими нарушениями или риском их развития [8] (однако сохраняется необходимость проводить мониторинг состояния пациента и его метаболических показателей). Высказывается мнение, что у пациентов с ранее развившимся СД 2 типа назначение тиазидного диуретика в оптимальной дозе (например, гидрохлортиазида в дозе 12,5мг) на фоне адекватной стандартной терапии СД не будет сопряжено с неблагоприятными последствиями [8].

Показания к применению «КО-ВАЛСАРТАНА»: лечение АГ у взрослых пациентов, у которых не удается достичь адекватного контроля АД при монотерапии валсартаном или гидрохлортиазидом [2].

Противопоказания к применению «КО-ВАЛСАРТАНА»:

повышенная чувствительность к валсартану, гидрохлортиазиду, сульфонидам или к любому другому компоненту препарата;

беременность и кормление грудью;

тяжелые нарушения функции печени, билиарный цирроз печени и холестаза;

анурия, тяжелая почечная недостаточность (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²);

рефрактерная гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия и симптоматическая гиперурикемия;

детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения у детей в возрасте до 18 лет не установлены);

одновременное применение с алискиреном у пациентов с СД или умеренной/тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) [2].

Клиническое использование «КО-ВАЛСАРТАНА» врачами Республики Беларусь регламентировано Клиническим протоколом диагностики и лечения заболеваний, характеризующихся повышенным кровяным давлением, утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30.12.2014 г. №117: рекомендовано применение комбинации валсартан/гидрохлортиазид при оказании медицинской помощи как в амбулаторных условиях, так и в стационарных условиях при Эссенциальной (первичной) гипертензии, Артериальной гипертензии I–III ст. (I10.0) – АД ≥ 160/100 мм рт.ст. (исходное назначение комбинированной терапии, в том числе лекарственных средств с фиксированными дозами от низко- до полнодозовых комбинаций).

В Республике Беларусь зарегистрированы оригинальные лекарственные средства, содержащие валсартан и гидрохлортиазид: КО-ДИОВАН (NOVARTIS PHARMA AG, Швейцария) и ВАЛСАРТАН САНДОЗ ПЛЮС (NOVARTIS FARMA S.p.A., Италия; заявитель – SANDOZ PHARMACEUTICALS d.d., Словения). На белорусском рынке присутствуют и генерические зарубежные препараты соответствующего состава: ВАЛЗН (производитель – Actavis Ltd., Мальта), ВАЛЗАНН (Co./Pharmacare PLC, Палестина), ВАЛЬСАКОР НД160, ВАЛЬСАКОР Н160 и ВАЛЬСАКОР Н80 (KRKA, Словения). Единственным лекарственным средством белорусского производства аналогичного состава является КО-ВАЛСАРТАН, производимый Государственным предприятием «АКАДЕМФАРМ». По содержанию активных веществ валсартан и гидрохлортиазид в количественном соотношении 160/12,5 мг «КО-ВАЛСАРТАН» («АКАДЕМФАРМ», Республика Беларусь) соответствует оригинальному лекарственному средству «КО-ДИОВАН» (NOVARTIS PHARMA AG, Швейцария).

В 2014 г. в соответствии с протоколом заседания Комиссии по лекарственным средствам от 26.03.2014 г. №5 Министерства здравоохранения Республики Беларусь и распоряжением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от

03.04.2014 г. №01-11-14/2975 были проведены испытания сравнительной биоэквивалентности «КО-ВАЛСАРТАНА» и оригинального лекарственного средства «КО-ДИОВАН» (протокол Co-VALS-2013). Клинический этап исследования был проведен на базе 5-й городской клинической больницы г. Минска; биоаналитический, фармакокинетический и биолого-статистический этапы испытания были выполнены на базе Центра коллективного пользования оборудования биологического факультета ГУО «Белорусский государственный университет».

Подтверждена биоэквивалентность «КО-ВАЛСАРТАНА» (таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 160/12,5 мг валсартана/гидрохлортиазид производства «АКАДЕМФАРМ», Республика Беларусь) и оригинального лекарственного средства «КО-ДИОВАН» (таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 160/12,5 мг валсартана/гидрохлортиазид производства «NOVARTIS FARMA STEIN AG», Швейцария).

Известно, что для валсартана характерна стереоизомерия; указанное лекарственное средство должно выпускаться только как активный S-энантиомер [11]. Соответствующий R-энантиомер (CGP 49309) менее активен в биологических тестах – в частности, не влияет на активность активатора плазминогена, индуцируемую ангиотензином II, что указывает на стереоспецифичность эффекта [16]. Субстанция валсартана контролируется по содержанию активного S-энантиомера (не менее 99%) как производителем субстанции (Teva API India Ltd.), так и Государственным предприятием «АКАДЕМФАРМ». Энантиомерная чистота валсартана гарантирует высокое качество, безопасность и эффективность лекарственного средства «КО-ВАЛСАРТАН».

Выводы

1. Появление на фармацевтическом рынке Беларуси отечественного генерика, содержащего валсартан и гидрохлортиазид, позволяет обеспечить лечение пациентов в соответствии с Национальными и международными стандартами, а также Протоколами терапии АГ (2014 г., Беларусь).

2. Новое отечественное лекарственное средство «КО-ВАЛСАРТАН», произведенное Государственным предприятием «АКАДЕМФАРМ», является аналогом лекарственного средства «NOVARTIS FARMA STEIN AG», Швейцария. Качество «КО-ВАЛСАРТАНА» обеспечивается соблюдением требований GMP, применением новейшего оборудования, использованием высококачественной субстанции валсартана, стандартизированной по содержанию активного энантиомера (не менее 99% активного S-валсартана).

Литература

- [Электронный ресурс]. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии. Национальные рекомендации Минск 2010 г. – Режим доступа: <http://www.cardio.by/files/rekomend/prag.pdf>.
- [Электронный ресурс]. Инструкция (информация для специалистов) по медицинскому применению лекарственного средства Ко-Валсартан.– Утверждена 10.01.2015. – Режим доступа: http://www.rceth.by/NDfiles/instr/14_12_2321_s.pdf.
- Карпов, Ю.А. Новые рекомендации по артериальной гипертензии РМОАГ/ВНОК 2010 г.: вопросы комбинированной терапии // РМЖ. – 2010. – №22. – С.1290.
- Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А., Давыдова С.С. [и др.]. Лечение артериальной гипертензии у больных с патологией печени // Фарматека. – 2013. – №13. – С.62–67.
- [Электронный ресурс]. Мрочек А.Г. Болезни системы кровообращения. – Режим доступа: http://www.cardio.by/page/view/new_zdorovbsk.
- Новые Российские рекомендации по артериальной гипертензии – приоритет комбинированной терапии (Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Секция доказательной гипертензиологии) Эксперты общества: М.В.Архипов, Г.П.Арутюнов, С.А.Бойцов [и др.] // Кардиология (Kardiologija). – 2011. – №9. – С.92-96.
- Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского Общества Гипертензии (European society of hypertension, ESH) и Европейского Общества Кардиологов (European society of Cardiology, ESC) // Российский кардиологический журнал. – 2014. – №1(105) – С.7–94.
- Сиренко, Ю.Н. Фиксированные антигипертензивные комбинации: международный стандарт ведения пациентов с АГ // Здоров'я України. – 2012. – №6. (Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія). – С.33.
- Corrao G., Parodi A., Zambon A. [et al.] Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice // J. Hypertens. – 2010. – V.28. – P.1584–1590.
- Dorsch M.P., Gillespie B.W., Erickson S.R. [et al.] Chlortalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis // Hypertension. – 2011. – V.57. – P.689–694.
- Kasprzyk-Hordern, B. Pharmacologically active compounds in the environment and their chirality // Chemical Society Reviews. – 2010. – V.39(11). – P.4466–4503.
- Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. [et al.] Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // J Hypertension . – 2009. – V.27. – P.2121.
- Messerli Fh., Makani H., Benjo A. [et al.]. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring. A meta-analysed of randomized trials // J. Am. Coll.Cardiol. – 2011. – V.57. – P.590–600.
- [Электронный ресурс]. National Institute for health and Clinical Excellence. Hypertension (CG127): clinical management of primary hypertension in adults. – Режим доступа: http://www.nice.org.uk/guidance/CG127_
- Roush G.C., Halford T.R., Guddati A.K. Chlortalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses // Hypertension. – 2012. – V.59. – P.1110–1117.
- Sironi L., Calvio A.M., Amaboldi L. [et al.] Effect of Valsartan on Angiotensin II–Induced Plasminogen Activator Inhibitor-1 Biosynthesis in Arterial Smooth Muscle // Cells.Hypertension. – 2001. – V.37. – P.961-966.
- The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. – 2007. – V.25 – P.1105—1187.
- Wald D.S., Law M., Morris J.K. [et al.] Combination therapy vs monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11000 participants from 42 trials // Am. J. Med. – 2009. – P.122: 290–300.
- Zanchetti A., Mancia G. Longing for clinical excellence: a critical outlook into the NICE recommendations on hypertension management: is nice always good? // J. Hypertens. – 2012. – V.30. – P.660–668.
- Zanchetti A. Hypertension meta-analyses: first rank evidence or second hand information? // Nat. Rev. Cardiol. – 2011. – V.14. – P.249–251.

EFFECTIVE FIXED ANTIHYPERTENSIVE COMBINATION OF VALSARTAN AND HYDROCHLOROTHIAZIDE: “CO-VALSARTAN” (REPUBLIC OF BELARUS)

E.V.Kravchenko

State Enterprise “Academpharm”, Minsk, Republic of Belarus

Arterial hypertension (AH) is the most common controlling factor of cardiovascular morbidity and mortality in the majority of countries of the world. A combination therapy is conducted among a considerable number of patients with hypertension, resulting in more effective reduction of blood pressure (BP) as compared with monotherapy. Co-valsartan produced by the State Enterprise “Academpharm” (Belarus) is a modern, safe, effective and affordable medicine for combination therapy of hypertension. A bioequivalence of co-valsartan (film-coated tablets containing 160/12.5mg of valsartan/hydrochlorothiazide produced by Academpharm, Belarus) and original medicine co-diovan (film-coated tablets containing 160/12.5mg valsartan/hydrochlorothiazide produced by Novartis Pharma Stein AG, Switzerland) was validated.

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФАРМАКОДИАГНОСТИКИ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ В УСЛОВИЯХ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

¹ Е.Ю.Крылов, ² И.Н.Кожанова, ² И.С.Романова,
² Л.Н.Гавриленко, ³ М.М.Сачек

¹ Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

³ Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения, г. Минск, Республика Беларусь

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) – группа высокоагрессивных онкологических заболеваний, особенностью которых является высокий удельный вес поражения лиц молодого, трудоспособного возраста и детей. Возможность применения таргетной терапии на основе предварительно проведенной иммуногистохимической диагностики делает эти заболевания более управляемыми и значительно улучшает перспективы пациентов. Цель исследования – анализ экономической эффективности фармакодиагностики НХЛ с прогнозом затрат на иммуногистохимические реактивы. В результате проведенного анализа установлено экономическое бремя иммунохимиодиагностики по отношению к общей «стоимости болезни» при проведении таргетной терапии, и определены возможности повышения фармакоэкономической эффективности.

Введение

Общеизвестно, что неходжкинские лимфомы (НХЛ) в настоящее время являются наиболее распространенными среди всех злокачественных лимфом. Заболеваемость злокачественными лимфомами составляет половину всех злокачественных новообразований лимфатической и кроветворной ткани. При этом каждый третий больной злокачественной лимфомой умирает в течение года после взятия на учет. Одна из особенностей этих опухолей – высокий удельный вес лиц молодого, трудоспособного возраста и детей. Этот контингент отличается преобладанием высокоагрессивных НХЛ. У детей и подростков они вносят существенный вклад в структуру смертности, поскольку при естественном течении, а также неверной и поздней диагностике и терапии очень быстро заканчиваются летально [14, 20]. В Республике Беларусь в последнее десятилетие наблюдается небольшой, но устойчивый рост числа заболевших НХЛ [1, 2, 4].

НХЛ – высокозатратное заболевание [10, 19]. Важный инструмент, позволяющий снизить нагрузку на бюджет при использовании дорогостоящих химиотерапевтических вмешательств, – персонализация терапии [18]. Этому способствует точная морфологическая диагностика различных видов НХЛ, необходимая для назначения правильного лечения [25]. Так, для В-клеточных лимфом показана таргетная терапия ритуксимабом (Мабтера®) [16, 24]. Для уточняющей диагностики НХЛ ис-

пользуют иммуногистохимический (ИГХ) метод исследования [21]. При ИГХ-выявлении экспрессии CD20 показано назначение ритуксимаба. Такой подход к диагностике, когда по ее результатам назначается таргетная (целевая) терапия, получил название **фармакодиагностики** [12, 23].

Ритуксимаб – химерный иммуноглобулин G1, гуманизированное моноклональное антитело к антигену CD20 В-клеток, под действием которого происходит апоптоз (клеточная смерть) В-клеток. В крупных проспективных многоцентровых исследованиях у взрослых пациентов было показано, что ритуксимаб обладает минимальной миело- и органной токсичностью [6].

Фармакоэкономические исследования при НХЛ относительно немногочисленны и посвящены наиболее частым их злокачественным вариантам [3, 10, 11, 19]. Так, в исследовании Р.И.Ягудиной и соавт. (2011) показана высокая фармакоэкономическая эффективность ритуксимаба в лечении фолликулярной В-клеточной НХЛ [11].

Цель исследования – оценка экономической эффективности фармакодиагностики НХЛ с прогнозом затрат на иммуногистохимические реактивы.

Материалы и методы

Исследованы данные канцер-регистра Республики Беларусь, накладные на закупку реактивов для иммуногистохимического исследования и биопсийные журналы иммуногистохимических ис-

следований Витебского, Гродненского, Могилевского областных патологоанатомических бюро и патологоанатомического отделения Гомельского областного онкодиспансера.

Расчет стоимости реактивов проводился на основании прайс-листа фирмы ОДО «Тосилена», являющейся эксклюзивным поставщиком фирмы «Дако» на рынок Республики Беларусь в 2010–2013 гг. Наборы антител к человеческому белку выпускаются в форме «готовые к употреблению» и рассчитаны на 120–240 тестов при расходе 100 мкл. на 1 образец, 120 тестов – при автоматической окраске микростейнером, 240 – при ручной окраске.

В работе использован фармакоэкономический метод анализа – «влияние на бюджет» [9]. При выполнении исследования проведен систематический поиск литературных данных о результатах фармакоэкономических исследований препаратов для проведения таргетной терапии в отечественных и зарубежных источниках данных. Рассчитана стоимость стандартных схем таргетной химиотерапии для В-клеточной неходжкинской лимфомы при использовании ритуксимаба в стандартном режиме дозирования в соответствии с инструкцией по применению [6]. На основании данных областных патологоанатомических бюро Республики Беларусь определена стоимость гистохимической диагностики НХЛ. Определены критерии эффективности (выявление пациента, которому необходима таргетная терапия), и рассчитаны коэффициенты стоимость–эффективность при проведении иммуногистохимической диагностики (для пациентов с положительными результатами ИГХ-исследования). Проведено сравнение бремени таргетной фармакотерапии и гистохимической диагностики с учетом предварительно рассчитанных значений.

Статистическая обработка осуществлялась с использованием программ Excel 2010 и STATISTICA 10.0. Для исследуемых стоимостных значений рассчитаны средние. Определены абсолютный риск установления показаний для назначения лечения иммунохимиотерапевтическим препаратом и число пациентов, которым нужно провести ИГХ-исследование для проведения лечения [13]. Путем определения соотношения стоимости ИГХ-исследования для одного пациента, подлежащего иммунохимиотерапии, к общей стоимости лечения для одного пациента в течение года определен весовой коэффициент бремени ИГХ-исследований в общем бремени назначенной таргетной терапии [8].

Результаты и обсуждение

Поиск литературных данных был проведен в

базе данных MEDLINE, Cochrane database, через поисковые системы Интернет, по электронному каталогу Республиканской научной медицинской библиотеки по следующим ключевым словам: ритуксимаб, В-клеточные неходжкинские лимфомы, фармакоэкономика, анализ затрат–эффективность, Mabthera, rituximab, cost-effectiveness, pharmacoconomics, follicular lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, Mabthera, immunohistochemistry. При проведении поиска в Республике Беларусь не было обнаружено клинико-экономических исследований, соответствующих заявленной проблеме.

Анализ зарубежных источников показал, что во всех ситуациях применение ритуксимаба не является доминирующей технологией по отношению к стандартной химиотерапии и требует дополнительных затрат [3, 10, 11, 19]. Так как применение этих препаратов доказано ассоциируется с повышением эффективности терапии, в ряде исследований был оценен ICUR (инкрементальный показатель затраты–эффективность), выраженный в виде стоимости дополнительных лет качественной жизни (QALY). ICUR, рассчитанный в анализе затраты–эффективность ритуксимаба в качестве поддерживающей терапии у пациентов с фолликулярной неходжкинской лимфомой [19], составил 34842 долл. США. В обзоре NICE (June, 2011) указаны значения ICUR от 24,600 до 35,000 фунтов стерлингов [22]. Невзирая на то, что полученный коэффициент превысил заявленный для одобрения широкого использования препарата порог в 30000 фунтов, комитет NICE рекомендовал ритуксимаб для использования при фолликулярной неходжкинской лимфоме в качестве первой линии терапии в комбинации с химиотерапией. В российском исследовании (Е.Аринина, 2011) коэффициент ICUR составил 140682 рос. руб., что являлось, как было заявлено, экономически обоснованной стратегией в соответствии с уровнем предварительно определенного порога готовности платить [3]. Обзор NICE 2007 года дает значение ICUR, равное 3433 фунтов/QALY. Данные были подтверждены фармакоэкономическим исследованием 2011 года (P.Hall, 2011), показавшим, что ICUR сохраняется ниже порогового значения в 30000 фунтов [17]. Фармакоэкономическое исследование иммуногистохимической диагностики (S.Raab, 2000) продемонстрировало высокую рентабельность данного метода исследования [21].

Таким образом, данные литературных источников свидетельствуют о том, что при любых обстоятельствах схемы полихимиотерапии с включением препарата таргетного действия требуют

дополнительных затрат, которые не компенсируются полностью получаемой дополнительной эффективностью. В то же время, дополнительная эффективность позволяет достигнуть значения инкрементального коэффициента, не превышающего пороговые значения, или обосновать применение препаратов [15]. В Беларуси отсутствуют собственные опубликованные исследования, посвященные анализу стоимости действующих стандартов диагностики и лечения пациентов с В-клеточной неходжкинской лимфомой с перспективой проведения дальнейших комплексных фармакоэкономических исследований по применению инновационных методов лечения и диагностики. Перспективы развития иммуно-химиотерапии и потребность во включении новых методов исследования в клинические протоколы делают подобные исследования крайне актуальными.

При оценке стоимости иммунохимиотерапии использована инструкция по медицинскому применению препарата Мабтера® (ритуксимаб) [6]. В качестве основы для построения модели выбраны стандартные режимы дозирования: 375 мг/м² один раз в неделю 4 недели, затем поддерживающая терапия 375 мг/м² один раз в 2 месяца (всего 9 введений в течение одного года). Общее количество препарата рассчитывалось, исходя из веса пациента, равного 70 кг. Результаты оценки стоимости представлены в табл. 1.

Общая стоимость включения препарата Мабтера® (ритуксимаб) в схемы полихимиотерапии составит (при идеальной ситуации нормальной переносимости и получения полной дозы препарата в соответствии со стандартными схемами) 16308,21 евро. Таким образом, при принятии решения о назначении дорогостоящего препарата необходима уверенность в его эффективности, что обеспечивается корректной, в первую очередь иммуногистохимической, диагностикой.

В качестве базовых данных при проведении клинико-экономического анализа использованы результаты ИГХ-исследований Витебского, Гродненского, Могилевского областных патологоанатомических бюро, патологоанатомического отделения Гомельского областного онкодиспансера и стоимость закупленных реактивов. Данные Республиканского канцер-регистра о количестве вновь выявленных случаев НХЛ в Витебской, Гомельской, Гродненской и Могилевской областях в 2002–2012 гг. представлены в табл. 2.

Анализ данных табл. 2 показывает, что среднегодовое количество вновь выявленных случаев неходжкинских лимфом в течение 10 лет было приблизительно одинаковым, за исключением Гомельской области, в которой оно было выше, что, по-видимому, связано с большим количеством населения (Витебская область – 1208,0 тыс. чел.; Гродненская область – 1058,4 тыс. чел.; Могилевская область – 1076,4 тыс. чел.; Гомельская об-

Таблица 1

Оценка стоимости стандартной схемы иммунохимиотерапии препаратом Мабтера (ритуксимаб) в течение одного года

Расчет стоимости 1 мг препарата

Препарат, зарегистрированный в Республике Беларусь	МНН	Доза, мг	Стоимость*, евро	Стоимость 1 мг, евро
Мабтера	ритуксимаб	500	1294,3	2,6
Мабтера	ритуксимаб	100	517,7	5,2

Расчет общей стоимости терапии

Доза, мг/м ²	Доза для пациента весом 70 кг (1,8 м ²), мг	Число введений в течение года	Общая доза, полученная в течение года, мг	Общая стоимость препарата в течение одного года, евро
375	700	9	6300	16308,21

* в соответствии со стоимостью лекарственного средства, признанного победителем при проведении годовых централизованных конкурсных (иных видов процедур) закупок лекарственных средств (отпускная цена для отечественных лекарственных средств), зафиксированной в Республиканском формуляре, утвержденном приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 04.03.2013 г. №257, и в базе данных «Фармасервис» по состоянию на 2013 год

Таблица 2

Общее количество и показатель на 100 тыс. населения вновь выявленных случаев НХЛ в Витебской, Гомельской, Гродненской и Могилевской областях в 2002–2012 гг.

Показатель	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Всего	Среднее
Витебская область													
Кол-во	52	70	56	53	63	65	66	75	62	81	73	716	65±9,2
На 100 тыс. населения	3,9	5,3	4,3	4,1	4,9	5,2	5,3	6,1	5,0	6,6	6,0	5,1	5,2
Гомельская область													
Кол-во	78	70	77	80	72	80	100	99	68	78	99	901	81,9±26,2
На 100 тыс. населения	5,1	4,6	5,1	5,4	4,9	5,5	6,9	6,9	4,7	5,4	6,9	5,6	5,6
Гродненская область													
Кол-во	44	59	48	61	51	64	72	70	53	80	73	675	61,4±11,6
На 100 тыс. населения	3,8	5,1	4,2	5,4	4,6	5,8	6,6	6,5	4,9	7,5	6,9	5,6	5,6
Могилевская область													
Кол-во	50	60	50	58	66	70	70	85	90	76	64	739	67,2±12,9
На 100 тыс. населения	4,2	5,1	4,3	5,1	5,8	6,2	6,3	7,7	8,2	7,0	5,9	6,0	6,0
ВСЕГО													
Кол-во	224	259	231	252	252	279	308	329	273	315	309	3031	275,5
На 100 тыс. населения	4,3	5,0	4,5	5,0	5,1	5,6	6,3	6,8	5,6	6,5	6,5	5,5	5,6

ласть – 1427,7тыс. чел., по данным на 01.01.2013 г.). Это предполагает возможность планировать количество определений и заказывать наборы для ИГХ-диагностики НХЛ в пределах 100 определений на год на областное патологоанатомическое бюро.

Для ИГХ-исследования НХЛ (на срезах из парафиновых блоков) на основании алгоритмов диагностики и лечения пациентов со злокачественными новообразованиями в Республике Беларусь рекомендуется следующий набор антител: CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD15, CD20, CD21, CD23, CD30, CD43, CD45, CD56, CD68, CD79A, CD138, CD246 ALK, bcl-2, bcl-6, PAX5, EMA, cyclinD1, TdT, Ki-67, MPO, EBV, Fascin, granzymeB, Ig легких и тяжелых цепей. Данные реактивы производятся только за рубежом, их стоимость составляет 24692 евро [1, 2, 7].

Результаты использования ИГХ-реактивов при диагностике НХЛ в областных патологоанатомических бюро Республики Беларусь в 2011–2012 гг. и их стоимость в евро представлены в табл. 3.

Анализ табл. 3 показывает, что во всех областях для иммунофенотипирования НХЛ использовались приблизительно одинаковые наборы ИГХ-реактивов, которые не достигали количества наименований (33 наименования) рекомендуемого алгоритмами диагностики и лечения злокачествен-

ных новообразований Республики Беларусь [1, 2]. Так, в Витебской области в 2011–2012 гг. использовалось 14 наборов реактивов (10502,8 евро), в Гомельской области – 14 наборов (10502,8 евро), в Гродненской области – 7 наборов (5251,4 евро), в Могилевской – 11 наборов (8252,2 евро), их общая стоимость составляет 34509,2 евро. Общая стоимость использованных ИГХ-реактивов по четырём областям составила 21256,7 евро, т.е. 61,5% закупленных.

Наиболее часто во всех областях использовались реактивы, на основании которых назначалась таргетная терапия (CD3 и CD5 (определение Т-клеточной принадлежности), CD20 и CD79 (В-клеточная принадлежность), а также Ki67 (показатель пролиферативной активности, для оценки степени злокачественности)).

В Гомельской области в 2011 г. при ИГХ-диагностике экспрессия CD20 определялась в 130 случаях, отрицательные результаты получены в 14 случаях (10,8%), в 2012 г. – 199, из них 26 отрицательных (13,1%). В Витебской области в 2011 году – 65 случаев, 15 (23,1%) отрицательных, в 2012 г. соответственно 71 случай, из них отрицательных 12 (17%). В Могилевской области в 2011 г. 98 случаев, из них 16 (16,3%) – отрицательные, в 2012 г. – 118, из них отрицательных 14 (11,9%). В Гродненской области в 2011 г. 59 слу-

**Использование ИГХ-реактивов при диагностике НХЛ
в областных патологоанатомических бюро Республики Беларусь в 2011–2012 гг.
и их стоимость в евро**

№	Реактив	Клеточная локализация	Витебская область		Гомельская область		Гродненская область		Могилевская область	
			2011	2012	2011	2012	2011	2012	2011	2012
1	CD3	Т-клетки	4	4	211	196	58	55	98	118
2	CD5	Т-клетки, слабая реакция с В-клетками	13	14	153	120	54	57	98	118
3	CD10	Предшественники Т- и В-клеток, часть клеток герминативных центров	1	6	68	121	-	-	98	118
4	CD20	В-клетки	65	71	130	199	59	58	98	118
5	CD23	В-клетки, в т.ч. активированные, часть дендритных ретикулярных клеток и моноцитов	2	2	84	70	-	-	98	118
6	CD30	Активированные Т и В-лимфоциты, клетки Рида-Штернберга	7	11	119	101	-	-	98	118
7	CD45	Большинство лейкоцитов	14	5	73	56	-	-	-	-
8	CD56	НК-клетки, плазматические клетки, часть Т-клеток	1	-	14	33	-	-	-	-
9	CD79 А	В-клетки	3	10	89	167	26	52	98	118
10	bcl-2	Ингибитор апоптоза	8	10	86	81	55	57	98	118
11	bcl-6	Протеин	-	6	21	28	-	-	98	118
12	EMA	Эпителиальный мембранный антиген	3	6	146	145	-	-	-	-
13	Ki 67	Показатель пролиферации	5	9	349	524	49	35	98	118
14	cyclin D1	Клетки мантийной зоны лимфоузла	1	-	69	93	11	28	98	118
Всего			127	154	1612	1934	312	342	1078	1298
Стоимость			393,7	477,4	4997,2	5995,4	967,2	1060,2	3341,8	4023,8
Общая стоимость			871,1		10992,6		2027,4		7365,6	

чаев, 14 (23,7%) – отрицательные, в 2012 г. – 58 случаев, отрицательные – 11 (18,9%). Всего по четырем областям отрицательные результаты определения CD20 получены в 2011–2012 гг. в 122 случаях.

Оценка экономической эффективности применения ритуксимаба для лечения НХЛ проведена

на основе данных Витебского областного онкодиспансера и Витебского патологоанатомического бюро (табл. 4).

Анализ продемонстрировал высокую диагностическую ценность ИГХ-диагностики при определении потребности в таргетной терапии ритуксимабом. Число пациентов, которым необходимо

Порядок расчетов стоимостных коэффициентов для определения полезности ИГХ-диагностики при назначении ритуксимаба пациентам с НХЛ за год

Показатель	Расчет на основании модели применения ритуксимаба
Число выявленных случаев НХЛ	73
Число проведенных исследований ГХД	71
Число пациентов, у которых результат исследования был положительным	59
Число пациентов, у которых результат исследования был отрицательным	12
Стоимость иммунохимиотерапии (рассчитанная теоретически и на основе данных реальной практики), евро/год на одного пациента	16308
Стоимость одного гистохимического исследования, евро	103
Общая стоимость гистохимических исследований, евро/год	24692
Число пациентов, у которых проводили иммунохимиотерапию ритуксимабом	28
Стоимость гистохимических исследований, на основании которых проводилась иммунохимиотерапия ритуксимабом, евро/год	2881
Стоимость гистохимических исследований, на основании которых не проводилась иммунохимиотерапия ритуксимабом, евро/год	4424
Потенциальная общая стоимость иммунохимиотерапии для всех пациентов в отсутствие проведения ИГХ-диагностики, евро/год	1157883
Общая стоимость иммунохимиотерапии для всех пациентов, которым показана иммунохимиотерапия, евро/год	962184,1
Общая стоимость иммунохимиотерапии для пациентов, которым реально проводили лечение, евро/год	456629,8
Абсолютный риск выявления пациента с показаниями к лечению ритуксимабом	0,8
Абсолютный риск лечения ритуксимабом в реальной клинической практике	0,5
Число пациентов, которым необходимо провести ИГХИ для того, чтобы выявить один случай потребности в иммунохимиотерапии	1,2
Число пациентов, которым необходимо провести ИГХИ для того, чтобы выявить одного реально пролеченного пациента	2,1
Потенциальная стоимость лечения пациентов, у которых получены отрицательные результаты ИГХ-диагностики (предотвращенные затраты), евро/год	195698
Потенциальная стоимость лечения пациентов, у которых получены положительные результаты ИГХ-диагностики, но лечение не проводилось (противопоказания, непереносимость и т.д.), евро/год	505554
Стоимость 1 случая выявления пациента с показаниями для лечения ритуксимабом	418,5
Стоимость 1 случая выявления пациента, в дальнейшем пролеченного ритуксимабом	881,9
Весовой коэффициент бремени ИГХД в общем бремени назначенной иммуногистохимиотерапии для общего количества ИГХ-исследований	0,0004
Весовой коэффициент бремени ИГХД в общем бремени назначенной иммуногистохимиотерапии в случае назначения ритуксимаба	0,0019
Соотношение стоимости ИГХ-диагностики и потенциально предотвращенных затрат	7,9

провести ИГХИ для того, чтобы выявить один случай потребности в иммунохимиотерапии составило 1,2, таким образом, лечения требуют 10 из 12 пациентов. На практике данный коэффициент составил 2,1, то есть лечение получают 10 из 21 па-

циента. Стоимость 1 случая выявления пациента с показаниями для лечения ритуксимабом составляет 418,5 евро и увеличивается до 881,9 евро в ситуации, когда невозможность применения препарата обнаруживается уже после проведения

ИГХ-исследования. Соответственно, клиническая эффективность ИГХ-исследования повышается при тщательном отборе пациентов: учет показаний и противопоказаний к дальнейшей таргетной терапии и исключение пациентов, у которых данный способ лечения невозможен. Потенциальная стоимость лечения пациентов, у которых получены отрицательные результаты ИГХ-диагностики (предотвращенные затраты), составила 195698 евро/год. При общей годовой стоимости диагностикума 24692 евро/год абсолютная экономия в случае Витебской области составила 171006 евро/год: соотношение стоимости ИГХ-диагностики и потенциально предотвращенных затрат составит 7,9. Учитывая высокую среднюю стоимость таргетной терапии, стоимостная составляющая ИГХ-диагностики в общем бюджете заболевания очень мала: весовой коэффициент бремени ИГХ-диагностики в общем бремени назначенной иммуногистохимиотерапии для общего количества ИГХ-исследований составил 0,0004, а в случае назначения ритуксимаба – 0,0019.

Таким образом, осуществлены анализ использования ИГХ-диагностики для обоснования таргетной терапии НХЛ и оценка экономической эффективности диагностической процедуры. Исследование имеет ряд ограничений. Прежде всего, это модельный характер с использованием усредненных схем иммунохимиотерапии и ИГХ-диагностики. Точность оценок так же снижается в связи с нестабильностью курсовых значений стоимости национальной валюты. Таким образом, в перспективе необходимы данные специально проведенных проспективных исследований «стоимости болезни» НХЛ для использования в качестве базы при обосновании внедрения новых способов лечения и диагностики.

Выводы

Среднегодовое количество вновь выявленных случаев НХЛ в течение 10 лет, при тенденции к росту, было приблизительно одинаковым, что позволяет планировать количество определений и заказывать наборы для ИГХ-диагностики НХЛ в пределах 100 определений на год на областное патологоанатомическое бюро.

Во всех областях Республики Беларусь для иммунофенотипирования НХЛ использовались приблизительно одинаковые наборы ИГХ-реактивов, которые не достигали количества наименований (33 наименования), рекомендуемого национальными алгоритмами диагностики и лечения злокачественных новообразований, соответственно, существует резерв повышения точности диагностики.

Необходимы отечественные данные в отношении анализа «стоимости болезни», полученные в исследованиях теоретического и практического характера по проведению полихимиотерапии для проведения клинико-экономических исследований по обоснованию включения/исключения дорогостоящих иммуногистохимических методов и способов диагностики онкологических заболеваний.

Литература

1. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований / Ю.И.Аверкин [и др.]; под ред. О.Г.Суконко, С.А.Красного. – Минск, 2012. – 508 с.
2. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований: приказ Минздрава от 11.03.2012 г. №258.
3. Аринина Е.Е., Рашид М.А. Долгосрочный экономический анализ эффективности поддерживающей терапии ритуксимабом при фолликулярной лимфоме // Фармакоэкономика. – 2011. – №2. – С.18–25.
4. Воробейчикова, О. Лимфомы: связать симптомы в узел // Медицинский вестник. – №42.
5. Клинические протоколы «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований»: приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 11.03.2012 г. №258
6. Мабтера®. Инструкция по медицинскому применению для специалистов.
7. Методические рекомендации по проведению HER-2 тестирования рака молочной железы / Л.Э.Завалишина [и др.]. – М: Медицина, 2011. – 24 с.
8. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: пер. с англ. / Р.Флетчер, С.Флетчер, Э.Вагнер. – 3-е изд. – М.: Медиа Сфера, 2004. – 352 с.
9. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю. Теоретические основы фармакоэкономического метода: анализ «влияния на бюджет» // Фармакоэкономика. – 2011. – №2. – С.9–12.
10. Ягудина Р.И., Аринина Е.Е. Анализ стоимости стандарта диагностики и лечения больных с миелобластомой и другими гемобластомами на примере неходжкинских лимфом в условиях российского здравоохранения // Фармакоэкономика. – 2010. – №2. – С.39–43.
11. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Фармакоэкономика в онкологии. – Шико, 2011. – 424 с.
12. Baer I. [et al.] Barriers to the Access and Use of Rituximab in Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia: A Physician Survey // Pharmaceuticals (Basel), 2014, 7: 530–544.
13. Centre for Evidence Based Medicine: EBM Tools: Critical Appraisal: NNT. Электронный ресурс: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1044> (доступ 25.05.2014).
14. Cheson B.D. What Is New in Lymphoma? // CA Cancer. J. Clin., 2004, 54: 260–272.

15. CHOosing Interventions that are Cost Effective (WHO-CHOICE). [Электронный ресурс] http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/index.html (доступ 26.05.2014).
16. Fields P. [et al.] De novo treatment of diffuse large B-cell lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, gemcitabine, and prednisolone in patients with cardiac comorbidity: a United Kingdom National Cancer Research Institute trial // *J. Clin. Oncol.*, 2014, 32 (4): 282–287.
17. Hall P. Updated cost-effectiveness analysis of trastuzumab for early breast cancer: a UK perspective considering duration of benefit, long-term toxicity and pattern of recurrence // *Pharmacoeconomics*, 2011, 29(5): 415–432.
18. Hollander N. Immunotherapy for B-cell lymphoma: current status and prospective advances // *Front. Immunol.*, 2012, 3: 1–15.
19. Hornberger J. Cost-effectiveness of rituximab as maintenance therapy in patients with follicular non-Hodgkin lymphoma after responding to first-line rituximab plus chemotherapy // *Leuk. Lymphoma*, 2012, 53 (12): 2371–2377.
20. Jemal A., Tiwari R., Murray T. [et al.] Cancer statistics, 2004 // *CA Cancer. J. Clin.*, 2004, 54: 8–29.
21. Raab, S. The cost-effectiveness of immunohistochemistry // *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2000, 124 (8): 1185–1191.
22. Rituximab for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Issue date: September 2003. Review date: August 2006. [Электронный ресурс]: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11506/32679/32679.pdf> (доступ 25.05.2014).
23. Waibel, M. [et al.] Rational combination therapies targeting survival signaling in aggressive B-cell leukemia/lymphoma // *Curr. Opin. Hematol.* – 2014 [Электронный ресурс]: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rational+combination+therapies+targeting+survival+signaling+in+aggressive+B-cell+leukemia%2Flymphoma> (доступ 26.05.2014).
24. Zhou, Z. [et al.] An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era // *Blood*, 2014, 123 (6): 837–842.
25. Zinzani, P. [et al.] Immunophenotype and intermediate-high international prognostic index score are prognostic factors for therapy in diffuse large B-cell lymphoma patients // *Cancer*, 2010, 116 (24): 5667–5675.

COST-EFFICIENCY OF PHARMACODIAGNOSTICS OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS IN HEALTH CARE OF THE REPUBLIC OF BELARUS

¹E.Yu.Krylov, ²I.N.Kozhanova, ²I.S.Romanova, ²L.N.Gavrilenko, ³M.M.Sachek
¹ Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus
² Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus
³ Republican Scientific and Practical Center of Medical Technologies, Informatization, Administration and Management of Health, Minsk, Republic of Belarus

Non-Hodgkin's lymphomas (NHLs) are a group of highly aggressive blood cancer, mostly affecting young, working-age people, and children. The use of targeted therapy based on pre-immunohistochemical diagnostics of these diseases makes them more curable and significantly improves the opportunity for patients. The purpose of this study is to analyze the cost-effectiveness of pharmacodiagnosics of NHLs and to forecast the cost of immunohistochemical reagents. As a result of this analysis the economic burden of the immunohistochemical diagnostics as regards the total "cost of illness" in targeted therapy has been determined and opportunities to improve the pharmacoeconomic efficiency have been identified.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОЦИОЛОГИЧЕСКОГО ОПРОСА)

¹ Н.А.Мартусевич, ² Е.В.Кундер, ³ Е.Е.Кучко, ³ И.В.Левицкая

¹ Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск, Республика Беларусь

² Белорусская медицинская академия последипломного образования,
г. Минск, Республика Беларусь

³ Государственный институт управления и социальных технологий БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь

С целью изучения своевременности диагностики ревматоидного артрита (РА), а также оценки эффективности и переносимости применения метотрексата проведено пилотное социологическое исследование. Установлено, что удельный вес пациентов, которым диагноз РА был верифицирован в оптимальные сроки (в течение трех месяцев), составил 38,4%, что является недостаточным, учитывая важную прогностическую значимость ранней диагностики и фармакотерапии заболевания. Метотрексат является основным препаратом в лечении РА: по результатам социологического опроса его принимают 95,2% пациентов. Выявлены различия в эффективности и переносимости метотрексата отечественного (РУП «Белмедпрепараты») и импортного (метотрексат-эбеве, Австрия) производства.

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой одно из наиболее тяжелых инвалидизирующих ревматических заболеваний, поражая 0,5–1,0% населения земного шара. Несмотря на значительные достижения в понимании механизмов развития и прогрессирования заболевания, до настоящего времени РА является одной из важнейших проблем современной ревматологии [2]. До 50% пациентов, страдающих РА, становятся инвалидами в течение первых 5 лет от начала болезни; около 2/3 нетрудоспособны к десятому году болезни, 1/3 пациентов через 10 лет от начала заболевания нуждается в хирургическом вмешательстве – эндопротезировании суставов, артроскопической синовэктомии, корригирующих операциях на кистях и стопах [4]. Женщины, страдающие РА, прекращают трудовую деятельность в среднем за 4,8 года до наступления пенсионного возраста, мужчины – за 9,5 лет, а общая производительность труда в среднем снижается на 54,83% [1]. Формирование понятия «окно возможности», под которым понимают интервал времени, в течение которого назначаемая терапия РА дает наилучший результат; внедрение в 2010 г. концепции «*treat to target*» («лечение до достижения цели») позволили значительно улучшить результаты лечения, снизить показатели нетрудоспособности и, соответственно, экономические потери государства [1; 2]. Концепция «*treat to target*» пред-

ставляет собой пошагово выстроенную стратегию, включающую максимально раннее назначение терапии, определение в качестве лекарственного средства первой линии метотрексата, определение оптимального временного интервала для оценки эффективности терапии – 3–6 мес. и, в случае неэффективности, коррекцию терапии, а также место в лечении РА биотехнологических лекарственных средств/биоаналогов (БТЛС/Б) [3; 5; 6].

Начиная с 2010 года, ведущими белорусскими ревматологами была проведена огромная работа по актуализации вопроса диагностики РА на ранней стадии и внедрению концепции «*treat to target*» в практическое здравоохранение. Несмотря на позитивные тенденции, наметившиеся благодаря этому в диагностике и лечении РА в нашей стране, ряд позиций по оценке эффективности терапии, режиму дозирования «базисных препаратов» требует более активного мониторинга, а также учета фармакоэкономической составляющей терапии.

В соответствии с вышесказанным, нами была определена следующая **цель**: изучить своевременность диагностики РА, а также оценить эффективность и переносимость применения метотрексата по результатам социологического опроса.

Материал и методы

Для решения поставленных задач в период с 14 марта 2014 г. по 19 мая 2014 г. сотрудниками

научно-исследовательской лаборатории социологических и маркетинговых исследований «Общественное мнение» УО «Государственный институт управления и социальных технологий БГУ» было проведено пилотное социологическое исследование. Экспертами-консультантами в данном проекте выступали сотрудники кафедры кардиологии и ревматологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» и 3-й кафедры внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Объект исследования являлся комплексным и был представлен пациентами с РА, а также специалистами сферы здравоохранения, осуществляющими лечение или оказывающими консультативную и/или организационно-методическую помощь пациентам с заболеваниями ревматологического профиля. Был проведен социологический опрос представителей целевых групп; разработаны программные макеты ввода и статистической обработки эмпирических данных; осуществлены ввод данных и обработка информации, а также ее комплексный анализ.

Методика проведения исследования была связана с использованием опросных методов сбора информации: анкетного опроса и экспертных интервью. Анкетированный опрос осуществлялся в целевых группах: у пациентов с РА и врачей-ревматологов.

Анкетный опрос пациентов с РА: тип выборки – целевая; метод отбора – доступные случаи (все пациенты с заболеваниями ревматологического профиля, которые на день проведения опроса проходили лечение в стационаре). Объем выборочной совокупности составил 125 пациентов с РА. Опрос проводился по месту лечения пациентов в ревматологических отделениях УЗ «Брестская областная больница», УЗ «Витебская областная клиническая больница», УЗ «Гомельская областная больница», УЗ «Гродненская областная клиническая больница», УЗ «Минская областная клиническая больница», УЗ «Могилевская областная больница» и во всех клинических больницах г.Минска, имеющих ревматологические отделения. Анкетный опрос ревматологов был сплошным и осуществлен методом основного массива. Опрошено 68 ревматологов (что составляет 63,0% всех ревматологов республики). Опрос проводился по месту работы ревматологов (в больницах и поликлиниках), а также на областных конференциях и семинарах по ревматологии.

Ввод информации и статистическая обработка полученных данных осуществлялись с помощью программного пакета SPSS.

Основными методами количественного и качественного анализа полученной информации выступили описательный анализ, эмпирическая типологизация, сравнительный анализ.

Результаты и обсуждение

Из числа пациентов стационарных учреждений здравоохранения, принявших участие в опросе, диагноз РА был выявлен у 125 человек. Гендерная структура пациентов с РА была представлена следующим образом: 87,2% (n=109) составляли лица женского пола, 12,8% (n=16) – мужского. В выборке доминировали пациенты в возрасте от 45 до 59 лет – 54,4% (n=68). Удельный вес других возрастных групп был меньшим: пациенты в возрасте до 29 лет составляли 4,0% (n=5), 30–44 года – 13,6% (n=17), 60 лет и старше – 28,0% (n=35).

Нами были проанализированы сроки верификации диагноза РА от момента первого обращения к врачу. Данный интервал времени имеет важное значение с позиции прогнозирования дальнейшего течения заболевания и оценки эффективности проводимой терапии. Оптимальным, с точки зрения эффективности лечения, считается интервал в течение 3 месяцев от момента появления первых клинических проявлений заболевания [5].

В нашем исследовании удельный вес пациентов, диагноз у которых был верифицирован в течение 3 месяцев от момента обращения за помощью, составил 38,4% (n=48), от 3 до 12 месяцев – 34,4% (n=43). О том, что от первого контакта с врачом до постановки диагноза РА прошло больше одного года, заявили 25,6% (n=32) пациентов. Затруднились оценить, в течение какого времени был поставлен диагноз, 1,6% респондентов (n=2).

Таким образом, удельный вес пациентов, которым диагноз РА был верифицирован в оптимальные сроки, составил всего лишь 38,4%. Это указывает на необходимость актуализации важности своевременной диагностики РА среди врачей-терапевтов и врачей-ревматологов. На основании полученных результатов нами были проанализированы сроки от момента обращения пациентов с симптомами РА к врачу-терапевту до направления к врачу-ревматологу.

У абсолютного большинства пациентов – 70,4% (n=88) – первое обращение по поводу симптомов заболевания было к врачу-терапевту. Непосредственно к врачу-ревматологу с данной проблемой обратились лишь 18,4% (n=23) пациентов с РА. С другими специалистами (хирургом, травматологом, неврологом) впервые консультировались по поводу симптомов заболевания 11,2% (n=14) пациентов.

В каждом втором случае – 52,8% (n=66) – после обращения пациента к терапевту он был осмотрен ревматологом в течение месяца. До направления к ревматологу прошло 2–3 мес. у 14,4% (n=18), 4–6 мес. – 8,8% (n=11), 7–12 мес. – 10,4% (n=13) пациентов. В 13,6% (n=17) случаев только спустя год наблюдения у непрофильного специалиста пациентов направили к ревматологу.

В соответствии с концепцией «*treat to target*» препаратом первой линии в лечении РА является метотрексат. Оптимальная эффективная доза, позволяющая достичь ремиссии при РА, составляет 20–30 мг в неделю. В соответствии с этим, нами были проанализированы частота применения метотрексата у пациентов с РА, адекватность принимаемой дозы препарата, а также частота достижения ремиссии.

Учитывая наличие в Республике Беларусь метотрексата нескольких производителей, среди которых наиболее часто применяются метотрексат-эбеве (Австрия) и метотрексат отечественного производства (РУП «Белмедпрепараты»), нами также был проведен сравнительный анализ их эффективности.

Метотрексат применяли при лечении 95,2% (119 чел.) пациентов, принявших участие в исследовании.

Из числа пациентов, применявших метотрексат, опыт применения отечественного препарата имели 84,1% пациентов, а метотрексата-эбеве – 55,5%. Причем, почти половина пациентов (45,4%, n=54) имели опыт применения как отечественного, так и импортного метотрексата. Только метотрексат-эбеве применяли при лечении 10,1% (n=12), только отечественный – 38,7% (n=46) респондентов.

В дозе, рекомендуемой для эффективной терапии РА (17,5–20 мг в неделю), метотрексат принимали только 1,5% пациентов, при этом это имело отношение только к метотрексату импортного производства (табл. 1).

Доминирующее число пациентов принимало метотрексат-эбеве в дозе 12,5–15 мг в неделю (37,9%), в то время как метотрексат отечественного производства – в дозе 7,5–10 мг/нед. (42%), что является недостаточным для эффективной терапии РА.

Пациенты, принимающие отечественный метотрексат, отметили следующие его характеристики: нет сложностей с его приобретением – 76,0% (76 из 100 пациентов);

он эффективен – 29,0% (n=29);

доступен по цене – 28,0% (n=28);

имеет много побочных эффектов, противопоказаний – 27,0% (n=27).

Метотрексат импортного производства пациенты охарактеризовали следующим образом:

он эффективен – 93,9% (62 из 66 пациентов);

имеет минимум побочных эффектов – 48,5% (n=32);

имеет небольшое число противопоказаний – 42,4% (n=28);

он малотоксичен – 22,7% (n=15);

доступен по цене – 18,2% (n=12);

есть сложность с его приобретением – 12,1% (n=8).

Таким образом, по результатам проведенного опроса, нами была выявлена разница в дозах принимаемого метотрексата в зависимости от производителя: более высокая при приеме метотрексата-эбеве и более низкая – при применении метотрексата отечественного производства.

Пациенты оценили метотрексат как эффективное лекарственное средство в 93,9% случаев при применении импортного метотрексата, в то время как аналогичную оценку при применении метотрексата отечественного производства дали только 29% пациентов.

Нами был проведен анализ анкетирования врачей-ревматологов в отношении причин отмены метотрексата (табл. 2).

Таблица 1

Дозы метотрексата отечественного и импортного производства, применяемые в лечении пациентов с ревматоидным артритом в реальной клинической практике

Доза метотрексата	Метотрексат (РУП «Белмедпрепараты») % (абс.)	Метотрексат-эбеве (Австрия) % (абс.)
7,5–10 мг/нед	42,0% (42)	30,3 (20)
10–12,5 мг/нед	25,0% (25)	15,2 (10)
12,5–15 мг/нед	23,0% (23)	37,9 (25)
15–17,5 мг/нед	6,0% (6)	13,6 (9)
17,5–20 мг/нед	–	1,5 (1)
Нет ответа (не знают дозу)	4,0% (4)	1,5 (1)
Всего	100,0% (100)	100,0% (66)

**Оценочные данные ревматологов
по поводу удельного веса случаев отмены метотрексата**

Процент случаев отмены	Количество врачей-ревматологов, указавших соответствующий удельный вес случаев отмены метотрексата, % (абс.)					
	Метотрексат отечественного производства			Метотрексат-эбеве		
	Неэффективность	Токсичность	Другие причины	Неэффективность	Токсичность	Другие причины
0	5,9% (4)	–	33,8% (23)	32,4% (22)	30,9% (21)	1,5% (1)
1–5	–	1,5% (1)	7,4% (5)	7,4% (5)	5,9% (4)	–
10	1,5% (1)	5,9% (4)	7,4% (5)	11,8% (8)	17,6% (12)	1,5% (1)
15	4,4% (1)	–	–	2,9% (2)	1,5% (1)	–
20	13,2% (9)	2,9% (2)	5,9% (4)	7,4% (5)	1,5% (1)	–
25	–	1,5% (1)	–	–	–	–
30	5,9% (4)	4,4% (3)	4,4% (3)	2,9% (2)	5,9% (4)	1,5% (1)
35	–	1,5% (1)	–	–	–	–
40	5,9% (4)	2,9% (2)	2,9% (2)	1,5% (1)	–	–
50	19,1% (13)	22,1% (15)	2,9% (2)	–	–	2,9% (2)
60	1,5% (1)	7,4% (5)	–	–	–	4,4% (3)
70	1,5% (1)	–	–	–	–	4,4% (3)
80	3,0% (2)	11,7% (8)	–	–	2,9% (2)	8,8% (6)
90	4,4% (3)	3,0% (2)	–	–	–	10,3% (7)
95–100	–	1,5% (1)	1,5% (1)	–	–	30,8% (21)
Нет ответа	33,8% (23)	33,8% (23)	33,8% (23)	33,8% (23)	33,8% (23)	33,8% (23)
Средние показатели						
Значения средних	Причины отмены метотрексата отечественного производства			Причины отмены метотрексата-эбеве		
	Неэффективность	Токсичность	Другие причины	Неэффективность	Токсичность	Другие причины
Mean	38,11%	50,33%	11,56%	7,31%	9,96%	82,51%
Median	40,00%	50,00%	0,00%	1,00%	2,00%	90,00%

Среди основных причин отмены метотрексата отечественного производства была отмечена токсичность (50,33%), в то время как в случае приема метотрексата-эбеве – другие причины (82,51%). Неэффективность фигурировала, в среднем, в 38,11% случаев применения метотрексата отечественного производства, в то время как при применении метотрексата-эбеве эта причина отмены была указана лишь в 7,31% случаев.

Выводы

1. Удельный вес пациентов, которым диагноз РА был верифицирован в оптимальные сроки (в

течение трех месяцев), составил 38,4%, что является недостаточным, учитывая важную прогностическую значимость ранней диагностики и фармакотерапии заболевания.

2. Метотрексат является основным препаратом в лечении РА: по результатам социологического опроса метотрексат в настоящее время принимают 95,2% пациентов.

3. Результаты социологического опроса позволили выявить различную эффективность и переносимость метотрексата отечественного (РУП «Белмедпрепараты») и импортного (метотрексат-

эбеве, Австрия) производства. Пациенты оценили метотрексат как эффективное лекарственное средство в 93,9% случаев при применении импортного метотрексата, в то время как аналогичную оценку при применении метотрексата отечественного производства дали только 29% пациентов.

4. Среди основных причин отмены метотрексата отечественного производства была отмечена токсичность (50,33%), в то время как метотрексата-эбеве – другие причины (82,51%).

Литература

1. Вакуленко О.Ю., Кричевская О.А., Горячев Д.В. Взаимосвязь клинических характеристик ревматоидного артрита с трудоспособностью и производительностью труда // Научно-практическая ревматология. – 2012. – Т.52, №3. – С.60–67.
2. Насонов Е.Л. (ред.) Ревматология. Национальное руководство. – Москва: Гэотар-Медиа; 2008.
3. Funovits J., Aletaha D., Bykerk V. [et al.]. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: Methodological Report Phase I // Ann Rheum Dis. – 2010. – Vol.69. – P.1589–1595.
4. Girard F., Guillemin F., Novella J.L. Health-care use by rheumatoid arthritis compared with non-arthritic subjects // Rheumatology (Oxford). – 2002. – Vol.41 (2). – P.167–175.
5. O'Dell. Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity? // Arthritis Rheum. – 2002. – Vol.46. – P.283–285.
6. Van der Helm, van Mil A.H., Le Cessie S., van Dongen H. [et al.]. A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis:

how to guide individual treatment decisions // Arthritis Rheum. – 2007. – Vol.56. – P.433–440.

SOME ASPECTS OF RHEUMATOID ARTHRITIS PHARMACOTHERAPY IN CLINICAL PRACTICE (RESULTS OF A CASE STUDY)

¹N.A.Martusevich, ²E.V.Kunder, ³E.E.Kuchko, ³I.V.Levitskaya

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

² Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Republic of Belarus

³ State Institute of Management and Social Technologies of the Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus

In order to study the timeliness of rheumatoid arthritis (RA) diagnosis as well as to evaluate the methotrexate efficacy and tolerance a pilot case study has been conducted. It has been established that RA diagnosis is verified at the optimal time (within three months) in 38.4% of patients. Taking into account a prognostic significance of early disease diagnosis and pharmacotherapy, it is insufficient. According to the results of the case study methotrexate is the main drug for the treatment of RA and 95.2% of patients take it. A diverse efficacy and tolerance of domestic (Belmedpreparaty) and imported (methotrexate ebewe, Austria) methotrexate has been defined.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ТЕРАПИИ HELICOBACTER PYLORI - ИНФЕКЦИИ В ХАБАРОВСКОМ КРАЕ

М.В.Мартынюк, С.Ш.Сулейманов, О.В.Молчанова

КГБООДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края, г. Хабаровск, Российская Федерация
КГБУЗ «Городская клиническая поликлиника №3», г. Хабаровск, Российская Федерация

Проведена оценка клинико-экономической эффективности различных схем антихеликобактерной терапии в Хабаровском крае. Показано, что наиболее рациональной схемой эрадикационной терапии H.pylori в крае является так называемая последовательная терапия, коэффициент «затраты/эффективность» которой минимален (6,13 руб. на 1% удачно проведенной эрадикации).

Кислотозависимые заболевания, относятся к наиболее распространенным болезням желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Обсуждение патологии желудка, двенадцатиперстной кишки (ДПК) на сегодняшний день невозможно без учета хеликобактерной инфекции. Практически 95–100% язв, локализованных в ДПК, и более 70–80% язв желудочной локализации связаны с персистенцией Helicobacter pylori [1–4]. Международное агентство по изучению рака признало H.pylori-инфекцию карциногеном I класса риска [5].

Необходимость установления единого подхода к диагностике и терапии H.pylori-инфекции послужила основой для создания международных и российских ассоциаций по изучению данной проблемы. В настоящее время в России обсуждены и приняты в качестве руководств по ведению больных с хеликобактерной инфекцией международное Четвертое Маастрихтское соглашение и рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации 2012 года [4, 6].

Создание новых рекомендаций продиктовано необходимостью разработки высокоэффективных схем эрадикационной терапии в условиях прогрессирующего роста резистентности микроорганизма к большинству традиционно используемых антибиотиков, что приводит к снижению эффективности эрадикации с 80–90 до 30–60%. При выборе схем терапии, согласно современным рекомендациям, необходимо учитывать региональный уровень антибиотикорезистентности, что предопределяет эффективность той или иной схемы в регионе. Однако технически весьма сложно выполнить проведение исследования для определения антибиотикорезистентности Helicobacter pylori, в том числе в Хабаровском крае. Более того, в оригинале Маастрихтского соглашения подчеркивается важность региональных клинико-экономичес-

ких исследований при формировании рекомендаций по выбору терапии.

Имеется ограниченное количество работ, сравнивающих клинико-экономическую эффективность различных схем эрадикации [7, 8]. Проблема выявления наиболее клинически и экономически оправданных схем терапии по-прежнему остается актуальной, в том числе в отношении отдельно представленного региона.

В ходе настоящего исследования осуществлен клинико-экономический анализ различных схем эрадикационной терапии у больных с кислотозависимыми заболеваниями ЖКТ в Хабаровском крае.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 347 пациентов с эрозивно-язвенной патологией желудка и ДПК на стадии клинико-эндоскопического обострения. Мужчин – 92 чел. (26,5%), женщин – 255 чел. (73,5%). Эрадикация H.pylori всем пациентам проводилась впервые. С целью верификации патологии верхних отделов ЖКТ пациентам делали ФГДС с проведением уреазного теста для диагностики H.pylori-инфекции до лечения, также проводили дыхательный тест с меченой мочевиной, определяли антиген H.pylori в кале. Для оценки эндоскопической динамики и контроля успешности эрадикации H.pylori через 4–6 недель после курса эрадикационной терапии проводились повторная ФГДС с быстрым уреазным тестом, определение антигена H.pylori в кале.

Включенные в исследование пациенты были случайным образом распределены на четыре группы в зависимости от проводимой терапии:

1. Омепразол (Омез) 20мг 2 раза в сутки + Кларитромицин (Клабакс) 500мг 2 раза в сутки + Амоксициллин (Хиконцил) 1000мг 2 раза в сутки; **ОАК-7 дней.**

2. Омепразол (Омез) 20мг 2 раза в сутки + Кларитромицин (Клабакс) 500мг 2 раза в сутки +

Амоксициллин (Хиконцил) 1000мг 2 раза в сутки; **ОАК-14 дней.**

3. Омепразол (Омез) 20мг 2 раза в сутки + Кларитромицин (Клабакс) 500мг 2 раза в сутки + Амоксициллин (Хиконцил) 1000мг 2 раза в сутки; **ОАК-10 дней.**

4. Омепразол (Омез) 20мг 2 раза в сутки + Амоксициллин (Хиконцил) 1000мг 2 раза в сутки 5 дней, далее Омепразол (Омез) 20мг 2 раза в сутки + Кларитромицин (Клабакс) 500мг 2 раза в сутки + Тинидазол 500мг 2 раза в сутки 5 дней; **ОА + ОКТ.**

Всем больным до начала эрадикации проводилось лечение Омепразолом (Омез) 20мг 2 раза в сутки 5 дней.

Для оценки клинической эффективности сравнивались доли (в процентах) благоприятных клинических (купирование болевого и диспепсического синдромов) и эндоскопических (рубцевание язвенного дефекта и/или эпителизация эрозивного поражения слизистой желудка и ДПК) исходов при использовании различных схем эрадикационной терапии. Оценивалась доля отрицательных результатов уреазного теста при проведении повторной ФГДС и результата анализа кала на определение антигена *H.pylori*.

Для проведения фармакоэкономического анализа и в дальнейшем назначались препараты для эрадикационной терапии одних фирм-производителей.

Полная стоимость лечения больного в амбулаторных условиях рассчитывалась с учетом референтных цен препаратов согласно данным аптек г. Хабаровска за 2013 год, а также нормативам Хабаровской краевой комиссии по тарификации медицинских услуг на 2013 год.

Фармакоэкономический анализ проводился с определением показателя СЕР-соотношения затраты/эффективность (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности). В качестве единицы эффективности взят процент удачно проведенной эрадикационной терапии.

Результаты исследования

Данные по эффективности различных вариантов антихеликобактерной терапии представлены в табл. 1.

При сравнении частоты благоприятных клинико-эндоскопических исходов у больных в сравниваемых группах выявлено пропорциональное увеличение эффективности терапии соответственно продолжительности курса лечения. Неблагоприятными были расценены случаи сохранения преимущественно диспепсического и болевого синдромов на фоне сопутствующих изменений панкреато-билиарной системы. В единичных случаях эндоскопически сохранялись изменения в виде эрозивного поражения антрального отдела желудка и луковицы ДПК и сопутствующей рефлюксной патологии, что требовало в дальнейшем продолжения антисекреторной терапии в комбинации с лекарственными препаратами других групп по показаниям.

Результаты фармакоэкономического анализа применения различных схем эрадикационной терапии представлены в табл. 2.

Коэффициент «затраты/эффективность» при использовании схемы эрадикации ОА+ОКТ составил 6,13, ОАК 14 дней – 13,85, ОАК 10 дней – 9,96, ОАК 7 дней – 8,53. Более оптимальными с позиций клинико-экономического анализа являются варианты применения схем лечения с наименьшими показателями.

Обсуждение результатов и выводы

В настоящее время согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации (2012 г.) в качестве схемы эрадикации *H.pylori* первой линии рекомендуется использовать стандартную трехкомпонентную схему: ИПП 20мг 2 раза в сутки + Кларитромицин 500мг 2 раза в сутки + Амоксициллин 1000мг 2 раза в сутки 7–10–14 дней. Считается, что увеличение сроков проведения схемы эрадикации от 7 до 14 дней необходимо для возможного преодоления возрастающей антибиотикорезистентности к кларитромицину. Однако иссле-

Таблица 1

Клинико-эндоскопический анализ различных схем эрадикационной терапии *H.pylori*

	ОАК 7 дней	ОАК 10 дней	ОАК 14 дней	ОА+ОКТ
Количество больных	117	73	126	31
Процент благоприятных клинических результатов	78,6	82,0	92,1	87,1
Процент благоприятных эндоскопических результатов	84,2	86,4	91,8	90,2
Процент удачной эрадикации <i>H.pylori</i>	74,7	91,4	92,1	90,3

Фармакоэкономический анализ различных схем эрадикационной терапии *H.pylori*

Схема	Стоимость курса эрадикации, руб.	Стоимость случая лечения, руб.	Процент эрадикации <i>H.pylori</i>	Коэффициент «затраты/эффективность»
ОАК 7 дней	637,84	3663,84	74,7	8,53
ОАК 10 дней	911,20	3937,20	91,4	9,96
ОАК 14 дней	1275,68	4301,68	92,1	13,85
ОА+ОКТ	553,60	3579,60	90,3	6,13

довать уровень резистентности штаммов *H.pylori* к кларитромицину в Дальневосточном регионе, и, в частности, в г. Хабаровске, не представляется возможным. Поэтому, основываясь на рекомендации по ведению пациентов с *H.pylori*-ассоциированными заболеваниями, необходимо выбирать те схемы эрадикационной терапии в конкретном регионе, которые будут оптимальны по соотношению эффективности, безопасности, комплаентности и фармакоэкономической обоснованности.

Проведенный клинико-экономический анализ показал, что наиболее рациональной схемой эрадикационной терапии *H.pylori* в крае является так называемая последовательная терапия, коэффициент «затраты/эффективность» которой минимален (6,13 руб. на 1% удачно проведенной эрадикации). В настоящее время считается, что применение такой схемы позволяет преодолевать резистентность *H.pylori* к кларитромицину. Тем не менее, согласительные документы ставят данную схему лечения в схему резерва.

Следует отметить сравнимые показатели коэффициента «затраты/эффективность» при использовании 7- и 10-дневных схем эрадикации (8,53 и 9,96). Однако, с учетом разницы в показателях эффективности эрадикации (соответственно 74,7 и 91,4%), клинически в регионе более оправдано использование 10-дневной тройной терапии первой линии: омепразол+кларитромицин+амоксциллин в стандартных дозах.

Литература

- Ивашкин, В.Т. Основные положения II Маастрихтского соглашения: какие рекомендации по лечению заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, нужны в России? / В.Т.Ивашкин, В.А.Исаков // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – Т.11, №3. – С.77–85.
- Лапина, Т.Л. Выбор схемы эрадикационной терапии при *Helicobacter pylori* в случае необходимости повторного лечения // Врач. – 2008. – №4. – С.64–67.
- Маев, И.В. Современные стандарты лечения кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с *H.pylori* (материалы консенсуса Маастрихт-3) /

И.В.Маев, А.А.Самсонов // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. – 2006. – Т.8, №1. – Режим доступа: <http://www.gastroscan.ru/literature/authors/2188>.

- Рекомендации Российской ассоциации по диагностике и лечению *Helicobacter pylori* у взрослых // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – №1. – С.87–89.
- Malferthiener, P. Prevention of gastric cancer by *Helicobacter pylori* eradication // Maastricht-3 Guidelines for *Helicobacter pylori* infection. 13 United European Gastroenterology Week. – Copenhagen, 2005.
- Gatta, L. Global eradication rates for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy / N.Vakil, D.Vaira, C.Scarpignato // BMJ, 2013, Aug 7: 347–f4587.
- Исаков, В.А. Сравнительный анализ эффективности двух схем эрадикации НР на основе омепразола, кларитромицина и амоксициллина у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки: результаты рандомизированного двойного-слепого, контролируемого исследования / В.А.Исаков, И.В.Маев, Ж.Ю.Ганская, Е.М.Подгорбунских // Эксперимент. и клин. гастроэнтерология. – 2003. – №3. – С.8–12.
- Цуканов, В.В. Современные аспекты эрадикации *Helicobacter pylori* / В.В.Цуканов, О.С.Омельчугова, П.Л.Щербаков // Гастроэнтерология. – 2010. – №2.

COMPARATIVE ANALYSIS OF CLINICOECONOMIC EFFECTIVENESS OF VARIOUS REGIMENS OF TREATMENT OF H.PYLORI INFECTION

M.Martynyuk, S.Suleymanov, O.Molchanova
Postgraduate Institute for Public Health Specialists, Ministry of Health of the Khabarovsk Territory, Khabarovsk, Russian Federation
City Clinical Polyclinic No.3, Khabarovsk, Russian Federation

The clinicoeconomic effectiveness of various regimens of the anti-*Helicobacter pylori* therapy in the Khabarovsk Territory was evaluated. It was shown that the most rational regimen of *H.pylori* eradication therapy was the so-called stepwise therapy, which had the minimal cost-effectiveness ratio.

«ЛЕСТНИЦА АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ» КАК ИНСТРУМЕНТ БОРЬБЫ С РОСТОМ РЕЗИСТЕНТНОСТИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ФЛОРЫ К АНТИБИОТИКАМ

В.А.Матвеев, В.В.Шевцова

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь
УЗ «Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи»,
г. Витебск, Республика Беларусь

Рассматривается разумная стратегия использования антибиотиков с целью торможения темпов роста резистентности бактерий к антибактериальным препаратам без ограничения их применения. Приводится вариант «лестницы антибактериальной терапии», широко апробированный авторами на практике как в ситуациях, когда этиологические агенты известны, так и в случаях, когда возбудитель не выделен.

Антибактериальная терапия (АТБ-терапия) является одним из самых серьезных успехов человечества в области медицины. Ни в одной другой сфере борьбы с болезнями не достигнуты столь выдающиеся успехи. Благодаря антибиотикам (АТБ) стали возможными целые новые направления, например, пересадка органов, выхаживание новорожденных с критически малой массой тела при рождении; существенно расширился спектр и объем возможных оперативных вмешательств. Использование АТБ открывает все большие возможности лечения при целом ряде исконно терапевтических заболеваний, таких как язвенная болезнь, атеросклероз и др. [1–3]. Прилагаются значительные усилия по этиологической расшифровке ряда других тяжелых соматических патологий.

В то же время у АТБ-терапии, без которой в настоящее время уже немислимо само существование медицины, есть огромный фундаментальный недостаток. Широкое использование АТБ привело к резкой активации эволюционно закрепленных механизмов противодействия бактерий этим лекарственным средствам. В результате, обратной стороной успехов АТБ-терапии стал широкий рост резистентности к АТБ бактериальной флоры [4–7]. Причем этот процесс носит глубинный характер и никакими мерами окончательно предотвращен быть не может. На фоне все больших трудностей с созданием новых АТБ-средств подобная ситуация, в конечном итоге, способна привести к ограничению, а в дальнейшем и к полной потере эффективности данного вида лечения. Реальность такого развития событий подтверждается позицией ВОЗ, считающей растущую антибиотикорезистентность угрозой для человечества и сформулировавшей в 2001 г. Глобальную стратегию борь-

бы с этим опасным явлением [18]. При этом, хотя предусмотренные указанным документом меры представляются абсолютно правильными и всеобъемлющими, реальный результат до настоящего времени не достигнут, и мы в целом продолжаем проигрывать битву с инфекциями.

По-видимому, для решения поставленной глобальной задачи необходимы принципиально новые методы. Следует добиться максимального торможения темпов роста резистентности бактерий к АТБ-препаратам без ограничения их назначения. Такая цель, с нашей точки зрения, может быть достигнута только при переходе от сегодняшнего достаточно беспорядочного применения АТБ к разумной сберегающей стратегии, действующей на уровне каждого специалиста, стационара, государства и всего человечества. Подобная система, в том числе, может основываться на так называемой «лестнице АТБ-терапии», вариант которой, широко апробированный нами в практике, приводится в настоящем исследовании.

Основные принципы, положенные в разработку

Базовым для дальнейших рассуждений положением является то, что частота резистентности патогенов к различным АТБ при прочих равных условиях определяется частотой назначения последних. Предлагаемая «лестница АТБ-терапии» представляет собой структурированное деление АТБ-препаратов по рекомендуемой частоте применения на основе их антибактериального спектра. Основной заложенной в нее идеей является максимальная унификация АТБ-терапии при различных клинических ситуациях.

Возможность подобного подхода определяется относительно ограниченным перечнем бак-

терий, вызывающих инфекционные процессы у здорового в принципе человека. Действительно, хотя внегоспитальные пневмонии вызываются большим числом этиологических агентов, как правило, это *S.pneumoniae*, *H.influenzae* либо атипичные бактерии [5, 8]. Сходная ситуация наблюдается при патологии ЛОР-органов или ХОБЛ: реально к перечисленным патогенам добавляются только стафилококки и анаэробы [5, 9–11]. Не слишком большой перечень микробов (в первую очередь, патогенные стрептококки и *E.coli*) присоединяются к уже названной группе возбудителей неосложненных инфекций мочевых путей, мягких тканей, воспалительных процессов в области тазовых органов и т.д. [4, 8, 10, 12]. При анализе приведенного утверждения следует иметь в виду, что оно не касается ослабленных, часто болеющих или явно иммунокомпрометированных лиц. Речь идет об относительно здоровых людях, составляющих подавляющую часть потребляющего АТБ населения. Для лечения данной категории больных целесообразно выделить всего несколько эффективных и подходящих по спектру АТБ-средств – базовых. Это отнюдь не худшие и не наиболее дешевые, а, в значительной степени, лучшие из современных препаратов, однако имеющие ограниченный основными патогенами спектр действия.

Иной подход, но также со стремлением к максимально возможной унификации, должен быть использован в более сложных клинических ситуациях. Так, у пациентов, находящихся на стационарном лечении, подвергшихся тяжелым оперативным вмешательствам, страдающих от серьезной соматической патологии, сопровождающейся иммунодефицитом, у хронических больных с инфекционными процессами причинная бактериальная флора гораздо разнообразнее. В дело вступают агенты, обладающие невысокой патогенностью, но зато весьма устойчивые к неблагоприятным факторам внешней среды, в том числе – к АТБ. Однако и здесь пациенты неоднородны: одни из них поступают из дома, АТБ-терапию в течение определенного времени не получали, спектр применявшихся препаратов был весьма ограничен. Другие явно инфицированы полирезистентными госпитальными штаммами либо состояние больных настолько серьезно, что оправдана тактика достижения немедленного результата «любой ценой».

В обоих указанных случаях применяют резервные АТБ, однако и их, исходя из описанных выше клинических ситуаций, целесообразно разделить на две группы. В первом случае пока-

заны АТБ резерва I очереди, являющиеся естественной заменой базовых препаратов при их недостаточной предполагаемой или реальной эффективности, во втором – назначают АТБ резерва II очереди, или «жизнеспасающие».

Общий перечень используемых АТБ постепенно расширяется, однако описанные ситуации встречаются гораздо реже, чем стандартные. Вследствие этого, хотя назначения становятся достаточно разнообразными, они реализуются у относительно небольшого числа пациентов, что препятствует развитию широкой резистентности патогенной флоры к АТБ резерва. При этом особый акцент придается сохранению активности «жизнеспасающих» АТБ-средств.

Предлагаемое деление АТБ не является завершенным. Существует еще одна принципиальная ситуация, способная кардинальным образом повлиять на выбор АТБ-препарата. Предложенные выше варианты используются в случае, если этиологический агент или агенты, вызвавшие инфекционный процесс, предполагаются, но точно не известны. Именно так обычно и приходится действовать врачу. Однако иногда, благодаря моноэтиологичности заболевания (например, скарлатина или рожа – всегда β -гемолитический стрептококк) либо высеvu причинной флоры, целевой бактериальный агент может быть точно известен. В такой ситуации, безусловно, выбор должен осуществляться на основании чувствительности патогена: известной биологической либо установленной в ходе исследования. Здесь появляется возможность в наибольшей степени использовать принцип «магической пули» Пауля Эрлиха, применяя не АТБ с широким спектром, вызывающие широкий рост резистентности не имеющей отношения к процессу флоры, а более узко направленные, то есть относительно безопасные препараты «для особых ситуаций».

Последний термин предлагается в связи с тем, что знание причинной флоры в реальной клинической практике является скорее исключением, чем правилом. Даже по мере совершенствования существующих методов бактериологической диагностики указанная проблема долго не будет полностью разрешена. Во-первых, решение о начале АТБ-терапии врач, как правило, должен принимать немедленно, тогда как любое исследование занимает определенное время, часто неприемлемо большое. Кроме того, весьма высока вероятность высева случайных патогенов, не имеющих отношения к этиологии целевого процесса. Последнее особенно опасно, так как практически не поддается критической оценке и способно повес-

ти мысль врача в абсолютно неверном направлении. Указанные ограничения делают посев биологических материалов на патогенную флору, к которому часто относятся как к методу «мечты», именно тем, чем он в действительности и является: вспомогательным тестом. С этим трудно смириться, но необходимо иметь в виду, что даже в случае полного успеха и выделения причинной бактерии, достигнутая точка является «мягкой», то есть промежуточной, поскольку для клинициста решающим вопросом является не «что растет», а «чем лечить».

В последнюю группу АТБ также могут быть отнесены препараты с исходно достаточно широким спектром действия, реальная эффективность которых резко сузилась в связи с ростом резистентности флоры. Примером могут служить тетрациклины или левомицетин, клинические показания к применению которых практически ограничили точечными воздействиями на особые микроорганизмы. Хотя применение таких лекарственных средств и ведет к дальнейшему росту резистентности к ним многих облигатных и условных патогенов, учитывая уже произошедшие потери действенности, данным негативным эффектом можно пренебречь.

«Лестница АТБ-терапии» и способы ее использования в клинической практике

Выделенные выше группы АТБ-препаратов располагают на отдельных ступеньках, в результате чего и возникает «лестница АТБ-терапии». При этом главной является первая ступенька, которую составляют базовые АТБ. Выбор указанных средств имеет особое значение, так как на них ложится основное число назначений АТБ. В связи с этим, данные препараты должны обладать целым комплексом уникальных качеств, основными из которых являются:

- универсальность – клиническая эффективность не менее 80% при стандартных инфекционных процессах;
- низкая токсичность и частота побочных эффектов;
- ценовая доступность;
- удобство применения с возможностью использования современных тактических подходов (ступенчатая терапия);
- медленное нарастание резистентности бактериальной флоры;
- отсутствие негативной предубежденности в отношении эффективности у врачей и больного.

Основную часть прочих АТБ-средств широкого спектра действия составляет разряд резервных. Они, в свою очередь, должны быть клини-

чески активными в отношении «резервных» возбудителей и иметь высокую устойчивость в отношении основных механизмов резистентности бактерий.

При дальнейшем делении АТБ-резерва на I и II очередь (2-я или 3-я ступенька) используется принцип нарастания указанных необходимых свойств с максимальной их концентрацией среди «жизнеспасающих» АТБ. Препараты для «особых клинических ситуаций» формируют 4-ю ступеньку.

Разработанный и используемый нами вариант «лестницы АТБ-терапии» представлен в табл.

Сформированная «Лестница...» направлена как бы сверху вниз. Этим подчеркивается то обстоятельство, что оптимальной ступенькой терапии является первая. Движение на последующие является вынужденной мерой, когда индивидуальные интересы больного становятся преобладающими по отношению к популяционным – минимальное индуцирование антибиотикорезистентности окружающей микрофлоры.

При использовании «Лестницы...» придерживаются следующих основных правил:

- в неосложненных клинических ситуациях всегда следует стремиться начинать с первой ступеньки;
- у нестандартных пациентов начальной ступенькой может быть любая;
- возможны комбинации АТБ как в пределах одной ступеньки, так и из разных, если это принципиально расширяет спектр или усиливает требуемое антибактериальное действие: при этом формируется ступенька n^+ (1+, 2+, 3+);
- в случае необходимости можно переступить через одну или несколько ступенек;
- спуск по лестнице при отсутствии желаемого лечебного эффекта, как правило, нецелесообразен, за исключением ухода с 4-й ступеньки в случае отсутствия эффекта «точного попадания»;
- пролонгированная АТБ-терапия на фоне улучшения состояния проводится препаратами той же ступеньки либо более низкой, но со снижением не более чем на одну (полторы при использовании системы n^+).

Три первых шага представляют собой эскалацию эмпирической терапии, четвертый – переход на принцип направленной терапии. Прохождение по всем ступеням не обязательно, так как основная часть больных (по замыслу более 80%) поправляется в начальной части «лестницы...». Предлагаемая система позволяет не только выбрать препарат (препараты) для начала терапии, что обеспечивают и многочисленные существующие кли-

Лестница антибактериальной терапии**

Базовые антибиотики	<ul style="list-style-type: none"> • Защищенные аминопенициллины: амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам; • Цефалоспорины II поколения: цефуроксим;
Антибиотики резерва I очереди	<ul style="list-style-type: none"> • Защищенные антисинегнойные пенициллины: тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам; • Цефалоспорины III поколения: цефотаксим, цефтриаксон; • Аминогликозиды: гентамицин, нетромицин, амикацин; • Фторхинолоны III поколения: левофлоксацин; • Карбапенемы без антисинегнойной активности: эртапенем;
Антибиотики резерва II очереди («жизнеспасающие»)	<ul style="list-style-type: none"> • Цефалоспорины IV поколения: цефепим; • Карбапенемы: имипенем, меропенем, дорипенем; • Фторхинолоны IV поколения: моксифлоксацин; • Защищенные цефалоспорины: цефоперазон/сульбактам; • Глицилциклины: тигециклин;
Антибиотики для «особых клинических ситуаций»	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Широкого применения</u>: макролиды*, фторхинолоны II поколения, тетрациклины, гликопептиды (ванкомицин, тейкопланин), цефтазидим, пенициллины природные и амино-, линкозамиды; • <u>Ограниченного применения</u>: антистафилококковые пенициллины, оксазолидиноны (линезолид), цефоперазон, фосфомидин, циклические липопептиды (даптомицин), полимиксины (колистин), левомицетин, монобактамы (азтреонам), противогрибковые;

* – при заболеваниях дыхательных путей макролиды переходят в ячейку базовых АТБ, где могут использоваться как изолированно, так и в комбинации с β-лактамами;

** – не упомянутые в таблице АТБ находятся в той же позиции, что и наиболее близкие к ним по свойствам внесенные препараты.

нические рекомендации [4, 5, 8, 13, 14], но и определяет порядок и направленность смен лекарственных средств, как в случае отсутствия, так и по достижении лечебного эффекта.

Одним из наиболее ответственных, но часто излишне легко совершаемых шагов в ходе АТБ-терапии является ее смена. В результате число наименований препаратов на одну даже среднетяжелую форму заболевания нередко достигает 3–5. Это еще одна распространенная ошибка, приводящая к росту широкой резистентности бактерий к АТБ. Причем особенно неприятно то, что подавляющее число таких неоправданных смен осуществляется у больных с нетяжелыми процессами, в принципе протекающими благоприятно. Чтобы избежать указанной опасности необходимо придерживаться следующих простых правил:

- Перед началом АТБ-терапии важно внимательно проанализировать клиническую ситуацию и правильно выбрать как необходимую ступень «Лестницы...», так и конкретный препарат. После этого следует с максимальным упорством придерживаться выбранной тактики и производить смену лекарственного средства только при наличии явных к тому показаний.

- Основанием к немедленной смене лечения является наличие признаков непереносимости используемого АТБ-препарата либо явное ухудше-

ние состояния на фоне проводимой терапии (оценку динамики следует проводить не ранее, чем через 12–24ч от начала терапии, так как первичное кратковременное ухудшение может как раз свидетельствовать об эффективности избранной тактики).

- Во всех остальных ситуациях, в том числе при отсутствии ожидаемого улучшения, необходимо ждать в течение не менее 72 (иногда 48) часов. При этом необходимо иметь в виду, что чем тяжелее процесс, тем медленнее появляются признаки улучшения. Лишь после указанного времени ситуация вновь переоценивается и происходит движение по «Лестнице...» в необходимом направлении.

Вовремя заметить негативную динамику процесса, в первую очередь, помогает важнейший профессиональный навык и даже талант врача: по мельчайшим клиническим признакам понять, в каком направлении развивается общая ситуация. При возникновении сомнений определенную помощь могут оказать и современные лабораторные маркеры степени выраженности воспалительного ответа: уровень С-реактивного протеина (СРП) и прокальцитонина (ПКТ) в сыворотке крови.

СРП относится к группе белков острой фазы, концентрация которых повышается при воспалении. Играет защитную роль, связывая различные

патологические лиганды (компоненты микроорганизмов, токсины, частицы поврежденных тканей) и облегчая их элиминацию путем фагоцитоза. Синтезируется в печени, появляется в крови через 4–6 ч после возникновения воспалительной реакции. Образование индуцируется ИЛ-6, в меньшей степени ИЛ-1 и ФНО-альфа, период полураспада – 6 часов. В норме уровень СРП составляет <6 мг/л, при вирусных инфекциях он повышается до 20(30) мг/л, при бактериальных – существенно превышает указанные цифры – обычно >40 мг/л (до 100–300 мг/л и более) [15].

Тест целесообразно проводить в динамике с интервалом 24 (12) часа. Снижение уровня СРП при неухудшении состояния больного – признак эффективности АТБ-терапии. В то же время необходимо иметь в виду, что отсутствие выраженного повышения уровня СРП на фоне бактериальной инфекции, в том числе тяжелой, может наблюдаться у недоношенных детей, а также больных с выраженной иммунодепрессией. В связи с этим, на тест можно ориентироваться только в том случае, если он повышен при первичном определении. СРП-тест не является высоко специфичным для инфекционных процессов – уровень маркера повышается в ответ на повреждение тканей любой природы, например, при операции, травме, инфаркте миокарда, аутоиммунных процессах и др.

ПКТ является прогормоном кальцитонина. В норме синтезируется С-клетками щитовидной железы из препрокальцитонина, однако при инфекционных процессах появляется другой его источник – мононуклеарные клетки крови, макрофаги, а также нейроэндокринные клетки легких, печени, кишечника. Основными стимуляторами выработки и выброса в кровь являются бактериальные экзо-/эндотоксины и индуцированные ими лимфокины: ИЛ-6 и ФНО-альфа. Имея период полураспада 22–35 ч и короткий латентный период (появляется уже через 3 часа после инфицирования), ПКТ может служить важным маркером эффективности АТБ-терапии у больных, особенно в критическом состоянии [16]. Медленное и прогрессирующее увеличение его концентрации свидетельствует о дальнейшем развитии инфекционного процесса и неблагоприятном прогнозе при сохранении используемой тактики. Уровень, превышающий 10 нг/мл, наблюдается почти исключительно у критических больных. Цифры до 2 нг/мл, как правило, свидетельствуют об отсутствии тяжелой бактериальной или грибковой инфекции. Снижение концентрации ПКТ отражает уменьшение выраженности воспалительного ответа на инфекцию.

Учитывая биологические характеристики ПКТ, его концентрацию при определении эффективности АТБ-терапии целесообразно определять не чаще 1 раза в 1–2 суток. Важным преимуществом маркера является отсутствие либо слабое реагирование на неинфекционные факторы индукции системной воспалительной реакции. В качестве недостатка нужно иметь в виду возможность существенного повышения уровня у клинически здоровых новорожденных [17]. Кроме того, как и другие известные маркеры воспаления (число лейкоцитов, температурная реакция и др.), для индуцированного синтеза ПКТ необходимо наличие у больного относительно полноценно функционирующей иммунной системы.

Таким образом, предлагаемая система назначения АТБ-препаратов на основе «лестницы АТБ-терапии» – основа для унификации лечения и уменьшения ошибок при назначении АТБ-препаратов врачами различных специальностей. Положительным ее качеством является базирование не на попытках стандартизации огромного разнообразия клинических ситуаций, а на гораздо более простой и понятной основе – свойствах АТБ-средств. Использование системы возможно на всех этапах терапии и при любых вариантах течения и динамики инфекционного процесса. При этом обеспечиваются как индивидуальные интересы больного, так и популяционные, поскольку максимальное ограничение числа широко назначаемых АТБ-средств способно сузить защитные потенции бактерий до приемлемого уровня. Количество больных, получающих полный возможный спектр АТБ, в том числе «жизнеспасающих», относительно невелико, в связи с чем распространенный рост резистентности к ним инфекционных патогенов биологически нецелесообразен. Эффект может быть еще более увеличен при периодической – по данным клинической эффективности и лабораторного мониторинга – смене базовых АТБ-средств. В подобной ситуации уже выработанные механизмы резистентности целевых бактерий становятся бесполезными и, безусловно, будут утрачены, после чего смена может производиться в обратном направлении: например, защищенные аминопенициллины ↔ цефалоспорины II.

Предлагаемая система в то же время не связывает руки врача в нестандартных, обусловленных индивидуальными особенностями пациента ситуациях. Хотя положенный в основу «Лестницы...» принцип является единым, при необходимости возможно создание ее вариаций в некоторых специальных областях медицины, например,

в педиатрии, с исключением противопоказанных в детском возрасте лекарственных препаратов. Кроме того, по мере появления новых или ухода со сцены старых АТБ-средств общая схема не претерпит принципиальных изменений, хотя содержание ступеней может в значительной степени измениться. В отличие от столь популярной нынче идеи проводить постоянную коррекцию рекомендаций по АТБ-терапии на основе динамического контроля резистентности бактерий, сформулированный подход позволяет не только «объяснить», но и «изменять мир», направляя резистентность бактерий в желательном, причем известном нам направлении.

Представляя данную концепцию назначения АТБ-средств, авторы надеются на отклики, характеризующие как положительные, так и отрицательные моменты в ходе ее практического использования.

Литература

1. Grayston T.J. Antibiotic treatment of atherosclerotic cardiovascular disease // *Circulation*. – 2003, V.107. – P.1228–1230.
2. Assmann G., Kueck O., Kirchhoff T. [et al.]. Efficacy of antibiotic therapy for SAPO syndrome is lost after its discontinuation: an international study // *Arthritis Reseach and Therapy*. – 2009, V.11. – P.140.
3. Lee B.H., Kim N. Quadruple or triple therapy to eradicate *H.pylori* // *Lancet*. – 2011, Mar12: 377(9769). – P.905–913.
4. Рациональная антимикробная фармакотерапия / Под ред. В.П.Яковлева, С.В.Яковлева. – М.: «Литтерра», 2003. – 1001 с.
5. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания / Под ред. А.Г.Чучалина. – М.: «Литтерра», 2004. – 873 с.
6. Tsering D.C., Pal R., Kar S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: prevalence and current susceptibility pattern in sikkim // *J. Glob. Infect. Dis.* – 2011, V.3, No.1. – P.9–13.
7. Antimicrobial resistance // CDC Home. www.cdc.gov/drugresistance/index.html.
8. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С.Страчунского, Ю.Б.Белюсова, С.Н.Козлова. – Смоленск, 2007. – 462 с.
9. Fendric A.M. Diagnosis et treatment of upper respiratory tract infections in the primary care setting // *Clin. Therapeutics*. – 2001, Vol.23, No.10. – P.1683–1706.
10. Гилберт Д.Н., Моллеринг С.Р., Элиоуполос Д.М., Сэнд А.М. Сэнфордский справочник: антимикробная терапия. – М.: ЭКСМО, 2009. – 288 с.
11. Фещенко Ю.И. Обструктивные заболевания легких: общеобразовательная программа для врачей. – Киев, 2004. – С.183.
12. Абакарова П.Р. Опыт применения препарата “Полижинакс” при лечении неспецифических и смешанных вульвовагинитов // *Гинекология*. – 2007. – Т.9, №3.
13. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний / Под ред. А.А.Баранова, Н.Н.Володина, Г.А.Самсыгиной. – М., «Литтерра», 2007. – Т.1–2.
14. Деллинджер Р.Ф., Карле Ж.М., Мазур Г. [и др.]. Рекомендации по ведению пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком // *Клин. микроб. антимикробная химиотерапия*. – 2005. – Т.7, №3. – С.208–233.
15. Szalai A.J. The biological functions of C-reactive protein // *Vasc. Pharmacol.* – 2002. – Vol.39. – P.105–107.
16. Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З., Гельфанд Е.Б. [и др.]. Биохимические маркеры системной воспалительной реакции: роль прокальцитонина в диагностике сепсиса // *Consilium Medicum*. – 2007. – Т.5, №1.
17. Бирюкова Т.В., Солдатова И.Г., Володин Н.Н. [и др.]. Сравнительная информативность определения уровней прокальцитонина, интерлейкина-8 и С-реактивного белка как критериев системного воспалительного ответа при раннем неонатальном сепсисе // *Педиатрия*. – 2007. – Т.86, №4. – С.43–51.
18. Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию резистентности к антимикробным препаратам // www.antibiotic.ru/index.php?doc=107.

“LADDER OF ANTIBACTERIAL THERAPY” ASA TOOL FOR CONTROLLING GROWTH OF BACTERIAL FLORA RESISTANCE TO ANTIBIOTICS

V.A.Matveev, V.V.Shevtsova

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship
Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus
Vitebsk City Clinical Emergency Care Hospital,
Vitebsk, Republic of Belarus

The reasonable strategy for using antibiotics, aimed at inhibiting the growth rate of bacterial resistance to antibacterial medicines without restrictions on their use, has been defined. The “ladder of antibacterial therapy” pattern, widely tested by the authors in practice in situations when the etiological agents are known, and in cases when a pathogen is not isolated, has been presented.

РОЛЬ ФЕНОТИПА N-АЦЕТИЛИРОВАНИЯ В РАЗВИТИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

¹ Е.И.Михайлова, ² Ф.В.Багинский, ¹ О.Л.Палковский

¹ Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

² Гомельская областная клиническая больница г. Гомель, Республика Беларусь

Целью исследования явилось изучение наличия взаимосвязи фенотипа N-ацетилирования с предрасположенностью к развитию рассеянного склероза. Группу исследования сформировали 27 пациентов с рассеянным склерозом, диагноз которых был основан на пересмотренных критериях Макдональда (2011). С помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым обнаружением на аппарате «Agilent 1100» с помощью тестового препарата «изониазид» установлено, что у пациентов с рассеянным склерозом преобладает медленный фенотип N-ацетилирования (88,90%). Медленный фенотип N-ацетилирования у пациентов с рассеянным склерозом встречается чаще по сравнению со здоровыми добровольцами, проживающими с ними в одной географической зоне ($p=0,012$). Следовательно, медленный фенотип N-ацетилирования является предиктором развития рассеянного склероза.

Введение

Одной из наиболее актуальных проблем современной медицины не только в медицинском, но и в социально-экономическом плане, по мнению многих специалистов, является рассеянный склероз (РС). Заболевание характеризуется значительной распространенностью среди болезней центральной нервной системы. В настоящее время уже примерно каждый десятый пациент в неврологическом стационаре – пациент с РС. Тем не менее, заболеваемость РС продолжает неуклонно расти и в последнее десятилетие как в мире в целом, так и на всем постсоветском пространстве [1]. Кроме того, заболевание поражает преимущественно людей в самом цветущем возрасте (20–40 лет) и быстро приводит их к тяжелой инвалидности. Среди всех причин инвалидизации лиц молодого возраста РС занимает первое место по частоте среди неврологических заболеваний. Более того, даже в странах с развитой страховой медициной РС тяжелым бременем ложится на экономику и занимает первое место по затратам на одного пациента в расчете на все годы его лечения среди всех неврологических заболеваний [2].

РС признан самым «загадочным» заболеванием в неврологии ввиду своей изменчивости, нестабильности и непредсказуемости. До настоящего времени этиология заболевания точно не установлена. Несмотря на применение самых технически совершенных методов диагностики, таких как магнитно-резонансная томография и спектроскопия, вызванные потенциалы головного мозга, позитронно-эмиссионная томография, генетические и иммунологические исследования, до сих пор еще не выявлены патогномичные признаки за-

болевания, которые позволят со стопроцентной уверенностью распознать РС. В результате большинство неврологов стали оперировать при проведении клинических исследований такими категориями, как «сомнительный», «вероятный» и «определенный» РС. Несмотря на появление в последние годы новых данных о патогенезе РС, в этом вопросе также отсутствует полная ясность. По этой причине в лечении РС, хотя за последние 10 лет и наблюдаются существенные позитивные сдвиги, так и не произошло настоящего качественного скачка, который бы позволил считать проблеме этого заболевания решенной [3].

Цель исследования: изучить наличие взаимосвязи фенотипа N-ацетилирования с предрасположенностью к развитию рассеянного склероза.

Материал и методы исследования

Группу исследования сформировали 27 пациентов с РС, которые были направлены на консультацию к неврологу или поступили на стационарное лечение в неврологическое отделение Учреждения «Гомельская областная клиническая больница». Для установления диагноза РС использовались клинические и инструментальные методы обследования. Диагноз рассеянного склероза основывался на пересмотренных критериях Макдональда (2011) [4].

Определение фенотипа N-ацетилирования проводили с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым обнаружением на аппарате «Agilent 1100» с помощью тестового препарата «изониазид». Фенотип N-ацетилирования определяли как скорость ацетилирования изониазида (IZO) и рассчитывали как отношение ацет-

изониазида (AcIZO) к IZO – отношение R. Пациентов с отношением AcIZO к IZO меньше, чем 0,28, относили к медленным ацетиляторам. При увеличении значения отношения R выше, чем 0,28, пациенты считались быстрыми ацетиляторами [5].

Статистическую обработку результатов исследования проводили в операционной среде Windows XP с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA 7.0», США и «MedCalc», Бельгия. Соответствие распределения количественных признаков закону нормального распределения оценивали с помощью теста Колмогорова-Смирнова. С учетом наличия распределения, отличного от нормального, показатели представлялись в виде медианы (Me) и 95%-ного доверительного интервала (95%ДИ). При анализе первичных данных производилось парное сравнение запланированных независимых выборок по количественному или порядковому признаку с помощью теста Манна-Уитни, зависимых – критерия Вилкоксона. Для анализа различия частот значения качественного (бинарного) признака в двух независимых выборках использовался двусторонний тест точного критерия Фишера, в зависимых – критерий МакНемара. Оценка взаимосвязи количественных и/или качественных признаков производилась с помощью ранговой корреляции по Кендаллу с определением коэффициента ранговой корреляции (τ). Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что в исследуемой группе пациентов статус быстрого фенотипа ацетилятора имели 11,10% больных с РС (3 чел.), статус медленного ацетилятора – 88,90% пациентов (24 чел.). Среди медленных ацетиляторов было 16,6% мужчин (4 чел.) и 83,3% женщин (20 чел.), а среди быстрых – 33,3% мужчин (1 чел.) и 66,6% женщин (2 чел.). Бимодальное фенотипическое распределение пациентов с РС (в процентах), полученное по результатам проведенного исследования, представлено на рис. 1.

Отношения концентрации AcIZO к IZO (отношение R) у больных РС через 3 часа после нагрузки IZO находились в пределах от 0,0040 (минимальное значение) до 0,5600 (максимальное значение) (Me=0,0890, 95%ДИ: 0,0957–0,2738). Концентрация AcIZO у больных РС через 3 часа после нагрузки IZO находилась в пределах от 0,0040 мкг/мл (минимальное значение) до 0,5600 мкг/мл (максимальное значение) (Me=0,0890 мкг/мл, 95%ДИ: 0,0957–0,2738 мкг/мл). Концентрация IZO у больных РС через 3 часа после нагрузки изониазидом колебалась в пределах от 0,0040 мкг/мл (минимальное значение) до 0,5600 мкг/мл

(максимальное значение) (Me=0,0890 мкг/мл, 95%ДИ: 0,0957–0,2738 мкг/мл). Различия между группами статистически достоверны ($p=0,00046$). На рис. 2 представлено сравнение полученных значений концентраций IZO и AcIZO (мкг/мл) в группе исследуемых пациентов через 3 часа после нагрузки изониазидом.

Концентрация AcIZO у медленных метаболизаторов варьировала от 0,0040 до 0,1600 мкг/мл (Me=0,0770 мкг/мл, 95%ДИ: 0,08016–0,1538 мкг/мл) и была статистически достоверно ниже, чем у быстрых ацетиляторов, у которых она колебалась от 0,2600 до 0,3100 мкг/мл (Me=0,3000 мкг/мл, 95%ДИ: 0,2700–0,3075 мкг/мл; $p=0,0003$). На рис. 3 представлены значения концентрации AcIZO (мкг/мл) у медленных и быстрых метаболизаторов через 3 часа после нагрузки IZO.

Концентрация IZO у медленных ацетиляторов менялась в диапазоне от 0,3853 до 1,2234 мкг/мл (Me=0,8571 мкг/мл, 95%ДИ: 0,8621–1,1385 мкг/мл) и была достоверно выше, чем у пациентов с быстрым ацелированием, где она колебалась от 0,5632 до 1,1126 мкг/мл (Me=0,8391 мкг/мл, 95%ДИ: 0,6322–1,0442 мкг/мл; $p=0,00007$). На рис. 4 представлена концентрация IZO (мкг/мл) у медленных и быстрых метаболизаторов через 3 часа после нагрузки IZO.

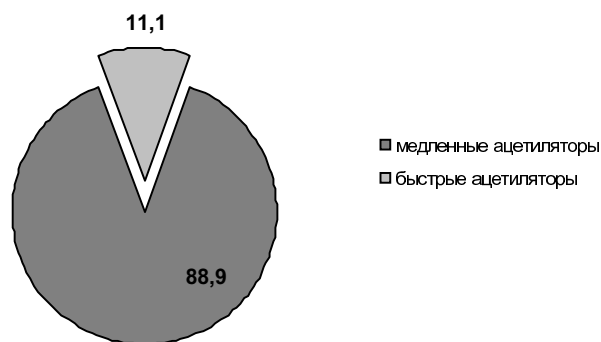


Рис. 1. Бимодальное фенотипическое распределение пациентов с РС (в процентах)

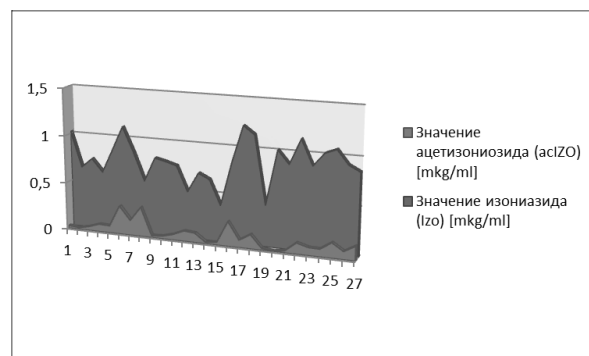


Рис. 2. Концентрация IZO и AcIZO (мкг/мл) в группе пациентов РС через 3 часа после нагрузки IZO

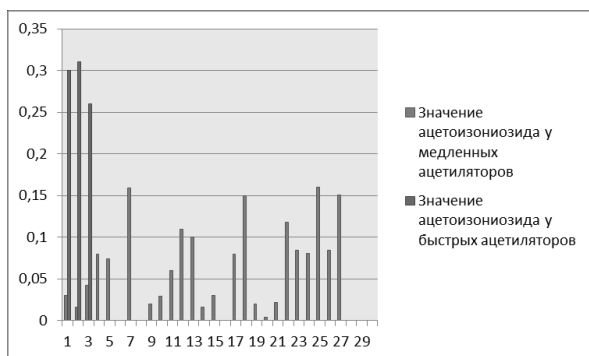


Рис. 3. Концентрация AcIZO (мкг/мл) у медленных и быстрых метаболизаторов через 3 часа после нагрузки IZO

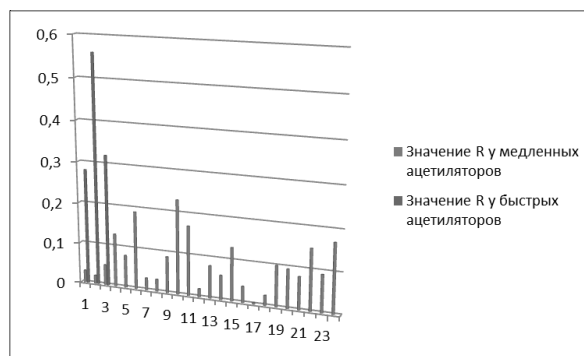


Рис. 5. Отношение концентрации AcIZO к IZO (отношение R) у медленных и быстрых метаболизаторов через 3 часа после нагрузки IZO

Отношение концентрации AcIZO к IZO (отношение R) у медленных метаболизаторов варьировало от 0,0040 до 0,2300 ($Me=0,08000$, 95%ДИ: 0,03747–0,1076) и было статистически достоверно ниже, чем у быстрых ацетиляторов, у которых оно колебалось от 0,2810 до 0,5600мкг/мл ($Me=0,3200$, 95%ДИ: 0,01168–0,7623, $p=0,00014$). На рис. 5 представлено отношение концентрации AcIZO к IZO (отношение R) у медленных и быстрых метаболизаторов через 3 часа после нагрузки IZO.

При изучении статистической взаимосвязи фенотипа N-ацетилирования с характеристиками исследуемых пациентов не установлено ассоциации активности NAT2 с полом ($\tau=0,19$, $p=0,3393$) пациентов, их возрастом ($\tau=0,13$, $p=0,5011$), массой тела ($\tau=0,16$, $p=0,2357$), возрастом дебюта заболевания ($\tau=0,55$, $p=0,29$), EDSS ($\tau=0,49$, $p=0,2850$) и пристрастием к курению ($\tau=0,075$, $p=0,7020$). Полученные результаты сопоставимы с данными других исследователей, которые изучали взаимосвязь фенотипа ацетилирования с пристрастием к курению и антропометрическими характеристиками здоровых добровольцев. Например, P.A.Philip с соавт. доказали отсутствие корреляции фенотипа N-ацетилирования с полом (мужчины – 63:37, женщины – 59:41;

$p>0,05$), возрастом ($t=0,21$, $p>0,05$; $\chi^2=0,74$, $p>0,10$) и массой тела ($t=1,25$, $p>0,05$; $r_s=-0,053$, $p>0,50$) обследованных добровольцев [6]. С.В.Ambrosone с соавт. не выявили ассоциации активности NAT2 и курения (отношение быстрый/медленный ацетилятор составило 37:63 и 41:59 среди курящих и некурящих соответственно, $p>0,05$ [7].

Распределение быстрых и медленных ацетиляторов в группе пациентов с РС, полученное в результате проведенного исследования, сравнили с результатами исследования Т.В.Сатыровой с соавт., которые в 2011 г. изучили вариабельность фенотипа N-ацетилтрансферазы у 129 здоровых добровольцев, проживающих в г.Гомеле и Гомельской области [8]. По данным этого исследования, медленный ацетиляторный фенотип встречался в 71,00% случаев, быстрый – в 29,00% случаев. Различия между группой пациентов с РС и здоровыми добровольцами в распределении быстрых и медленных ацетиляторов оказались статистически значимыми ($p=0,012$).

Таким образом, впервые в Республике Беларусь проведено исследование вариабельности фенотипа N-ацетилтрансферазы с помощью современного и результативного метода высокоэффективной жидкостной хроматографии у пациентов с РС, а также изучена возможность наличия статистической взаимосвязи ацетиляторного фенотипа с имеющимся заболеванием. Установлено, что соотношение быстрых и медленных ацетиляторов у пациентов с РС соответствовало 88,90% и 11,10%. При сравнении распределения фенотипов N-ацетилирования у пациентов с РС со здоровыми добровольцами, проживающими в одной географической зоне с ними, т.е. в юго-восточном регионе Республики Беларусь, показано наличие статистической взаимосвязи медленного фенотипа N-ацетилирования с развитием РС. Следовательно, доказано, что фенотип N-ацетилирования является предиктором развития РС.

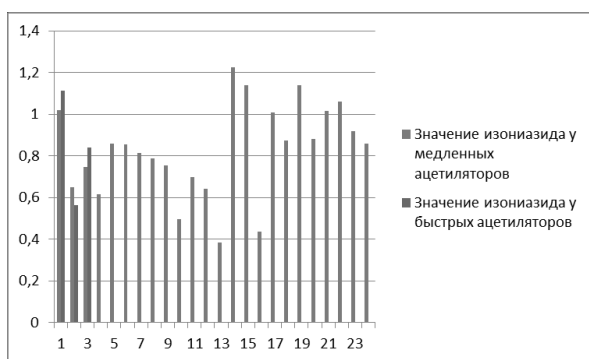


Рис. 4. Концентрация IZO (мкг/мл) у медленных и быстрых метаболизаторов через 3 часа после нагрузки IZO

Выводы

1. У пациентов с рассеянным склерозом преобладает медленный фенотип N-ацетилирования, который имеет место в 89% случаев.

2. Медленный фенотип N-ацетилирования является предиктором развития рассеянного склероза ($p=0,012$).

Литература

1. Попова, Н. Особенности терапии рассеянного склероза / Н.Попова // Consilium Medicum. – 2004. – Т.3, №8. – С.645.
2. Демина, Л. Симптоматическая терапия рассеянного склероза / Л.Демина // Consilium Medicum. – 2002. – Т.4, №2. – С.324.
3. Шмидт, Т.Е. Рассеянный склероз: руководство для врачей / Т.Е.Шмидт [и др.]; под общ. ред. Т.Е.Шмидта. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 272 с.
4. Soppak, F. McDonald criteria in clinic of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial / F.Soppak // Lancet Neurol. – 2012. – V.8, No.12. – P.97–99.
5. Инструкция по применению «Метод определения активности N-ацетилтрансферазы 2 в сыворотке крови»: утв. М-вом здравоохран. Респ. Беларусь 29.12.2010г., регистрационный №094-0710 / Т.В.Сатырова, Н.А.Алексеев, Е.И.Михайлова. – Гомель, 2011. – 17 с.
6. Comparison between serum and urinary sulphadimidine acetylators as predictors of isoniazid acetylator status in patients with pulmonary tuberculosis / S.P.N.Singh [et al.] // Indian. J. Chest. Dis. Allied. Sci. – 1996. – Vol.38. – P.5-11.
7. Cigarette smoking, N-acetyltrasferase 2 genetic polymorphisms and breast cancer risk / C.V.Ambrosone [et al.] // JAMA. – 1996. – Vol.276, No.18. – P.1494–1501.

8. Сатырова Т.В. Эффективность и безопасность сульфасалазина у пациентов с язвенным колитом в зависимости от активности N-ацетилтрансферазы 2: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.06 / Т.В.Сатырова; ГГМУ. – Гомель, 2011. – 29 с.

ROLE OF PHENOTYPE N-ACETYLATION IN THE DEVELOPMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS

¹E.I.Mikhailova, ²F.V.Baginski,
¹O.L.Palkovsky

¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

²Gomel Regional Clinical Hospital, Gomel, Republic of Belarus

The aim of this study was to investigate the relationships of N-acetylation phenotype with a predisposition to the development of multiple sclerosis. The study group involved 27 patients with multiple sclerosis, the diagnosis of whom was based on the revised McDonald criteria (2011). Using the HPLC method with UV detection by means of apparatus «Agilent 1100» and the test drug “isoniazid” it was established that the slow phenotype N-acetylation prevailed in patients with multiple sclerosis (88.90%). The slow phenotype of N-acetylation was revealed more often in patients with multiple sclerosis as compared with healthy volunteers residing with them in the same geographical area ($p=0.012$). Therefore, the slow phenotype of N-acetylation is a predictor of the multiple sclerosis development.

КЛИРЕНС МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ КАК ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЙ МАРКЕР В ОПРЕДЕЛЕНИИ ФЕНОТИПА N-АЦЕТИЛИРОВАНИЯ

¹О.Л.Палковский, ¹Е.И.Михайлова, ²А.А.Кудря, ¹М.Ю.Шестопапов

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

²Гомельская областная клиническая больница, г. Гомель, Республика Беларусь

Целью исследования явилось изучение эффективности метода определения фенотипа N-ацетилирования на основе определения клиренса мочевой кислоты после и до приема кофеина в качестве тестового препарата. Среди 28 здоровых добровольцев, проживающих в юго-восточном регионе Республики Беларусь, выявлено 18 (64,29%) медленных и 10 (35,71%) быстрых ацетиляторов. Распределение фенотипов N-ацетилирования, полученное с помощью апробируемого метода соответствовало таковому, установленному на той же популяции Т.В.Сатыровой с соавт. (2011 г.) путем выявления скорости метаболизма изониазида в качестве тестового препарата с использованием ВЭЖХ (66% медленных ацетиляторов, $p=0,69$). Апробированный метод, позволяющий эффективно определять фенотип ацетилирования без вложения значительных материальных и людских затрат, может быть рекомендован для использования учреждениям практического здравоохранения.

Введение

Основным путем метаболизма широкого ряда гидразиновых и ариламиновых лекарственных средств и ксенобиотиков, включая канцерогены, является N-ацетилирование, которое происходит при участии фермента N-ацетилтрансферазы 2 (NAT2). Научные исследования показали, что по активности NAT2 всю человеческую популяцию можно разделить на две большие группы: с фенотипом быстрого и медленного N-ацетилирования [1].

Определение фенотипа N-ацетилирования в последние годы чаще всего используется в качестве фенотипического маркера, позволяющего у медленных ацетиляторов избежать развития осложнений фармакотерапии, а у быстрых ацетиляторов сделать ее более эффективной [2].

Фенотип N-ацетилирования, как правило, выявляют путем определения скорости метаболизма тестовых препаратов (например, изониазида, сульфадимезина и т.д.) с использованием спектрофотометрии или высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Однако эти методы не всегда доступны для практического здравоохранения в силу их дороговизны, сложности и трудоемкости процесса.

Цель исследования: изучить эффективность метода определения фенотипа N-ацетилирования на основе определения клиренса (Cl) мочевой кислоты после и до приема кофеина в качестве тестового препарата.

Материал и методы исследования

Группа исследования была образована из 28 здоровых добровольцев (16 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 25 до 61 года ($M=39,25\pm 9,67$ лет), проживающих в юго-восточном регионе Республики Беларусь и имеющих среднюю массу тела на уровне $70,28\pm 9,67$. Все здоровые добровольцы являлись европеоидами, не состояли в родстве, не имели клинических симптомов каких-либо заболеваний, не подвергались хирургическим вмешательствам и не принимали никаких лекарственных средств в течение 1 месяца до включения в исследование.

Фенотип ацетилятора устанавливали на основе определения Cl мочевой кислоты после и до приема кофеина в качестве тестового препарата. Кофеин назначали в дозе 4мг/кг массы тела. За пограничное значение разницы Cl мочевой кислоты после и до приема кофеина была принята величина 4,48мл/мин, как минимальное значение показателя для быстрых ацетиляторов [3].

Статистическую обработку результатов исследования проводили в операционной среде Windows XP с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 7.0. Соответствие распределения количественных признаков закону нор-

мального распределения оценивали с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Для показателей, имеющих нормальное распределение признака, вычислялись среднее арифметическое значение (M) и среднее квадратичное отклонение (s). С учетом наличия нормального распределения при анализе первичных данных производилось парное сравнение запланированных независимых и зависимых выборок по количественному признаку с помощью T-теста. Оценка взаимосвязи количественных и/или качественных признаков производилась с помощью ранговой корреляции по Кендаллу с определением коэффициента ранговой корреляции (τ). Статистически значимыми считали различия при уровне $p<0,05$.

Результаты исследования

При использовании метода определения фенотипа N-ацетилирования на основе определения Cl мочевой кислоты после и до приема кофеина в качестве тестового препарата среди здоровых европеоидов, проживающих в юго-восточном регионе Республики Беларусь, выявлено 18 (64,29%) медленных и 10 (35,71%) быстрых ацетиляторов.

Среднее значение Cl мочевой кислоты в группе волонтеров до приема кофеина составляло $5,43\pm 3,77$ мл/мин, после приема кофеина – $9,36\pm 5,45$ мл/мин. Различия между группами статистически достоверны ($p<0,0001$). Изменение Cl мочевой кислоты в группе волонтеров до и после нагрузки кофеином находилось в пределах от 0,19 до 9,4мл/мин ($M=3,93\pm 2,89$ мл/мин). В группе пациентов с медленным фенотипом N-ацетилирования Cl мочевой кислоты до нагрузки кофеином изменялся от 0,24 до 11,38мл/мин при среднем значении $4,99\pm 3,02$ мл/мин, после нагрузки кофеином от 1,6 до 13,85мл/мин при среднем значении $7,05\pm 3,49$ мл/мин. Различия между группами статистически достоверны ($p<0,0001$). Cl мочевой кислоты до и после приема кофеина (мл/мин) у волонтеров с медленным фенотипом типом N-ацетилирования представлен на рис. 1.

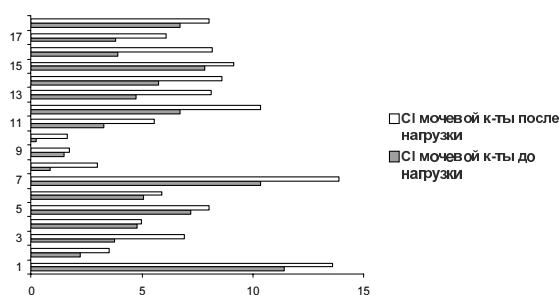


Рис. 1. Клиренс мочевой кислоты до и после приема кофеина (мл/мин) у волонтеров с медленным фенотипом N-ацетилирования

У пациентов с быстрым фенотипом N-ацетилирования Cl мочевого кислоты до нагрузки кофеином варьировал от 1,97 до 16,65мл/мин при среднем значении $6,23 \pm 4,92$ мл/мин, после нагрузки кофеином – от 7,46 до 25,77 при среднем значении $13,53 \pm 6,01$ мл/мин. Различия между группами статистически достоверны ($p < 0,0001$). Cl мочевого кислоты до и после приема кофеина (мл/мин) у волонтеров с быстрым фенотипом типом N-ацетилирования представлен на рис. 2.

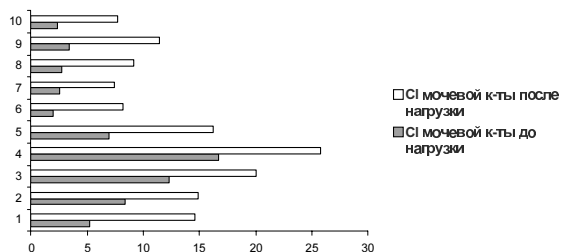


Рис. 2. Клиренс мочевого кислоты до и после приема кофеина (мл/мин) у волонтеров с быстрым фенотипом N-ацетилирования

Клиренс мочевого кислоты до нагрузки кофеином у пациентов с быстрым фенотипом ацетилятора не отличался от такового у пациентов с медленным ацетиляторным фенотипом ($p = 0,41$). После нагрузки кофеином Cl мочевого кислоты был статистически достоверно выше у пациентов с быстрым фенотипом ацетилятора ($p = 0,001$).

В группе пациентов с медленным фенотипом N-ацетилирования отмечалось незначительное изменение Cl мочевого кислоты, которое варьировало от 0,19 до 4,28мл/мин и в среднем составляло $2,06 \pm 1,22$ мл/мин. Вторая группа обследованных здоровых лиц, рассматриваемых как быстрые ацетиляторы, отличалась повышенной скоростью образования мочевого кислоты. Изменение Cl в данной группе варьировало от 5,35 до 9,4мл/мин и в среднем равнялось $7,56 \pm 1,42$ мл/мин. Различия в разнице Cl мочевого кислоты после и до нагрузки кофеином между медленными и быстрыми ацетиляторами были статистически достоверны ($p < 0,0001$). Разница Cl мочевого кислоты (мл/мин) после и до нагрузки кофеином у медленных и быстрых ацетиляторов представлена на рис. 3.

Полученные данные согласуются с результатами единственного исследования, которое проведено в НИИ детских инфекций г.Санкт-Петербурга. Это исследование основано на определении разницы в Cl мочевого кислоты, но, в отличие от данного исследования, проводилось, во-первых, на детской популяции, а, во-вторых, основывалось на использовании в качестве нагрузки

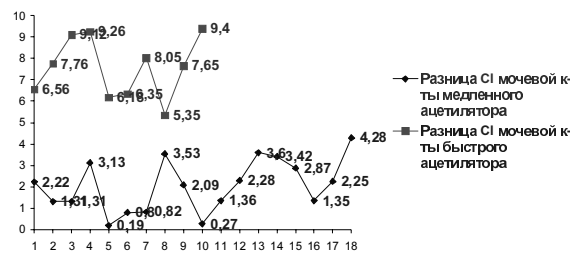


Рис. 3. Разница клиренса мочевого кислоты (мл/мин) после и до нагрузки кофеином у медленных и быстрых ацетиляторов

кофеиносодержащих напитков. Исследователи получили в группе медленных ацетиляторов изменение Cl мочевого кислоты в среднем на уровне $1,39 \pm 0,97$ мл/мин. В группе быстрых ацетиляторов изменение Cl мочевого кислоты равнялось $8,13 \pm 0,76$ мл/мин [3]. Среднее значение разницы Cl мочевого кислоты до и после нагрузки, полученное в разных исследованиях, представлено на рис. 4.

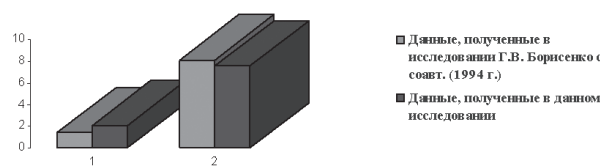


Рис. 4. Среднее значение разницы клиренса мочевого кислоты до и после нагрузки, полученное в разных исследованиях

Полученные данные согласуются с результатами других исследований. Например, среди европеоидов Германии частота встречаемости медленных ацетиляторов, по данным некоторых авторов, колебалась от 62,0 до 71,0% [4, 5], у европеоидов Франции данный показатель варьировал от 53,0 до 61,3% [6].

Результаты исследования совпадают также с данными, полученными Т.В.Сатыровой с соавт., которые определили распределение фенотипов N-ацетилирования в популяции европеоидов юго-восточного региона Республики Беларусь. Определение фенотипа N-ацетилирования проводили у 129 волонтеров с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым обнаружением на аппарате «Agilent 1100» с помощью тестового препарата «изониазид». Медленный тип ацетилирования имел место у 66,00% населения, а быстрый – у 34,00% [7]. При сравнении результатов исследования Т.В.Сатыровой с соавт. с данными, полученными в предо-

ставленном исследовании, выявлено отсутствие статистически значимых различий ($p=0,69$). Распределение фенотипов ацетилятора в юго-восточном регионе Беларуси, выявленное разными аналитическими методами, представлено на рис. 5.

Установлено, что среди медленных ацетиляторов было 10 (55,56%) мужчин и 8 (44,44%) женщин, среди быстрых ацетиляторов – 6 (60,00%) мужчин и 4 (40,00%) женщины. Среди курящих волонтеров 5 (55,56%) человек отнесены к медленным ацетиляторам, 4 (44,44%) – к быстрым ацетиляторам. Антропометрические характеристики здоровых добровольцев в зависимости от фенотипа N-ацетилирования представлены в таблице.

При изучении статистической взаимосвязи фенотипа N-ацетилирования с характеристиками здоровых добровольцев не установлено ассоциации активности NAT2 с полом ($\tau=0,11$, $p=0,42$) добровольцев, их возрастом ($\tau=0,14$, $p=0,31$), массой тела ($\tau=-0,03$, $p=0,79$), ростом ($\tau=-0,06$, $p=0,64$) и пристрастием к курению ($\tau=0,15$, $p=0,29$). Полученные результаты сопоставимы с данными других исследований. Например, P.A.Philip с соавт. доказали отсутствие корреляции фенотипа N-ацетилирования с полом (мужчины – 63:37, женщины – 59:41; $p>0,05$), возрастом ($t=0,21$, $p>0,05$; $\chi^2=0,74$, $p>0,10$) и массой тела ($t=1,25$, $p>0,05$; $r_s=-0,053$, $p>0,50$) обследованных добровольцев [8]. С.В.Ambrosone с соавт. не выявили ассоциации активности NAT2 с курением (отношение быстрый/медленный ацетилятор составило 37:63 и 41:59 среди курящих и некурящих соответственно, $p>0,05$) [9].

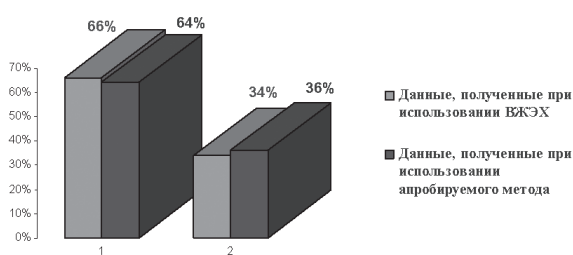


Рис. 5. Распределение фенотипов ацетилятора в юго-восточном регионе Беларуси, выявленное разными аналитическими методами

Таким образом, впервые у здоровых европеоидов, проживающих в юго-восточном регионе Республики Беларусь, установление вариабельности фенотипа N-ацетилтрансферазы 2 проведено на основе определения скорости образования конечного продукта метаболизма кофеина – мочевой кислоты. Установлено, что в популяции юго-восточного региона Республики Беларусь преобладает медленный ацетиляторный статус (64,29%), а соотношение быстрых и медленных ацетиляторов в изученной популяции соответствует таковому для большинства стран Европы.

Результаты определения фенотипа ацетилирования с помощью простого и доступного метода, основанного на разнице С1 мочевой кислоты после и до приема кофеина, сопоставимы с данными, полученными ранее на той же популяции европеоидов юго-восточного региона Республики Беларусь путем выявления скорости метаболизма изониазида в качестве тестового препарата с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии. Этот факт обуславливает возможность использования апробированного метода в учреждениях практического здравоохранения, так как он не требует больших материальных и людских затрат, применим не только в стационарах, но и в поликлиниках, проводится в любых лабораториях.

Метод предполагает замену кофеином нагрузки другими лекарственными препаратами, обладающими по сравнению с ним большим числом побочных эффектов. Кофеин является натуральным природным веществом, алкалоидом пуринового ряда, метаболизм которого проходит с участием фермента N-ацетилтрансферазы 2. Описанный метод дает возможность использования в качестве источников кофеина также и кофеиносодержащих напитков (чай, кофе и др.). Его можно использовать у беременных и детей.

Предложенный метод предоставляет возможность практическому врачу без труда определять фенотип ацетилирования, индивидуализировать фармакотерапию, адекватно оценивать реакцию организма на проводимое лечение и находить оптимальное соотношение между эффективностью и безопасностью терапии. Более того, его можно

Антропометрические характеристики здоровых добровольцев в зависимости от фенотипа N-ацетилирования

Признак	Медленные ацетиляторы	Быстрые ацетиляторы
Возраст (M, лет)	38,78±10,92	40,1±7,35
Масса тела (M, кг)	72,53±13,23	69,1±4,90

использовать для определения риска развития целого ряда заболеваний, планировать и проводить в этом направлении различные профилактические мероприятия.

Выводы

1. При использовании метода определения фенотипа N-ацетилирования на основе определения Cl мочевого кислоты до и после приема кофеина в качестве тестового препарата среди здоровых европеоидов, проживающих в юго-восточном регионе Республики Беларусь, выявлено 18 (64,29%) медленных и 10 (35,71%) быстрых ацетиляторов.

2. В группе пациентов с медленным типом N-ацетилирования отмечалось незначительное изменение Cl мочевого кислоты, которое изменялось от 0,19 до 4,28мл/мин ($M=2,06\pm 1,22$ мл/мин). Быстрые ацетиляторы отличались повышенной скоростью образования мочевого кислоты с вариацией изменения Cl от 5,35 до 9,4мл/мин ($M=7,56\pm 1,42$ мл/мин, $p<0,0001$).

3. Распределение фенотипа N-ацетилирования, полученное с помощью метода, основанного на разнице Cl мочевого кислоты после и до приема кофеина, соответствовало таковому, полученному на той же популяции европеоидов юго-восточного региона Республики Беларусь путем выявления скорости метаболизма изониазида в качестве тестового препарата с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии (66% медленных ацетиляторов, $p=0,69$).

Литература

1. Кукес, В.Г. Клиническая фармакология и фармакотерапия / В.Г.Кукес [и др.]; под общ. ред. В.Г.Кукеса, А.К.Стародубцева. – 2-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 640 с.
2. Сатырова, Т.В. Ацетиляторный статус: современный взгляд на проблему (обзор литературы) / Т.В.Сатырова // Проблемы здоровья и экологии. – 2009. – №4 (22). – С.31-36.
3. Буловская, Л.Н. Определение фенотипа N-ацетилтрансферазной активности / Л.Н.Буловская, Г.Н.Борисенко, О.А.Дробаченко, Г.П.Курбатова, В.В.Иванова // Лаб. дело. – 1990. – №10. – С.28–30.
4. Hildebrand, M. Determination of acetylator phenotype in Caucasians with caffeine / M.Hildebrand, W.Seifert // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 1989. – V.37. – P.525-526.
5. Concordance between the deduced acetylation status generated by high-speed: real-time PCR based NAT2 genotyping of seven single nucleotide polymorphisms and human NAT2 phenotypes

- determined by a caffeine assay / H.P.Rihs [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2007. – V.376, No.1/2. – P.240-243.
6. Acetylator phenotype and genotype in patients infected with HIV: Discordance between methods for phenotype determination and genotype / W.M.O'Neil [et al.] // Pharmacogenetics. – 2000. – V.10. – P.171-182.
7. Сатырова, Т.В. Эффективность и безопасность сульфасалазина у пациентов с язвенным колитом в зависимости от активности N-ацетилтрансферазы 2: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.06 / Т.В.Сатырова; ГГМУ. – Гомель, 2011. – 29с.
8. Comparison between serum and urinary sulphadimidine acetylators as predictors of isoniazid acetylator status in patients with pulmonary tuberculosis / S.P.N.Singh [et al.] // Indian. J. Chest. Dis. Allied. Sci. – 1996. – Vol.38. – P.5-11.
9. Cigarette smoking, N-acetyltrasferase 2 genetic polymorphisms and breast cancer risk / C.B.Ambrosone [et al.] // JAMA. – 1996. – Vol.276, No.18. – P.1494-1501.

CLEARANCE OF URIC ACID AS A PHARMACOGENETIC MARKER IN DETERMINING N-ACETYLATION PHENOTYPE

¹O.L.Palkovsky, ¹E.I.Mikhailova,
²A.A.Kudrya, ¹M.Y.Shestopalov

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

² Gomel Regional Clinical Hospital, Gomel, Republic of Belarus

The aim of the study was to investigate the effectiveness of the method for determining N-acetylation phenotype based on the measurement of uric acid clearance before and after taking coffeeine as a test drug. A total of 18 (64.29%) slow and 10 (35.71%) rapid acetylators were identified among 28 healthy volunteers residing in the South-East region of the Republic of Belarus. The distribution of N-acetylation phenotypes obtained by means of the tested method, corresponded to the distribution, established by T.V.Satyrova et al. on the same population (2011) by identifying the metabolic rate of isoniazid as a test preparation using high-performance liquid chromatography (66% of slow acetylators, $p=0.69$). Thus, the tested method allowing to effectively determine the acetylation phenotype without investing the significant financial and human costs can be recommended for the use in practice at the health care institutions.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Е.Г.Поступаева, С.Ш.Сулейманов, О.В.Молчанова

КГБО ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения»
Министерства здравоохранения Хабаровского края, г. Хабаровск, Российская Федерация
КГБУЗ «Городская клиническая поликлиника №3», г. Хабаровск, Российская Федерация

Оценена клинико-экономическая эффективность различных схем терапии бронхиальной астмы. В исследование включены 3 группы пациентов: I группа (n=33) – проводилась базисная терапия беклометазоном дипропионатом; II группа (n=34) получала флутиказон пропионат/салметерол (дозированный аэрозоль) (ФП/С); III группа (n=33) – мометазон фуруат/формотерол (МФ/Ф). Через 6 месяцев провели анализ. Сравнивали долю больных, у которых достигнут контроль над заболеванием. В результате контроль над заболеванием в I группе составлял 9%, во II – 23,5%, в III группе – 30,3%. Стоимость базисной терапии в месяц в I группе составила 1702,0 руб., во II группе – 2155,45 руб., в III группе – 1650,0 руб. Общая стоимость лечения комбинированными препаратами (включая расходы на бронхорасширяющие средства для купирования симптомов и препараты дополнительной терапии, назначенные врачами) составляла 2587,4 (ФП/С) – 2108,5 (МФ/Ф) рублей в месяц. Рутинная терапия обходилась в среднем в 3462,7 руб. в месяц. Сделан вывод о том, что выбор терапии бронхиальной астмы должен осуществляться с учетом клинико-экономического анализа.

Согласно международным рекомендациям, целью терапии бронхиальной астмы (БА) является достижение и поддержание контроля, характеризующегося минимальными (менее двух эпизодов в неделю) дневными симптомами и потребностью в препаратах для их купирования; отсутствием ограничений дневной активности пациентов и ночных пробуждений от симптомов БА; поддержанием нормальной функции легких [9]. К важным составляющим общего контроля БА относится снижение риска развития обострений и частоты возможных нежелательных побочных эффектов назначаемых лекарственных препаратов.

Основу базисной терапии БА [6], начиная с 3-й степени, составляют ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) в виде монотерапии или в комбинации с бета2-агонистами длительного действия (ДДБА). Наряду с давно применяемыми ИГКС (беклометазона дипропионат, будесонид, циклесонид, флутиказона пропионат, мометазона фуруат), используются фиксированные комбинации (беклометазона дипропионат/формотерол, будесонид/формотерол, флутиказона пропионат/салметерол).

Предлагаемые рекомендациями варианты терапии требуют определения экономической целесообразности различных схем, исходя из региональных особенностей лекарственного обеспечения. Уже существующая в Российской Федерации система дополнительного лекарственного обеспечения может обеспечить уровень контроля над заболеванием и снизить риск обострений только при эффективном расходовании выделяемых

средств. Стоимость современной амбулаторной терапии больного бронхиальной астмой средне-тяжелого и тяжелого течения представляется достаточно высокой. Основная часть медицинских затрат (66,6%) приходится на купирование обострений заболевания (в том числе на стационарное лечение) [3]. При этом расходы на препараты, снижающие риски обострений и обеспечивающие более высокое качество жизни, составляют 21,5% затрат. Доказано, что менее затратная, но недостаточная по объему рутинная терапия, приводя к увеличению числа обострений и госпитализаций больных, не снижает, а повышает общие затраты на оказание медицинской помощи. Методология ряда попыток обосновать экономическую целесообразность различных вариантов терапии основывалась на результатах контролируемых клинических исследований или их экстраполяции. Однако в реальной клинической практике лишь 6% пациентов соответствуют критериям включения в клинические исследования. Принципиальные отличия этих популяций больных, а также изменение цен на ряд препаратов и появление новых комбинаций делают более ранние фармакоэкономические исследования менее актуальными [1–8].

С 2014 г. в клинической практике используется новая фиксированная комбинация мометазон фуруат/формотерол (Зенхейл). Особый интерес вызывает не только оценка клинической эффективности этой комбинации в сравнении с иными вариантами терапии БА, но и данные фармакоэкономического анализа.

Цель исследования: оценить клинико-экономическую эффективность принятых в реальной клинической практике альтернативных схем терапии БА.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе амбулаторного учреждения «Городская клиническая поликлиника №3» г. Хабаровска по протоколу, предусматривающему конфиденциальность и защиту персональных данных пациентов на всех этапах работы с материалами исследования. В него включались больные БА старше 18 лет, ранее получавшие терапию по поводу своего заболевания и давшие согласие на анкетирование и последующую работу со своими персональными данными. При включении в исследование всем пациентам проводились спирометрия, регистрация ЭКГ. После получения письменного согласия на участие в анкетировании больному предлагалось без участия лечащего врача заполнить опросник (ACQ), ответы на который позволяют оценить уровень контроля над симптомами заболевания по критериям GINA. По данным медицинской документации (амбулаторные карты, выписки из стационаров) анализировались случаи обострений, обращений за скорой медицинской помощью и госпитализаций по поводу обострений астмы за анализируемый период.

Набор больных проводился в июне–июле 2014 г. и был прекращен после включения в исследование 100 пациентов.

В качестве основных переменных применялись:

- доля больных, достигших контроля над симптомами;
- доля больных, достигших общего контроля над БА: контролируемая БА и отсутствие обострений заболевания в течение шестимесячного периода наблюдения;
- безопасность терапии.

Все пациенты до включения в исследование получали те или иные варианты терапии с недостаточным уровнем эффективности.

Для оценки степени влияния вариантов базисной терапии БА на возможность достижения контроля пациенты с умеренным и тяжелым течением заболевания были разделены на группы по вариантам получаемых схем терапии:

I группа (n=33) – терапия средними и высокими дозами ИГКС в качестве базисной с использованием бета2-агонистов короткого действия по требованию (рутинная терапия) – беклометазона дипропионат в сочетании с фенотеролом или фенотерол/ипратропиум (дозированный аэрозоль) или Будесонид/Формотерол (форадил Комби 200/12мкг);

II группа (n=34) – фиксированная комбинация флутиказона пропионат/салметерол (ФП/С) 250/25 мкг по 1–2 дозы 2 раза в сутки (дозированный аэрозоль);

III группа (n=33) – фиксированная комбинация мометазона фураат/формотерол (МФ/Ф) 100/5 и 200/5мкг по 1–2 дозы 2 раза в сутки (дозированный аэрозоль).

Пациенты I и II групп продолжали получать ранее назначенную терапию. В III группу были включены пациенты, не достигшие критериев контроля на рекомендованных ранее вариантах терапии и переведенные на прием мометазона фураат/формотерола.

Первичными критериями эффективности являлись: выраженность бронхолитического эффекта, которая оценивалась по среднему изменению показателя ОФВ1 (объем форсированного выдоха) за первую секунду через 12ч после ингаляции вечерней дозы изучаемых препаратов по отношению к исходному на 12-й неделе; контроль над симптомами БА в соответствии с критериями Глобальной инициативы для бронхиальной астмы (GINA); время до первого обострения заболевания; частота побочных эффектов.

Стоимость лекарственной терапии рассчитывалась в соответствии с ценами, указанными в разрядке по ДЛО, и средними ценами в розничной аптечной сети. При анализе различных режимов терапии сравнивали среднюю стоимость достижения контроля над симптомами, среднюю стоимость общего контроля над астмой.

Результаты исследования

Сравнительное исследование эффективности фармакотерапии было проведено у 100 больных с умеренной и тяжелой бронхиальной астмой. Сравнимые между собой группы существенно не отличались по возрасту, продолжительности заболевания и доле пациентов с более тяжелым течением заболевания. Основные параметры пациентов, получавших разные схемы базисной терапии, приведены в табл. 1.

Средний возраст пациентов составил 48,2 лет (18–75 лет). Доля мужчин – 39%. В среднем заболевание имело продолжительность 11,6 лет (2,1–67 лет). На момент включения в исследование все пациенты получали терапию по поводу бронхиальной астмы не менее 1,5 лет, в среднем 9,2 лет (1,5–61,1). Умеренное течение заболевания наблюдалось у 61%, тяжелое – у 39% больных.

У пациентов III группы, получавших МФ/Ф 100/5мкг по 2 ингаляции 2 раза в сутки, на 12-й неделе увеличение среднего значения ОФВ1 по отношению к исходному было достоверно более выраженным, чем в группах сравнения. При этом двукратное увеличение дозы до 200/5 2 дозы 2 раза в сутки не дало ожидаемого прироста ОФВ1.

В сравниваемых группах доля пациентов, у которых был достигнут контроль над симптомами, колебалась от 6 чел. (18,1% – рутинная терапия) до 11 (32,3% – ФП/С) и 14 чел. (42,4%) (МФ/Ф 100/5 2

Таблица 1

Основные параметры пациентов, получавших разные схемы базисной терапии

Показатели	Схемы терапии		
	1 группа	2 группа	3 группа
Количество пациентов в группе	33	34	33
Доля мужчин (в процентах)	42 (14)	38 (13)	36 (12)
Средний возраст (max-min), лет	52 (19-78)	48 (18-85)	53 (20-75)
Средняя продолжительность заболевания, лет	12,9	11,9	13,6
Доля больных с тяжелым течением (в процентах)	12	14	13

дозы 2 раза в сутки) соответственно. Доля больных с общим контролем над астмой оказалась минимальной в группе рутинной терапии – 3 чел. (9%). В то время как среди пациентов, получавших фиксированные комбинации (ФП/С и МФ/Ф), 8 (23,5%) и 10 (30,3%) больных соответственно достигли общего контроля над заболеванием (табл. 2).

По степени достижения контроля над симптомами и общего контроля, назначение фиксированных комбинаций имело статистически значимое преимущество над рутинным видом терапии.

Наибольшая частота нежелательных реакций отмечалась в группе пациентов, получавших рутинную терапию, в то время как при лечении фиксированными комбинациями они регистрировались в 3 раза реже. Побочные эффекты при назначении рутинной терапии приводят к снижению приверженности к лечению, что, в свою очередь, отражается на степени контроля.

Стоимость лечения комбинированными препаратами (включая расходы на бронхорасширяющие средства для купирования симптомов и препараты дополнительной терапии, назначенные врачами) составляла 2587,4 (ФП/С) – 2108,5 (МФ/Ф) рублей в месяц. В то же время существенно менее эффективная рутинная терапия обходилась в среднем в 3462,7 руб. в месяц.

Обсуждение и выводы

Данные для оценки экономической эффективности различных схем терапии больных с умеренным и тяжелым течением астмы были получены в ходе наблюдательного исследования в условиях

реальной клинической практики. Это касается и клинической эффективности сравниваемых терапевтических схем, и данных о стоимости терапии. Преимущество использования полученных данных состоит в расчете стоимости реально назначенных препаратов без приемов моделирования или подбора более оптимальных в плане стоимости лекарственных форм.

Для оценки эффективности затрат применялись два параметра качества оказания медицинской помощи больным бронхиальной астмой: контроль над симптомами и общий контроль над заболеванием. При этом в расчетах учитывалась только стоимость лекарственной терапии. Никакие другие затраты, связанные с лечением больных бронхиальной астмой, не принимались в расчет, так же как и снижение расходов, связанных с терапией обострений астмы.

С другой стороны, сравниваемые нами группы существенно отличались по числу обострений и затратам, связанным с их терапией. Например, в группе больных, получавших рутинную терапию, обострения различной тяжести в течение 6 мес. имели 9 (27,2%) пациентов, 6 (18,1%) больных пропускали из-за обострений работу или учебу. В группе, получавшей лечение ФП/С, обострения в течение периода наблюдения отмечались только у 3 (8,8%) больных, а о пропусках учебы или работы сообщили лишь 2 (5,8%) опрошенных. В III группе (принимавшей МФ/Ф) у 2 чел. (6%) отмечались обострения, не потребовавшие освобождения от работы или учебы.

Таблица 2

Доля больных, достигших контроля над астмой, и средняя стоимость базисной терапии

Терапия	Доля больных с контролем над симптомами (в процентах)	Доля больных с общим контролем над астмой (в процентах)	Стоимость лечения руб./мес.
Свободные комбинации	18,1	9	1702
Флутиказона пропионат/салметерол	32,3	23,5	2155,45
Мометазона Фуоат/формотерол	42,4	30,3	1650

Частота нежелательных реакций от назначенной терапии

Показатель/Терапия	Свободные комбинации, чел. (в процентах)	флутиказона пропионат/салметерол, чел. (в процентах)	мометазона фуоат/формотерол, чел. (в процентах)
Дисфония	6 (18,1)	2 (5,8)	2 (6)
Кандидоз глотки	2 (6)		
Тахикардия	1 (3)	1 (2,9)	
Другие нарушения ритма	1 (3)		
Головная боль		1 (2,9)	1 (3)
Кашель	4 (12,1)		
Нарушения сна			1 (3)
Тремор	1 (3)	1 (2,9)	
Итого	15 (45,4)	5 (14,7)	4 (12,1)

Исследование показало, что затраты на достижение контроля при использовании мометазона фуоат/формотерола (Зенхейл) на 18,5% ниже, чем при назначении флутиказона пропионат/салметерола (Серетид), и на 39,11% меньше, чем при использовании свободных комбинаций.

Таким образом, для исследования использовался наиболее близкий для практического врача и общепризнанный маркер эффективности медицинской помощи – контроль над астмой. В условиях реальной российской клинической практики одним из путей достижения контроля над заболеванием у больных со среднетяжелой и тяжелой астмой является терапия мометазона фуоат/формотеролом (Зенхейлом). Альтернативная (рутинная) схема терапии, предусмотренная международными рекомендациями, существенно уступает как в клиническом, так и в экономическом плане.

Литература

1. Авксентьева, М.В. Оценка затрат на лекарственное обеспечение больных бронхиальной астмой при различных схемах поддерживающей терапии / М.В. Авксентьева, О.М. Курбачева // Атмосфера, Пульмонология и аллергология. – 2009. – №4. – С.22–26.
2. Государственный реестр цен ЖНВЛП. – Режим доступа: [www.URL:http://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx](http://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx).
3. Здравоохранение в России : стат. сб. / Росстат. – М., 2014. – 365 с.
4. Рудакова, А.В. Фармакоэкономические аспекты терапии бронхиальной астмы // Фармакоэкономика. – 2010. – №1. – Р.47–52.
5. Цой, А.Н. Фармакоэкономическое исследование новой концепции применения «Симбикорта» у больных бронхиальной астмой / А.Н. Цой, С.А. Чапурин, Ю.Ю. Чурилин // Пульмонология. – 2007. – №3. – С.34–40.
6. Экспертный совет по здравоохранению Комитета Совета Федерации по социальной политике и здравоохранению. Социально-экономическое бремя бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации. – М., 2010. – 15 с.
7. Ягудина, Р.И. Оптимизация поддерживающей терапии с использованием фармакоэкономической мо-

дели бронхиальной астмы (ОПТИМА) / Р.И. Ягудина [и др.] // Фармакоэкономика. – 2010. – №1. – Р.40–46.

8. Ягудина, Р.И. Фармакоэкономический анализ терапии бронхиальной астмы лекарственным средством Фостер: отчет, 5 июня 2009 г. / ММА им. И.М. Сеченова. – М., 2009.
9. GINA, 2013 – Global strategy for asthma management and prevention. – Режим доступа. [www.URL:http://www.ginasthma.org/guidelines-gina-report-globalstrategy-for-asthma.html](http://www.ginasthma.org/guidelines-gina-report-globalstrategy-for-asthma.html).

COMPARATIVE ANALYSIS OF CLINICOECONOMIC EFFECTIVENESS IN DIFFERENT REGIMENS OF BRONCHIAL ASTHMA THERAPY

E.Postupaeva, S.Suleymanov, O.Molchanova
Postgraduate Institute for Public Health Specialists, Ministry of Health of the Khabarovsk Territory, Khabarovsk, Russian Federation
City Clinical Polyclinic No.3, Khabarovsk, Russian Federation

The aim of the study was to evaluate the clinicoeconomic effectiveness in different regimens of bronchial asthma therapy. Three groups of patients were enrolled in the study: as a basic therapy Group I (n=33) took beclomethasone dipropionate; Group II (n=34) was treated with fluticasone propionate/salmeterol (metered aerosol) (FP/S), and Group III (n=33) – with mometasone furoate/formoterol (MF/F). After a 6-month period the proportions of patients, achieved a disease control, were analyzed. In Group I asthma control made up 9%, in Group II – 23.5%, and in Group III – 30.3%. The cost of basic therapy per month accounted for 1702.0 rubles in Group I; 2155.45 rubles – in Group II; and 1650.0 rubles – in Group III. The total cost of combine therapies (including the cost of bronchodilators for symptoms relief and adjuvant therapy prescribed by a doctor) was 2587.4 (FP/S) – 2108.5 (MF/F) per month. The routine treatment cost averaged 3462.7 rubles per month. It was concluded that the choice of asthma treatment should depend on the clinicoeconomic analysis.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ПРАКТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ (на основе результатов фармакоэпидемиологического исследования)

¹ И.С.Романова, ¹ И.Н.Кожанова, ¹ Л.Н.Гавриленко, ² М.М.Сачек

¹Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

²Республиканский научно-практический центр медицинских технологий,
информатизации, управления и экономики здравоохранения, г. Минск

Фармакоэпидемиологические исследования отражают реальную практику назначения лекарств и общие подходы к лечению определенных заболеваний в период беременности. В период беременности частота назначения антибактериальных препаратов составляет от 10 до 20%. В статье представлена практика назначения антибиотиков при пиелонефрите, урогенитальных инфекциях, инфекции дыхательных путей на основе первого в Республике Беларусь фармакоэпидемиологического исследования «Лекарства и беременность».

По данным ретроспективных исследований, частота назначения антибактериальных препаратов (АБП) в период беременности составляет от 10 до 20%. Выбор АБП во время беременности, с одной стороны, зависит от характера возбудителя, тяжести инфекционного процесса, особенностей фармакокинетики лекарственного средства, степени его проникновения через плаценту, с другой стороны, – от степени риска возникновения повреждающего действия на плод с развитием тератогенного и эмбриотоксического действия, что существенно ограничивает перечень АБП, назначаемых при беременности.

Стандартным подходом к выбору фармакотерапии при беременности является тщательное изучение информации, прежде всего зафиксированной в инструкции по применению препарата, о возможности применения лекарственного средства в период беременности и кормления грудью. В ряде стран существуют стандартизованные буквенные коды, обозначающие степень безопасности препаратов. Наиболее широко распространенной системой в мире является классификация FDA (Food and Drug Administration, USA – агентство Министерства здравоохранения и социальных служб США). Данная классификация предусматривает разделение лекарственных препаратов на категории в зависимости от степени доказанности влияния препаратов на состояние плода. Категории безопасности применения ЛС во время беременности (FDA, США):

- категория А – надлежащие исследования не выявили риска неблагоприятного воздействия на плод в I триместре беременности и нет данных о риске во II и III триместрах;

- категория В – исследования на животных не выявили риски отрицательного воздействия на плод, надлежащих исследований у беременных женщин не было;

- категория С – исследования на животных выявили отрицательное воздействие ЛС на плод, а надлежащих исследований у беременных женщин не было, однако потенциальная польза, связанная с применением данного лекарства у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на имеющийся риск;

- категория D – получены доказательства риска неблагоприятного действия ЛС на плод человека, однако потенциальная польза, связанная с применением ЛС у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на риск;

- категория X – выявлены нарушения развития плода или имеются доказательства риска отрицательного воздействия данного ЛС на плод человека и, таким образом, риски для плода от данного ЛС превышают возможную пользу для беременной женщины.

Разные группы АБП и даже представители одной группы могут относиться к разным категориям безопасности применения при беременности. Цефалоспорины наряду с пенициллинами относятся к категории В. Они проходят через плаценту в высоких концентрациях, однако отрицательного влияния на плод не выявлено. Аминогликозиды проходят через плаценту в высоких концентрациях, относятся к категории «D», ото- и нефротоксичны. Хинолоны, фторхинолоны проходят через плаценту. Показана их артротоксичность в эксперименте. Они относятся к категории «С», и применение их у беременных возможно лишь по жизненным показаниям.

Гликопептиды также проходят через плаценту, могут вызывать транзиторные нарушения слуха у новорожденных (ванкомицин). Ванкомицин запрещен в I триместре, категория «С». Тетрациклины относят к категории D, они нарушают минерализацию костей и зубов, гепатотоксичны. АБП, рекомендованные к применению у беременных: пенициллины, ингибитор-защищенные пенициллины, цефалоспорины, макролиды (эритромицин, азитромицин, спирамицин), метронидазол (2–3 триместры), фосфомицин, клиндамицин (с осторожностью).

Для определения типичной практики назначения АБП в период беременности, проведен анализ результатов первого фармакоэпидемиологического исследования «Лекарственные средства и беременность» на основании анкет, разработанных на базе лаборатории экстрагенитальной патологии ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И.Кулакова Росмедтехнологий». Фармакоэпидемиологическое исследование являлось частью Российского многоцентрового исследования с участием стран СНГ. На протяжении одного года (ноябрь 2008 – ноябрь 2009 г.) в исследовании приняли участие 619 врачей и 1334 беременные женщины в пяти областях Республики Беларусь.

Все ЛС были распределены в соответствии с анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификацией и классификацией безопасности применения ЛС при беременности (FDA). Проведен анализ рекомендаций производителей лекарственных средств (ЛС) на основании изучения инструкций к применению, зарегистрированных на территории Республики Беларусь или Российской Федерации (в случае отсутствия регистрации в Республике Беларусь).

На предложенный в анкете вопрос: «Какие антибактериальные препараты Вы назначаете для лечения пиелонефрита в период беременности?» ответили 560 (90,5% всех опрошенных) врачей. Из них 141 (25,2%) указал, что самостоятельно антибиотики при данном заболевании не назначают и прибегают к помощи консультанта-специалиста. В дальнейшем проанализированы ответы 419 врачей, которые в анкетах указали конкретные антибактериальные препараты.

Специалисты чаще всего выбирали пенициллины (АТХ-код – J01C) – 373 (89%) врача, цефалоспорины (J01D) – 323 (77%) врача и макролиды (J01F) – 173 (41,2%) врача. В пределах этих групп предпочтение отдавалось следующим препаратам. Из группы пенициллинов: амоксициллин/клавуланат, амоксициллин, ампициллин, бензил-

пенициллин – все перечисленные ЛС относятся к категории «В». Из группы цефалоспоринов: цефазолин, цефотаксим, цефтриаксон, цефуроксим, цефепим – все перечисленные препараты относятся к категории «В». Из группы макролидов названы ЛС, относящиеся к категории «В»: эритромицин, азитромицин, и препараты без категории, безопасность действия которых на плод не установлена и разрешенные к применению у беременных в определенных ситуациях: спирамицин (рекомендован для лечения токсоплазмоза в I триместре беременности), джозамицин – в инструкции указано применять с осторожностью (рекомендован для лечения хламидийной инфекции в I триместре беременности), а также относящийся к категории «С» кларитромицин.

152 варианта назначений ЛС (14,8% из 1021 ответов) относились к категории «С», «D» либо не имели категории и не рекомендованы производителем для применения у беременных. 85 (20,3%) врачей выбрали для лечения пиелонефрита нитроксалин (J01XX, категория «С»). АБП – производные хинолона (J01M – категория «С») выбрали 39 (9,3%) врачей: офлоксацин, норфлоксацин, ципрофлоксацин, пefлоксацин. Аминогликозиды (J01G) выбрали 12 (2,8%) опрошенных: гентамицин (категория «С»), амикацин (категория «D») и просто «аминогликозиды» без уточнений (J01). Антибактериальные препараты группы линкозамидов (J01A) выбрали 8 (1,9%) врачей: клиндамицин (безопасность действия на плод не установлена, в некоторых источниках – категория «В»), линкомицин (безопасность действия на плод не установлена). В единичных случаях (менее 10 опрошенных специалистов) предлагались препараты растительного происхождения «Канефрон» (G04BX, комбинированный препарат, безопасность действия на плод не установлена) и цистон (G04BX, комбинированный препарат, безопасность действия на плод не установлена), а также фуразидин (J01XE, безопасность действия на плод не установлена).

На основании бактериологических исследований мочи, как при бессимптомной бактериурии, так и в случае развития острого пиелонефрита, установлено, что наиболее частой причиной инфекции у беременных является *E.coli* [1–3].

С учетом эффективности в отношении основных уропатогенов, данных резистентности и безопасности определены основные группы антибиотиков, рекомендованные для лечения острого пиелонефрита в период беременности. В I триместре беременности, т.е. в период органогенеза, для предотвращения повреждающего влияния на эм-

брион применяются только малотоксичные природные и полусинтетические пенициллины, которые подавляют рост многих гр(-) и гр(+) бактерий. Во II и III триместрах беременности, т.е. когда закончен органогенез плода и начинает функционировать плацента, выполняющая барьерную функцию по отношению к некоторым антибактериальным и противовоспалительным препаратам, спектр антибиотиков может быть расширен: природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины, макролиды.

Согласно Рекомендациям Европейской и Американской урологических ассоциаций, для лечения неосложненных инфекций мочевыводящих путей у беременных возможно применение аминопенициллинов, цефалоспоринов II–III поколения, фосфомицина [4, 5]. Российские руководства по антиинфекционной химиотерапии препаратами выбора при остром пиелонефрите у беременных рекомендует цефалоспорины II–III поколения, амоксициллин/клавуланат, амоксициллин [6, 7]. Цефалоспорины I поколения (цефазолин, цефалексин) обладают слабой активностью в отношении *E.coli*.

В Клинических протоколах наблюдения беременных, рожениц, родильниц, диагностики и лечения в акушерстве и гинекологии (приложение к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 09.10.2012 г. №1182) в качестве антибиотиков для лечения ИМП в акушерстве рекомендованы: защищенные пенициллины (амоксциллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат, цефоперазон/сульбактам), макролиды (азитромицин, джозамицин, эритромицин), полусинтетические пенициллины (ампициллин, амоксициллин, оксациллин), фосфомицина трометамол, цефалоспорины III поколения (цефоперазон, цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон, цефиксим) [8].

На вопрос о выборе антибактериального препарата для лечения инфекций дыхательных путей ответили 552 врача. Наибольшее количество врачей выбрали препараты трех групп: пенициллины (J01C) – 425 (77%) врачей, цефалоспорины (J01D) – 298 (54%) врачей и макролиды (J01F) – 264 (47,8%) врача. В пределах этих групп опрошенные специалисты отдали предпочтение следующим препаратам. Из группы пенициллинов: амоксициллин/клавуланат, амоксициллин, ампициллин, бензилпенициллин – все перечисленные ЛС относятся к категории «В». Из группы цефалоспоринов: цефазолин, цефотаксим, цефтриаксон, цефуроксим, цефепим – все перечислен-

ные препараты относятся к категории «В». Из группы макролидов названы ЛС, относящиеся к категории «В»: эритромицин, азитромицин и препараты без категории, безопасность действия которых на плод не установлена, а также разрешенные к применению у беременных в определенных ситуациях: спирамицин, джозамицин и относящийся к категории «С» кларитромицин.

Среди опрошенных 45 (8,2%) врачей указали для лечения заболеваний дыхательных путей ЛС, относящиеся к категории «С», «D», либо не имеющие категории, не рекомендованные производителем для применения у беременных. Аминогликозиды выбрали 14 (2,5%) опрошенных: гентамицин (категория «С»), амикацин (категория «D»), стрептомицин (категория «D»).

Антибактериальные препараты – производные хинолона выбрали 32 (5,8%) врача: офлоксацин (категория «С»), норфлоксацин (категория «С»), ципрофлоксацин (категория «С»), пефлоксацин (категория «С»).

Антибактериальные препараты группы линкозамидов выбрали 8 (1,4%) врачей: клиндамицин (безопасность действия на плод не установлена, в других источниках – категория «В»), линкомицин (безопасность действия на плод не установлена). Использовать сульфаниламидные препараты (категория «С») предложили 7 (1,3%) врачей: ко-тримоксазол, сульфален, сульфадимидин.

По данным эпидемиологических исследований, основными возбудителями бронхолегочных заболеваний являются: *S.pneumoniae* в 30,5% случаев, *M.pneumoniae* – 12,5%, *C.pneumoniae* – 12,5%, *L.pneumophila* – 4,8%, *H.influenzae* – 4,5%, Семейство *Enterobacteriaceae* – 3,0%, *S.aureus* – 0,5%, другие возбудители – 2,0%, возбудители не обнаруживаются в 39,5% случаев [9].

В последние годы отмечается рост резистентности *S.pneumoniae* к антибактериальным средствам во многих странах. Устойчивость *S.pneumoniae* к пенициллину обычно ассоциируется с устойчивостью к цефалоспорином I–II поколений, макролидам, тетрациклином, ко-тримоксазолу; с сохранением чувствительности к цефалоспорином III–IV поколений, карбапенемам, респираторным фторхинолонам (левофлоксацин, моксифлоксацин) [10].

Фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, ломефлоксацин) характеризуются низкой природной антипневмококковой активностью. Респираторные фторхинолоны характеризуются более высокой природной активностью против *S.pneumoniae*, клинически значимой резистентности пневмококка к ним не установлено.

В последнее время во всем мире наблюдается тенденция к росту устойчивости *S.pneumoniae* к макролидам. Препараты данной группы являются основными в терапии инфекций, вызываемых *S.pneumoniae*, а также при наличии гиперчувствительности к β -лактамам. Между 14- и 15-членными макролидами (эритромицин, рокситромицин, кларитромицин, азитромицин) отмечается полная перекрестная резистентность, при этом часть пневмококков может сохранять чувствительность к 16-членным макролидам (спирамицин, мидекамицин) и линкозамидам [10].

Отмечается очень высокий уровень устойчивости *S.pneumoniae* к тетрациклинам (27–36%) и ко-тримоксазолу (22–32%). Антибиотики группы аминогликозидов не активны в отношении *S.pneumoniae* [10].

M.pneumoniae, *S.pneumoniae* и *L.pneumophila* высокочувствительны к макролидам, которые активно проникают в клетку. Развития резистентности к ним до настоящего времени не описано. *H.influenzae* чувствительна к макролидам II поколения (кларитромицину, рокситромицину, особенно азитромицину). По активности в отношении золотистого стафилококка (*S.aureus*) макролиды уступают ингибиторзащищенным аминопенициллинам, цефалоспорином I, II и IV поколений, карбапенемам, аминогликозидам, гликопептидным антибиотикам и оксазолидинонам (линезолиду). Метициллин-резистентные штаммы стафилококка устойчивы ко всем макролидам.

Среди предложенных врачами антибактериальных препаратов для лечения инфекций дыхательных путей в период беременности преобладали пенициллины, цефалоспорины и макролиды. Из группы пенициллинов чаще использовались амоксициллин клавуланат, амоксициллин, из цефалоспоринов – цефазолин, цефотаксим, из макролидов – спирамицин, эритромицин, джозамицин. Заслуживает внимания использование цефазолина (148 врачей, 26,9%) как препарата выбора среди цефалоспоринов при бронхолегочных заболеваниях, а также назначение потенциально опасных в период беременности (категория «С») препаратов – фторхинолонов и аминогликозидов.

На вопрос: «Какие лекарственные препараты вы применяете у беременных при урогенитальных инфекциях?» ответили 557 врачей. Наибольшее число врачей – 397 (71,3%) – выбрали антибактериальные препараты группы макролидов, относящиеся к категории «В»: эритромицин и азитромицин; и препараты без категории, безопасность действия которых на плод не установлена и разрешенные к применению у беременных в определенных ситуациях: спирамицин, джозамицин, а также относящийся к категории «С» кларитромицин.

Группу пенициллинов (категория «В») указали 196 (35,2%) специалистов: амоксициллин/клавуланат, амоксициллин, ампициллин, бензилпенициллин. Группу цефалоспоринов (категория «В») выбрали 156 (28%) врачей: цефазолин, цефотаксим, цефтриаксон, цефуроксим, цефепим.

Метронидазол (категория «В») указали 168 (30,2%) опрошенных. Препараты, относящиеся к группам аминогликозидов и производным хинолона, запрещенные или ограниченные к применению у беременных, выбрали 46 (8,3%) специалистов: гентамицин (категория «С»), амикацин (категория «D»), стрептомицин (категория «D»), офлоксацин (категория «С»), норфлоксацин (категория «С»), ципрофлоксацин (категория «С»), пефлоксацин (категория «С»). В единичных случаях были предложены фуразидин (J01XE, безопасность действия на плод не установлена), клиндамицин (безопасность действия на плод не установлена, в других источниках – категория «В»), линкомицин (безопасность действия на плод не установлена).

Значительный риск отрицательного влияния микоплазменной и хламидийной инфекции во время гестационного процесса, как для матери, так и для плода и новорожденного, подтверждает необходимость проведения рациональной антибактериальной терапии у беременной женщины. Наиболее частыми возбудителями урогенитальных заболеваний у беременных женщин являются: *Mycoplasma hominis* (17–20%), *Ureaplasma urealyticum* (25–30%), *Chlamydia trachomatis* (2–40%), *Streptococcus Group B* (5–35%), *Candida spp.* (70%), *Chlamydia trachomatis*+*Neisseria gonorrhoeae* (33,7%), *Mycoplasma hominis*+*Ureaplasma urealyticum*+*Chlamydia trachomatis* (19,1%), *Chlamydia trachomatis*+*Gardinerella vaginalis* (9,9%).

В настоящее время существует целый ряд официальных консенсусов, которые регламентируют лечение инфекций, передаваемых половым путем, и, в частности, хламидийной инфекции [11–14]. В качестве основной схемы лечения хламидиоза на фоне беременности является азитромицин, эритромицин переведен в разряд альтернативных.

Макролиды обладают относительно низкой способностью проникать через плаценту. Показатель прохождения через плаценту эритромицина составляет 5–20%, спирамицина – 13,4%, при этом концентрация препарата в плаценте в 5 раз превышает его концентрацию в сыворотке крови плода. В амниотической жидкости концентрации препаратов низкие.

Среди известных на сегодняшний день макролидов только у эритромицина и спирамицина в инструкциях фирм-изготовителей заявлено о без-

опасности применения препаратов при беременности. При этом эритромицин рекомендуют применять для лечения хламидийной инфекции во второй половине беременности, а назначение спирамицина показано у беременных женщин для снижения риска передачи токсоплазмоза к плоду. Как показали клинические наблюдения, отмечается снижение риска передачи инфекции с 25 до 8% при использовании препарата в первом триместре беременности, с 54 до 19% – во втором триместре беременности и с 65 до 44% – в третьем триместре, однако препарат не влияет на тяжесть токсоплазмоза у уже инфицированного плода. Терапевтического действия у спирамицина не выявлено. Препарат признан безопасным для беременной женщины, плода и новорожденного.

Применение джозамицина во время беременности не оказывает отрицательного воздействия на течение беременности и развитие плода, но использовать джозамицин у беременных женщин следует только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Фармакоэпидемиологические исследования отражают реальную практику и приверженность в назначении определенных препаратов в лечении установленных диагнозов, в частности, в период беременности. На основании полученных результатов существует возможность коррекции врачебных фармакологических подходов и проведения обучающих семинаров, касающихся сложившихся подходов в лечении беременных женщин.

Литература

1. Nowicki B., Sledzinska A., Samet A. [et al.]. Pathogenesis of gestational urinary tract infection: urinary obstruction versus immune adaptation and microbial virulence // BJOG. – 2011. – №118. – P.109-112.
2. Sarita Yadav, Sunita Siwach, Shikha Goel [et al.]. Prevalence of asymptomatic urinary tract infections in pregnancy in rural area. // Int.J.Curr.Microbiol.App.Sci. – 2014. – Vol.3(3). – P.159-160.
3. Бут-Гусаим Л.С., Нечипоренко А.Н., Гуденис О.А. [и др.]. Бессимптомная бактериурия у беременных: результаты раннего выявления и лечения. Актуальные вопросы инфектологии. Сборник статей республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 50-летию кафедры инфекционных болезней. – Гродно, 2012. – С.36-38.
4. Grabe M., Bishop M.C., Bjerklund-Johansen T.E. [et al.]. Guidelines on Urological Infections European Association of Urology. 2009. – P.1-110.
5. Урологические инфекции. Европейская ассоциация урологов. 2011. Под редакцией Л.А.Синяковой. – Режим доступа: http://www.uroweb.org/gls/pdf/russian/11_UrologicalInfections.pdf. – Дата доступа: 02.08.2014.
6. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. – Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/ab/106-109.shtml>. – Дата доступа: 22.06.2014.
7. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. Выпуск 2 под редакцией В.И.Кулакова. Научно-практическое издание. – 542 с.
8. Клинический протокол наблюдения беременных, рожениц, родильниц, диагностики и лечения в акушерстве и гинекологии (приложение к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 09.10.2012 г. №1182, 231 стр.).
9. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых / Под ред. А.Г.Чучалина, А.И.Синопальникова – М.: Атмосфера, 2005.
10. Kozlov R.S., Sivaja O.V., Stratchounski L.S. 7-years monitoring of resistance of clinical S.pneumoniae in Russia: results of prospective multicenter study (PEHASus). Proceedings of 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 2005 Dec 15-19; Washington DC, USA.
11. World Health Organization. Global Prevalence and Incidence of Selected Curable Sexually Transmitted Infections. Overview and Estimates. Geneva: WHO, 2001.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases. Treatment Guidelines 2006. MMWR 2006; 55 (№RR-11).
13. European Guideline for the Management of Sexually Transmitted Infections. International Journal of STD & AIDS 2003; 12 (Suppl.3).
14. Клинические рекомендации “Акушерство и гинекология” (под ред. В.И.Кулакова). – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2006. – 539 с.

ANTIBACTERIAL MEDICINES IN PRACTICE OF TREATING PREGNANT WOMEN (BASED ON THE RESULTS OF PHARMACOEPIDEMOLOGICAL STUDY)

¹I.S.Romanova, ¹I.N.Kozhanova,
¹L.N.Gavrilenko, ²M.M.Sachek

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

² Republican Scientific and Practical Center of Medical Technologies, Informatization, Administration and Management of Health, Minsk, Republic of Belarus

The pharmacoepidemiological study reflects the actual prescribing practices and common approaches to the treatment of certain diseases in pregnancy. During pregnancy, the frequency of prescribing antimicrobials is from 10 to 20%. The article presents the practice of prescribing antibiotics for the treatment of pyelonephritis, urogenital infections, respiratory tract infections based on the results of the first Belarusian pharmacoepidemiological study “Medicines and Pregnancy”.

ПАЦИЕНТ-ОРИЕНТИРОВАННОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ: ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

¹ Д.Ю.Рузанов, ² Е.И. Давидовская, ² Т.В.Барановская, ³ Т.Т.Шебушева,
¹ И.В.Буйневич, ⁴ Л.В.Алешкевич, ⁴ Т.П.Новикова, ⁴ С.Л.Масько,
⁵ В.Э.Гавриленко, ⁶ Л.Н.Гавриленко, ⁷ М.М.Сачек

¹ Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

² Белорусская медицинская академия последипломного образования,
г. Минск, Республика Беларусь

³ Гомельская областная туберкулезная клиническая больница, г. Гомель, Республика Беларусь

⁴ Минская областная клиническая больница,
агророгодок Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь

⁵ Брестская областная больница, г. Брест, Республика Беларусь

⁶ Белорусский государственный медицинский университет г. Минск, Республика Беларусь

⁷ Республиканский научно-практический центр медицинских технологий,
информатизации, управления и экономики здравоохранения,
г. Минск, Республика Беларусь

В настоящем исследовании у 91,1% пациентов с неконтролируемой астмой удалось выявить конкретные причины отсутствия контроля. Пациент-ориентированная коррекция терапии с учетом выявленных причин позволяет достичь контроля более чем в 75% случаев ранее неконтролируемой астмы. Показано, что фиксированная комбинация беклометазон дипропионат 100 мкг/ формотерол фумарат 6 мкг в одном дозированном ингаляторе с использованием технологии Модулит высокоэффективна в достижении контроля при всех вариантах течения бронхиальной астмы, в том числе при дистальной астме, и приводит к значимому повышению качества жизни в физической, социальной и эмоциональной сферах.

Соблюдение протоколов и стандартов лечения, которые воспринимаются как эталон, теоретически позволит добиться контроля у 75% пациентов с астмой. Однако, в реальной практике удельный вес пациентов с полным контролем бронхиальной астмы (БА) остается невысоким. Современные зарубежные исследования, в которых оценивался уровень контроля БА, достигаемый на практике, показывают разноречивые результаты. Достигнуть полного контроля астмы призван пациент-ориентированный подход к терапии. Поэтому в последние несколько лет определение «пациент-ориентированная медицина» получило широкое распространение в научной литературе, а сам подобный подход к организации терапевтического процесса вызывает высокую заинтересованность медицинского сообщества. По отношению к БА, успешно реализовать пациент-ориентированный подход к терапии – это значит добиться регрессии тяжести заболевания и частоты возникновения симптомов. Но пациент с БА – это не набор симптомов, и, соответственно, важно помнить о влиянии астмы на фи-

зическую, социальную и эмоциональную сферы жизни. Так, оценивая течение БА, врач ориентируется на показатели спирометрии (объем форсированного выдоха за первую секунду – ОФВ1), результаты теста по контролю астмы (АСТ), объем терапии и другие объективные показатели и, чаще всего, не обращает внимания на “health-related quality of life” – понятие, получившее в русскоязычной медицине более короткое название – качество жизни (КЖ) пациента.

Повышение КЖ в настоящее время является компонентом пациент-ориентированного лечения и должно стать приоритетным направлением современной медицины. КЖ – это индивидуальный интегральный показатель, отражающий степень адаптации человека к болезни и возможность выполнения им привычных функций, соответствующих его социально-экономическому положению. Сегодня существует достаточное количество инструментов для его изучения, среди которых одним из признанных и валидизированных является опросник SF-36. Опросник состоит из 8 шкал, отражающих различные аспекты КЖ,

включая физическую, социальную и эмоциональную сферы.

В настоящее время исследователи располагают данными о КЖ пациентов БА в зависимости от степени тяжести заболевания, от уровня социального статуса (образование и пр.). Тем не менее, в доступной литературе недостаточно сведений о влиянии фенотипа или индивидуальных особенностей течения астмы на КЖ пациентов. Является ли реальной возможность восстановления КЖ при использовании различных схем терапии? Кроме того, необходимо применительно для каждой страны (региона страны) проанализировать причины неконтролируемого течения заболевания. Ответы на поставленные вопросы помогут правильно выстроить стратегию ведения пациента с неконтролируемой БА.

В Республике Беларусь в рамках проекта «Разработать научно обоснованные рекомендации по совершенствованию системы медицинской помощи пациентам с бронхиальной астмой на основе информационных технологий» в 2011–2014 гг. проведено клинико-фармакологическое исследование оценки эффективности и безопасности базисной терапии бронхиальной астмы (БА) с использованием фиксированной комбинации беклометазон/формотерол (БДП 100 мкг + формотерол 6 мкг в разовой дозе) «фостер – клАссика и high-tech в тераПии БРонхиальной Астмы – РАПИРА». Исследование проводилось на базе Брестской областной больницы, Минской областной клинической больницы (клиническая база кафедры клинической пульмонологии и фармакотерапии БелМАПО), Гомельской областной туберкулезной клинической больницы (клиническая база кафедры фтизиопульмонологии ГГМУ), 10-й городской клинической больницы г. Минска (клиническая база кафедры геронтологии и гериатрии с курсом аллергологии и профпатологии БелМАПО).

В ходе исследования наблюдались и дополнительно обследованы 762 пациента с БА. У 78,5% пациентов была сделана коррекция лечения с учетом комплаентности и с последующей оценкой эффективности. Большинство пациентов составили женщины – 510 (66,9%), средний возраст на момент окончания наблюдения – 47,7±9,8 лет. У 318 пациентов с установленным диагнозом БА кроме клинических параметров и функциональных тестов в течение 24 месяцев оценивалось КЖ по опроснику SF-36 (русскоязычная версия). В ходе исследования были выявлены основные причины отсутствия контроля, и проведена коррекция ле-

чения с последующим динамическим наблюдением.

У 563 (73,9%) наблюдаемых пациентов астма была неконтролируема. Данная цифра не отражает реальную ситуацию по уровню контроля астмы в Беларуси, поскольку пациенты с БА преимущественно наблюдаются терапевтами амбулаторно, а в поле зрения пульмонологов чаще всего попадают пациенты именно с неконтролируемой астмой. Наиболее частой причиной отсутствия контроля являлся недостаточный комплаенс – 24,5% пациентов не выполняли назначения врача (использовали препараты выборочно, принимали иные препараты или в недостаточных дозировках). В 15,8% случаев у пациентов с неконтролируемой астмой назначенное лечение не соответствовало национальным протоколам лечения и рекомендациям GINA. У 31,3% пациентов зафиксировано существенное преимущественное снижение МОС75, и при дальнейшем дополнительном обследовании была выявлена «дистальная» астма у 12,9%. У 7,6% зафиксированы побочные эффекты при использовании высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) – более 1000 мкг/сут в эквиваленте к беклометазону, ограничивающие базисную терапию. Проведенный анализ и дополнительное обследование в 2014 г. позволили в 6,1% наблюдений зафиксировать asthma-COPD overlap syndrome – синдром перекреста Астма-ХОБЛ. 4,4% пациентов совершали критические ошибки при использовании ингаляционных устройств, 4,0% с аллергической астмой продолжали контактировать с триггером. В 3% случаев имел место адренергический дисбаланс, и в 7,8% не была скомпенсирована тяжелая хроническая сопутствующая патология. В 4,2% наблюдений отмечалась персистирующая инфекция респираторного тракта, 3,7% пациентов имели невротические расстройства. В 5,6% случаев наблюдалось две и более причины отсутствия контроля. В 1,5% случаев отмечена гипердиагностика астмы, и диагноз был снят. Иные причины отсутствия контроля составили 5,2%. Следует отметить, что в 8,9% случаев не было обнаружено видимых причин неконтролируемого течения заболевания.

У 197 пациентов лечение было скорректировано, и назначена экстра-мелкодисперсная фиксированная комбинация беклометазона дипропионата 100 мкг/формотерола фумарата 6 мкг «Фостер» (Foster®) в одном дозированном ингаляторе с использованием технологии Модулит

(Modulite®), в том числе у пациентов с фенотипом «дистальная астма» с отсутствием контроля при предшествующем использовании других форм фиксированных комбинаций. Суточная дозировка по беклометазону назначалась в соответствии с установленной степенью тяжести и была в 1,4–2,9 раза ниже, чем эквивалентная доза ИГКС в используемых ранее комбинированных препаратах. У 7 пациентов удалось отказаться от системных глюкокортикостероидов.

После изменения схемы лечения у пациентов с ранее неконтролируемой БА удалось добиться контроля (частично или полностью), в целом, в 75,2% случаев. Однако, наблюдались существенные различия в зависимости от системы доставки дозированного ингалятора. Так, при использовании комбинации беклометазон/формотерол с системой Модулит удалось добиться контроля у 82,2%, без таковой – только у 68,4%.

При аудите объема терапии пациентов с контролируемой астмой отмечено отсутствие маневра *step-down* (не снижались дозы ИГКС, избыточно использовались комбинированные препараты после достижения полного контроля астмы). При коррекции дозы и терапии с использованием мелкодисперсного беклометазона как монотерапии у всех пациентов сохранился контроль астмы.

Уровень КЖ, в целом, и составляющие его разделы (шкалы) отличались у пациентов в зависимости от уровня контроля и степени тяжести астмы, длительности течения заболевания, коррелируя с фенотипом и динамически меняясь с изменением уровня контроля и объема терапии. При одинаково низком уровне КЖ у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА выявлены отличия по 4 шкалам у пациентов с различными клиническими вариантами течения. Наиболее низкое КЖ выявлено у пациентов с дистальной астмой. Уровень жизнеспособности (ЖС – 24,94%) при дистальной астме был ниже показателей, зафиксированных в группе пациентов с другими фенотипами БА (ЖС – 46,5 %).

Однако, показатель КЖ более пациент-ориентирован. Так в 16,0% случаев уровень КЖ не коррелировал с результатами АСТ и в 19,5% – с уровнем ОФВ1, а также в 22,3% случаев этот показатель более чем на 6 недель быстрее реагировал на изменение состояния пациента. При использовании фиксированной комбинации беклометазон/формотерол (Фостер) удалось добиться наиболее высокого уровня КЖ. Наиболее значимыми были отличия по таким показателям, как социальная активность, роль эмоцио-

нальных проблем в ограничении жизнедеятельности и психическое здоровье, что, естественно, напрямую связано с исчезновением или ослаблением симптомов астмы, вызывающих выраженную социальную дезадаптацию. В ходе исследования мы столкнулись со странным феноменом. После достижения контроля у пациентов со среднетяжелой астмой у 18,3% пациентов показатель КЖ стал превышать среднепопуляционные значения по 5 и более шкалам, что требует дальнейшего изучения с привлечением смежных специалистов.

Таким образом, в настоящем исследовании у 91,1% пациентов с неконтролируемой астмой удалось выявить конкретные причины отсутствия контроля. Пациент-ориентированная коррекция терапии с учетом выявленных причин позволяет достичь контроля более чем в 75% случаев ранее неконтролируемой астмы. Показатель КЖ является более личностно-ориентированным и не всегда коррелирует с функциональными показателями. Фиксированная комбинация беклометазон дипропионат 100 мкг/формотерол фумарат 6 мкг в одном дозированном ингаляторе с использованием технологии Модулит высокоэффективна в достижении контроля при всех вариантах течения БА, в том числе при дистальной астме, и приводит к значимому повышению КЖ в физической, социальной и эмоциональной сферах.

Литература

1. Global Initiative for Asthma. Updated May 2014. <http://www.ginasthma.com>.
2. Ware, J.E. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): conceptual framework and item selection / J.E.Ware, C.A.Sherbourne, J.E.Ware // *Med. Care*, 1992, 30: 473–483.
3. Moy, M.L. Clinical predictors of health-related quality of life depend on asthma severity / M.L.Moy, S.T.Weiss, E.F.Juniper [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, 163: 924–929.
4. Рузанов, Д.Ю. Комплексная динамическая оценка качества жизни пациентов с бронхиальной астмой / Д.Ю.Рузанов, Е.И.Давидовская, И.М.Лаптева, Т.В.Барановская, Т.Т.Шебушева, И.В.Буйневич, Т.П.Новикова, В.Э.Гавриленко // *Медицинская панорама*. – 2014. – №7 (151) октябрь. – С.84–86.
5. Bousquet, J. Modulite technology in the development: clinical evidence and future opportunities / J.Bousquet, C.Anna // *Expert Rev Resp Med.*, 2008; 2(1): 27–36.
6. Papi, A. Beclomethasone/formoterol versus budesonide/formoterol combination therapy in asthma / A.Papi, P.L.Paggiaro, G.Nicolini [et al.] // *Eur Respir J.*, 2007; 29: 682–689.

PATIENT-ORIENTED SUPPORT OF BRONCHIAL ASTHMA: INDIVIDUALIZATION OF THERAPY AND QUALITY OF LIFE

¹D.Yu.Ruzanov, ²E.I.Davidovskaya,
²T.V.Baranovskaya, ³T.T.Shebusheva,
¹I.V.Buynovich, ⁴L.V.Aleshkevich,
⁴T.P.Novikova, ⁴S.L.Masko,
⁵V.E.Gavrilenko, ⁶L.N.Gavrilenko,
⁷M.M.Sachek

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

² Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Republic of Belarus

³ Gomel Regional Tuberculosis Hospital, Gomel, Republic of Belarus

⁴ Minsk Regional Hospital, Settl. Lesnoy, Minsk District, Republic of Belarus

⁵ Brest Regional Hospital, Brest, Republic of

Belarus

⁶ Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

⁷ Republican Scientific and Practical Center of Medical Technology, Information, Management and Health Economics, Minsk, Republic of Belarus

In this study, specific reasons for the lack of control have been revealed in 91.1% of patients with uncontrolled asthma. The patient-oriented correction of the therapy, based on the identified causes, allows achieving control in more than 75% of the previously uncontrolled asthma cases. It has been shown that the fixed combination of beclomethasone dipropionate 100 mcg/formoterol fumarate 6 mcg in a single dose inhaler using Modulite technology is very effective in achieving control for all variants of bronchial asthma, including the distal asthma, and leads to a significant increase in the quality of life in the physical, social and emotional spheres.

ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ГАСТРОЭНТЕРИТОВ У ДЕТЕЙ

Е.Н.Скепьян, П.Д.Топтун

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

В статье представлен обзор современных данных, касающихся результатов применения пробиотиков при инфекционных гастроэнтеритах у детей.

Инфекционная патология занимает ведущее место в структуре болезней детского возраста, составляя до 70% всех случаев заболеваемости [1]. В структуре летальности в детском возрасте в России инфекционные причины выявляются в 80% случаев [2]. Респираторные вирусные инфекции и кишечные инфекции главенствуют в структуре детских инфекционных болезней, составляя порядка 97% среди всех инфекционных заболеваний, представляя актуальную, одну из серьезнейших проблем здравоохранения. Экономический ущерб от инфекционных болезней достигает 90–95 млрд руб. в год. К сожалению, острые кишечные инфекции (ОКИ) и респираторные вирусные инфекции на сегодняшний день относятся к не управляемым вакцинопрофилактикой инфекционным заболеваниям [2]. 60–65% всех случаев ОКИ регистрируются среди детей, при этом особенно высока заболеваемость детей раннего возраста [3]. Перенесенные ОКИ на первом году

жизни могут сказываться на последующем развитии ребенка [4].

Основными возбудителями бактериальных ОКИ являются микроорганизмы семейства Enterobacteriaceae. Вместе с тем, в настоящее время, в большинстве стран мира доказана доминирующая роль вирусных диарей среди установленных ОКИ у детей, в этиологии которых наибольшее значение имеют ротавирусы [5].

По данным экспертов ВОЗ, практически каждый ребенок до 5 лет переносит ротавирусную инфекцию (РВИ). Ежегодно в мире регистрируется до 25 миллионов случаев ротавирусной диареи, из них 3% заканчиваются летальным исходом [6]. В эпидемический период до 80% ОКИ приходится на РВИ, которая регистрируется в виде спорадических заболеваний или вспышек в семье и детских коллективах. По данным А.А.Ключаревой с соавт., количество больных с ротавирусной инфекцией имеет умеренную тенденцию к

росту, что связано как с улучшением диагностики, так и с реальным ростом заболеваемости [3]. В то же время заболеваемость бактериальными кишечными инфекциями, в частности, сальмонеллезами, на протяжении многих лет не имеет тенденции к снижению [7]. Сохраняет актуальность проблема длительного выделения возбудителя, формирования затяжных форм инфекции [8, 9].

Нами были проанализированы и сопоставлены данные отчетов по заболеваемости инфекционными гастроэнтеритами детей в районе обслуживания одной из детских поликлиник г. Минска за 2009 и 2013 год, а также результаты обследования мазков на патогенную кишечную флору пациентов с острыми кишечными инфекциями за аналогичный период времени.

При исследовании этиологической структуры ОКИ нами было констатировано, что наиболее распространенными, как в 2009 г., так и в 2013 г., являлись ОКИ вирусной этиологии. В отличие от других ОКИ для ротавирусной инфекции характерен зимне-весенний подъем заболеваемости. Удельный вес **ротавирусной инфекции (A08.0)** среди ОКИ установленной этиологии у детей составил 68,3% в 2009 г. (5,6 на 1000 населения), 62,7% – в 2013 году (4,9 на 1000 населения). Болели дети всех возрастных групп с абсолютным большинством в детской возрастной группе от 1 года до 4 лет. Заболевание регистрировалось в большей степени у детей, посещающих детские дошкольные учреждения и школы. Вместе с тем, заслуживает внимания тот факт, что РВИ болели и дети на первом году жизни (в 2009 г. – 20,5 на 1000 населения, в 2013 г. – 10,3). По данным некоторых авторов, перенесенные острые кишечные инфекции на первом году жизни могут сказываться на последующем развитии ребенка в виде формирования хронической лактазной недостаточности, обсуждается этиологическая роль ротавирусов в развитии хронических заболеваний кишечника (болезнь Крона и др.) и сахарного диабета первого типа [3, 8, 10, 11]. Проблема ротавирусной инфекции не может быть решена проведением только санитарно-гигиенических мероприятий. В настоящее время ВОЗ рекомендует включение вакцинации против ротавирусной инфекции в Национальные календари профилактических прививок.

Бактериальные энтериты в большинстве случаев были представлены сальмонеллезными инфекциями (A02) и сальмонеллезным энтеритом (A02.0). В 2009 г. сальмонеллезные инфекции и сальмонеллезный энтерит были у 32 пациентов (1,8 на 1000 населения), в 2013 г. было выявлено 34

случая заболевания (2,0 на 1000 населения) сальмонеллезными инфекциями. В большинстве случаев заболевание было вызвано *Salmonella enteritidis*. Болели дети преимущественно в возрастных группах от 0 до 14 лет с наибольшей частотой заболевания у детей в возрасте от 1 до 4 лет. Регистрировались случаи заболевания детей на первом году жизни, находящихся как на естественном, так и ни искусственном вскармливании.

Одной из важных проблем современных сальмонеллезов у детей является длительность постинфекционного бактерионосительства. По данным зарубежных исследователей, через год после перенесенного сальмонеллеза выделение возбудителя сохраняется у 2,6% детей младше 5 лет, а у детей старше 5 лет и взрослых – менее 1%. По данным российских авторов, у каждого третьего ребенка сохраняется выделение возбудителя после проведенного курса антибиотикотерапии [7, 9, 12]. Важной нерешенной проблемой остаются и вопросы терапии детей с длительным бактериальным выделением возбудителя, поскольку общепринятые методы (повторные курсы антибактериальных препаратов и бактериофагов) недостаточно эффективны [12]. Так, в нашем случае, у шести наблюдавшихся детей в 2009 г. сохранялось выделение возбудителя *Salmonella enteritidis* после однократно проведенного курса антибиотикотерапии, а в 2013 г. таких детей было восемь. У части детей было диагностировано сочетание ротавирусной инфекции и сальмонеллеза, при этом почти у половины пациентов однократный курс антибиотикотерапии не приводил к эрадикации возбудителя. Так, в 2009 г. сочетание ротавирусной инфекции и сальмонеллеза было выявлено у четырех детей, в 2013 г. – у 5 пациентов.

В связи с увеличением резистентности кишечных патогенов к антибиотикам, появилась необходимость поиска новых методов лечения диареи. На сегодняшний день пробиотики применяются как профилактически, так и в комплексном лечении целого ряда заболеваний, несмотря на то, что вопрос об их эффективности все еще остается дискуссионным. Большинство из известных сегодня пробиотических штаммов микроорганизмов являются частью нормальной микрофлоры организма или присутствуют в пищевых продуктах. Поэтому ВОЗ, Управление по контролю над пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) и Организация по продуктам питания и сельскому хозяйству ООН (FAO) заключают, что пробиотики в целом считаются безопасными и имеют GRAS статус (Generally

Regarded As Safe) [13]. При этом, указанные выше организации отмечают, что пробиотики теоретически могут вызывать 4 типа нежелательных лекарственных реакций: системные инфекции, негативное влияние на метаболизм, чрезмерную стимуляцию иммунной системы у чувствительных лиц, перенос генов резистентности. Например, зарегистрированы случаи инвазивной грибковой инфекции, связанной с назначением *Saccharomyces boulardii*, которые развивались на фоне уже существовавшей глубокой иммунодепрессии [13].

Пробиотики – непатогенные микроорганизмы, колонизирующие стенку кишечника и ограничивающие избыточный рост энтеротоксичных грамотрицательных анаэробов и энтеропатогенных вирусов. Лакто- и бифидобактерии секретируют вещества, обладающие антибактериальными свойствами, снижают кислотность кишечного содержимого, позволяя «полезным» бактериям размножаться на поверхности слизистой. Некоторые пробиотики обладают иммуномодулирующим эффектом и могут уменьшать выраженность воспаления в кишечной стенке. В 2002 г. опубликован мета-анализ 9 исследований применения стандартной регидратационной терапии в сочетании с пробиотиками в лечении острой диарей у детей. В этих исследованиях бактериальная этиология диарей отмечалась у небольшого количества пациентов, а в 10–100% случаев имела место ротавирусная инфекция. По результатам мета-анализа, в большинстве случаев выявлено уменьшение продолжительности заболевания, а в 3 исследованиях наблюдалось максимальное сокращение продолжительности диарей. За последние десять лет был опубликован ряд мета-анализов, по результатам которых был сделан вывод об эффективности добавления пробиотиков к стандартным схемам эрадикации *Helicobacter pylori*, а также лечения диарей путешественников и антибиотик-ассоциированной диарей [13].

Анализ эффективности пробиотиков, в котором использованы уровни доказательств в области терапии/профилактики, разработанные Оксфордским центром доказательной медицины, определил современное состояние знаний по применению пробиотиков результатами клинических исследований [11, 14]:

Уровень доказательности 1А:

- лечение острой инфекционной диарей у детей;
- профилактика внутри- и внебольничной диарей у детей;
- профилактика антибиотико-ассоциированной диарей;

- лечение лактозной мальабсорбции.

Уровень доказательности 1В:

- профилактика паучита (воспаление созданного хирургическим путем тонкокишечного резервуара после резекции толстой кишки) и поддержание ремиссии;
- профилактика послеоперационных инфекций;
- профилактика и лечение атопических заболеваний у детей.

Уровень доказательности 2В:

- профилактика диареи путешественников;
- профилактика септических состояний при остром панкреатите;
- поддержание ремиссии язвенного колита;
- заболевания, ассоциированные с инфекцией НР;
- снижение уровня холестерина крови.

В настоящее время убедительно доказана эффективность в лечении диарей штаммов *Bifidobacterium lactis Bb12/Str. thermophilus*, *Lactobacillus GG*, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis* [13, 14]. На наш взгляд, определенными преимуществами в клинической практике обладают многокомпонентные пробиотики, в частности, хорошо известный педиатрам препарат Линекс, содержащий комбинацию живых лиофилизированных кишечных аэробов и анаэробов: *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis* и *Enterococcus faecium SF68* (нетоксигенный и непатогенный штаммы стрептококка группы D, выделенные из кишечника здорового человека). Еще одним представителем многокомпонентных пробиотиков является препарат Бифовал, в состав которого входят штаммы с доказанной эффективностью: *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium bifidum infantis* и *Lactobacillus acidophilus DDS-1*. Заслуживает внимания препарат Хилак-форте, относящийся к группе метаболитических пробиотиков – на основе набора микробных метаболитов – представителей нормальной микрофлоры. Хилак-форте содержит: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus helveticus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis DSM*, а также лактозу, аминокислоты, молочную кислоту, короткоцепочные жирные кислоты.

В то же время, практическому врачу необходимо помнить, что препараты, основанные на неспецифических для человека микроорганизмах, которые являются самоэлиминирующимися антагонистами (Бактисубтил, Биоспорин и Споробактерин), должны применяться в сочетании с бифидо- и лактосодержащими пробиотиками, необходимыми для нормализации микробиоценоза кишечника. При этом курс лечения самоэлимини-

рующимися антагонистами не должен превышать 7–10 дней [14].

Таким образом, назначение пробиотиков в качестве препаратов «стартовой» терапии, особенно при вирусных диареях, а также в составе комплексной терапии при бактериальных диареях позволяет сокращать сроки купирования основных симптомов заболевания, способствует восстановлению параметров микрофлоры ЖКТ. Данные препараты показаны также пациентам в периоде реконвалесценции с целью улучшения параметров микробиоценоза, для сокращения сроков постинфекционного бактерионосительства, предотвращения формирования хронической лактазной недостаточности, при развитии хронических заболеваний кишечника.

Литература

1. Актуальные вопросы вакцинопрофилактики / сборник материалов восьмого Российского Конгресса детских инфекционистов России. – М., 2009. – С.5–8.
2. Мазанкова, Л.Н. Современные рекомендации по лечению острого гастроэнтерита у детей / Л.Н.Мазанкова, С.Г.Горбунов // Рецензируемый журнал для практических врачей «Фарматека». – 2014. – №6. – С.228–236.
3. Ключарева, А.А. Ротавирусная инфекция у детей / А.А.Ключарева, А.Е.Раевнев, Д.В.Малякко, О.А.Панько // Медицинские новости. – 2002. – №5. – С.32–39.
4. Распространенность острых кишечных инфекций у детей Мурманской области / Е.Н.Чихачева, О.Ю.Богданова // Успехи современного естествознания. – 2011. – №8. – С.76–77.
5. Ильина, Н.О. Клиническая оценка современных методов диагностики ОКИ у детей: автореф. дис. ... к.м.н. – М., 2006. – 24 с.
6. Особенности течения и лечения ротавирусной инфекции у детей / В.Н.Тимченко, Е.Б.Павлова, М.Д.Субботина // Лечащий врач. – 2011. – №8. – С.5–8.
7. Голубев, А.О. Клинико-иммунологические особенности сочетанных сальмонеллезов у детей и иммунотерапия постинфекционного бактерионосительства: автореф. дис. ... к.м.н. – М., 2013. – 26 с.
8. Инфекционные болезни / Ю.В.Лобзин, Ю.П.Финогеев, С.М.Захаренко // Справочник семейного врача. – М., 2005. – 464 с.
9. Григорович, М.С. Клинико-эпидемиологическая характеристика ротавирусной инфекции у детей на территории Кировской области / М.С.Григорович [и др.] // Инфекционные болезни. – 2011. – Т.9. №1. – С.61–65.
10. Васильев Б.Я., Васильева Р.И., Лобзин Ю.В. Острые кишечные заболевания. Ротавирусы и ротавирусная инфекция. – СПб.: Лань, 2000. – 272 с.
11. Gill H.S., Guamer F. Probiotics and human health: a clinical perspective // Postgrad Med J 2004; 80 (947): 516–526.
12. Актуальные проблемы и тенденции эволюции современных сальмонеллезов у детей / Л.Н.Милютин, О.В.Гурьева [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2011. – №1. – С.24–29.
13. Андреева, И.В. Доказательное обоснование применения пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний ЖКТ // Мед совет. – 2007. – №3. – С.20–23.
14. Маев, И.В. Пробиотики и пребиотики в клинической практике / И.В.Маев, А.А.Самсонов, Е.Ю.Плотникова, И.Н.Никушкина, Н.Ю.Ивашкина // Рецензируемый журнал для практических врачей «Фарматека». – 2011. – №5. – С.42–49.

WAYS TO OPTIMIZE TREATMENT OF INFECTIOUS GASTROENTERITIS IN CHILDREN

E.N.Skepjan, P.D.Toptun

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The article presents an overview of current data concerning the results of probiotics use for the treatment of infectious gastroenteritis in children.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМ СИНЕГНОЙНОЙ ИНФЕКЦИИ

Н.В.Соловей, И.А.Карпов, Н.Н.Левшина

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

*В статье систематизированы данные о современной ситуации по резистентности внутрибольничных штаммов *P.aeruginosa* в учреждениях здравоохранения г.Минска, представлены основные фенотипы антибиотикорезистентности микроорганизма, показано практическое значение использования факторов риска инфицирования штаммами синегнойной палочки с разным уровнем чувствительности к антибиотикам для выбора стартовой антимикробной терапии, приведены данные об особенностях выбора и дозирования антибиотиков с антипсевдомонадной активностью в клинической практике.*

Нозокомиальные инфекции представляют серьезную проблему современного здравоохранения, приводя к высокой атрибутивной летальности, частым осложнениям, длительным госпитализациям, дополнительным инвазивным лечебно-диагностическим вмешательствам и значительным экономическим затратам [1]. Одним из ведущих внутрибольничных патогенов по-прежнему остается синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*). Согласно результатам исследования «РЕЗОРТ», проведенного в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) России в 2002–2004гг., данный микроорганизм был преобладающим грамотрицательным патогеном при инфекциях различной локализации, при этом частота его выделения варьировала от 30,8 до 38,6% [2].

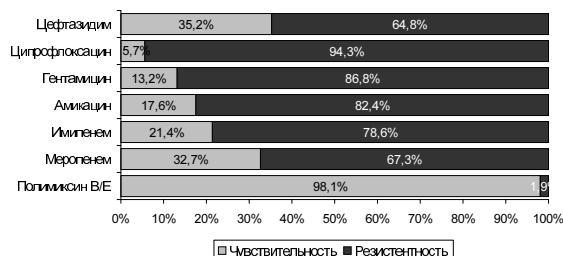
Особую проблему для практической медицины представляют множественно устойчивые (нечувствительные по крайней мере к одному препарату в трех и более категориях антибиотиков), чрезвычайно устойчивые (нечувствительные по крайней мере к одному препарату во всех категориях антибиотиков, за исключением 1–2 категорий) и полностью устойчивые (нечувствительные абсолютно ко всем антибактериальным препаратам) штаммы *P.aeruginosa* [3]. Данные полирезистентные штаммы микроорганизма имеют трудно прогнозируемые фенотипы резистентности, что ограничивает назначение адекватной эмпирической антимикробной терапии до получения результатов микробиологического определения чувствительности к антибиотикам. В то же время при терапии тяжелых форм синегнойной инфекции у клинически нестабильных пациентов, необходимость в адекватной антибактериальной терапии возникает задолго до получения результатов бактериологического исследования, средняя продолжительность которого в настоящее время составляет 24–72ч [4, 5]. Так, назначение адекватной антибактери-

альной терапии у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком в течение первого часа после установления диагноза в 1,67 раз повышает выживаемость, а каждый час задержки назначения антибактериальной терапии после 6 часов от момента установления диагноза уменьшает выживаемость на 7,6% [6]. Еще одной существенной проблемой антибактериальной терапии полирезистентной синегнойной инфекции является частое использование субоптимальных режимов дозирования антимикробных лекарственных средств. Адекватный подбор разовой и суточной дозы антибиотика, определение оптимального пути и способа введения часто требуют экспертных навыков в области противомикробной химиотерапии, что может быть решено благодаря участию специалистов-клинических фармакологов в ведении пациентов с полирезистентной формой синегнойной инфекции.

В данной публикации систематизированы основные подходы к выбору антимикробной терапии полирезистентных форм синегнойной инфекции на основе анализа ключевых фенотипов антибиотикорезистентности *P.aeruginosa* в стационарах г.Минска, факторов риска инфицирования чрезвычайно устойчивыми штаммами возбудителя, приведены данные об особенностях дозирования тех или иных антибактериальных лекарственных средств.

Антибиотикорезистентность и ключевые фенотипы антибиотикоустойчивости нозокомиальных штаммов *P.aeruginosa* в стационарах г. Минска. На рисунке представлены данные о чувствительности нозокомиальных штаммов *P.aeruginosa* к ключевым антибиотикам с антипсевдомонадной активностью в 2011–2013гг. в учреждениях здравоохранения г.Минска. Превалирующее большинство штаммов было выделено у пациентов, госпитализированных в отделения хирургичес-

кого профиля (51,6%) и ОРИТ (42,8%). Наиболее часто нозокомиальные штаммы *P.aeruginosa* выделялись из раневого содержимого – 35,2%, отделяемого нижних дыхательных путей и содержимого плевральной полости (мокрота, эндотрахеальный аспират, бронхоальвеолярный лаваж, пунктат плевральной полости) – 30,8%, мочи – 17,0%.



Чувствительность нозокомиальных штаммов *P.aeruginosa* к антибактериальным препаратам (n=159)

Множественная устойчивость к антибактериальным лекарственным средствам отмечалась у 83,0% штаммов *P.aeruginosa*, чрезвычайная устойчивость – у 40,2% штаммов, 1,9% штаммов *P.aeruginosa* являлись панрезистентными. Нечувствительность к цефтазидиму зарегистрирована у 64,8%, к имипенему – у 78,6%, к меропенему – у 67,3% штаммов *P.aeruginosa*. К гентамицину были резистентными 86,8% нозокомиальных штаммов синегнойной палочки, к амикацину – 82,4%, к ципрофлоксацину – 94,3%. Нечувствительность к полимиксинам продемонстрировали 1,9% штаммов *P.aeruginosa*.

Всего выявлено 24 фенотипа антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *P.aeruginosa*. Наиболее часто выявляемым фенотипом являлись чрезвычайно устойчивые штаммы синегнойной палочки, демонстрирующие резистентность ко всем тестируемым антибиотикам, за исключением полимиксинов (40,2%). Другими распространенными фенотипами антибиотикорезистентности *P.aeruginosa* были штаммы синегнойной палочки, чувствительные только к цефтазидиму и полимиксинам (13,8%), штаммы, чувствительные к имипенему, меропенему и полимиксинам (7,5%), и штаммы, чувствительные к цефтазидиму, имипенему, меропенему и полимиксинам (6,4%).

Таким образом, в настоящее время полимиксины являются наиболее активной группой антибиотиков в отношении нозокомиальных изолятов *P.aeruginosa*. Другими антибиотиками, обладающими наибольшей клинической эффективностью, являются карбапенемы с антисинегнойной активностью (имипенем, меропенем, дорипенем) и цефтазидим. В то же время наблюдается крайне высокий уровень приобретенной резистентности, превыша-

ющий 70,0%, к аминогликозидам и фторхинолонам, что не позволяет использовать данные группы антибактериальных лекарственных средств как для эмпирической, так и для этиотропной терапии нозокомиальных синегнойных инфекций.

Наиболее распространенным фенотипом антибиотикорезистентности *P.aeruginosa* является чрезвычайно устойчивый фенотип, при котором единственными клинически эффективными антибактериальными лекарственными средствами остаются полимиксины. Второй по распространенности фенотип антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *P.aeruginosa* сохраняет чувствительность к цефтазидиму и полимиксинам при резистентности к карбапенемам и другим классам антибактериальных лекарственных средств, что позволяет использовать цефтазидим для терапии инфекций, вызванных данными штаммами.

Выбор стартовой схемы эмпирической антибактериальной терапии полирезистентной синегнойной инфекции. Учитывая длительность микробиологического исследования, в большинстве клинических ситуаций антибактериальная терапия полирезистентной синегнойной инфекции назначается эмпирически. В этом случае важно определить клинико-эпидемиологические факторы риска инфицирования чрезвычайно устойчивыми штаммами *P.aeruginosa*, что позволит выделить группу пациентов, нуждающихся в стартовом назначении полимиксинов. Согласно результатам исследования, проведенного авторами публикации, к статистически значимым факторам риска, увеличивающим вероятность инфекций, вызванных чрезвычайно устойчивыми изолятами синегнойной палочки, относились повторное выделение штамма *P.aeruginosa* у одного и того же пациента в текущую госпитализацию (ОШ – 2,45, 95% ДИ – 1,2–5,0), антибактериальная терапия в ближайшие 6 месяцев до выделения штамма *P.aeruginosa* в больничных организациях здравоохранения цефалоспорином IV поколения (ОШ – 11,87, 95% ДИ – 2,57–54,84) и метронидазолом (ОШ – 3,42, 95% ДИ – 1,42–8,20), а также назначение эртапенема в ближайшие 30 дней текущей госпитализации до инфицирования/колонизации синегнойной палочкой (ОШ – 10,62, 95% ДИ – 1,27–88,50).

Таким образом, если у госпитализированного пациента имеются вышеперечисленные факторы риска инфицирования чрезвычайно устойчивыми штаммами синегнойной палочки, препаратами выбора для эмпирической антибактериальной терапии являются полимиксины (колистин) в сочетании с цефалоспорином III поколения с антисинегнойной активностью или антисинегнойным

карбапенемом. В остальных случаях в качестве стартовых антибиотиков можно использовать цефалоспорины III поколения с антисинегнойной активностью (цефтазидим, цефоперазон) и антисинегнойные карбапенемы (дорипенем, меропенем, имипенем). Не рекомендуется применять в качестве эмпирической антибиотикотерапии цефалоспорины IV поколения, фторхинолоны, аминогликозиды в связи с высоким уровнем приобретенной резистентности *P.aeruginosa* к данным группам лекарственных средств.

Ключевые особенности антибактериальных лекарственных средств для терапии полирезистентной синегнойной инфекции. Антибиотиками, которые потенциально могут использоваться для терапии инфекций, вызываемых синегнойной палочкой, являются ингибитор-защищенные пенициллины с антисинегнойной активностью (пиперациллин/тазобактам, реже – тикарциллин/клавуланат), цефалоспорины III–IV поколений с антисинегнойной активностью (цефтазидим, цефоперазон, цефепим), монобактамы (азтреонам), карбапенемы (кроме эртапенема), фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин), аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин, нетилмицин, амикацин), полимиксины (полимиксин В, колистин) и фосфомицин [7–10].

Пиперациллин/тазобактам. По данным многоцентрового исследования SENTRY (1997–2007гг.), чувствительность штаммов синегнойной палочки, выделенных в Европе и Латинской Америке, к пиперациллин/тазобактаму составляла 83,6% и превышала чувствительность к карбапенемам, другим бета-лактамам антибиотикам, фторхинолонам и аминогликозидам [11]. Согласно результатам исследования НИПТ-2, проведенного в Турции в 2007г., минимальная устойчивость *P.aeruginosa* также отмечалась в отношении пиперациллин/тазобактама (18,1%) [12]. В канадском исследовании CANWARD (2008–2011) чувствительными к пиперациллин/тазобактаму были 83,6% штаммов синегнойной палочки [13]. В то же время использование в качестве критерия чувствительности *in vitro* к пиперациллин/тазобактаму МПК \leq 64мг/л может не отражать клиническую эффективность препарата *in vivo*, что продемонстрировано в исследовании пациентов с синегнойным сепсисом: использование пиперациллин/тазобактама для эмпирической терапии сепсиса, вызванного штаммами со сниженной чувствительностью к препарату (МПК – 32–64мг/л), сопровождалось развитием летального исхода в 85,7% по сравнению с 22,2% в группе препаратов сравнения [14]. В исследовании Yamagishi et

al. микробиологическая эффективность терапии пиперациллин/тазобактамом у пациентов с внутрибольничной пневмонией, вызванной синегнойной палочкой, отмечалась в 93,3% случаев при МПК \leq 16 мг/л, 50% – при МПК 32мг/л и 0% – при МПК 64мг/л, а у пациентов с синегнойным сепсисом – в 100% при МПК $<$ 16мг/л, 33,3% – при МПК 32мг/л и 0% – при МПК \geq 64 мг/л [15].

С целью улучшения клинической эффективности применения пиперациллин/тазобактама у пациентов с синегнойной инфекцией в критическом состоянии предложено использовать продленные и непрерывные инфузии препарата [16, 17]. При фармакокинетическом моделировании кумулятивные фракции ответа были максимальными в случае продленного и непрерывного способа введения пиперациллин/тазобактама по сравнению с его традиционным способом применения в виде болюсных или 30-минутных инфузий [17–19]. В исследовании Lodise et al. 14-дневная летальность при применении пиперациллин/тазобактама по 3,375г в/в в течение 30 минут каждые 4 или 6 часов составила 31,6% по сравнению с 12,2% в случае использования препарата по 3,375г в/в в течение 4-часовых инфузий каждые 8 часов [16].

Цефалоспорины с антисинегнойной активностью. Цефтазидим в ряде случаев остается антибиотиком выбора для лечения, прежде всего, инфекций нижних отделов респираторного тракта, а также инфекций мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, интраабдоминальной инфекции и фебрильной нейтропении, вызванных синегнойной палочкой, обладая активностью *in vitro* в 64,6–84,8% случаев [20]. При комбинации цефтазидима с новым ингибитором бета-лактамаз молекулярных классов А и С авибактамом в исследовании Levasseur et al. чувствительность *in vitro* отмечалась у 94% штаммов синегнойной палочки, в то время как чувствительность к цефтазидиму и имипенему у данных штаммов составляла лишь 65 и 82% соответственно [21]. Цефоперазон редко используется в настоящее время в качестве антибиотика выбора для терапии полирезистентных синегнойных инфекций, так как он обладает несколько меньшей активностью в отношении *P.aeruginosa* по сравнению с цефтазидимом.

Представитель цефалоспоринов IV поколения цефепим в ряде случаев менее активен в отношении нозокомиальных штаммов *P.aeruginosa*, чем даже цефтазидим, что связано с более частой перекрестной резистентностью микроорганизма к данному лекарственному средству и карбапенемам. Кроме того, при лечении цефепимом инфекций, вызванных синегнойной палочкой, показана необходимость при-

менения более высоких доз, чем традиционно рекомендуемые, а также обязательного использования продленных инфузий препарата [22, 23]. Если фармакодинамический индекс $fT > \text{МПК}$ при применении цефепима для лечения пневмонии, сепсиса и инфекций кожи и мягких тканей, вызванных *P.aeruginosa*, был $\leq 60\%$, микробиологическая неэффективность терапии отмечалась в 77,8% по сравнению с 36,2% случаев при $fT > \text{МПК} > 60\%$ и была ассоциирована с более высокой летальностью (20,8% по сравнению с 9,4%) [22]. В исследовании Bauer et al. применение цефепима в дозе 2г каждые 8ч в виде 4-часовой инфузии по сравнению с использованием цефепима в дозе 2г каждые 8ч в виде 30-минутной инфузии статистически значимо сопровождалось уменьшением летальности от синегнойной инфекции с 20 до 3% [23].

Карбапенемы. Карбапенемы с антисинегнойной активностью (имипенем, меропенем, дорипенем) являются ключевыми препаратами для терапии инфекций, вызываемых синегнойной палочкой. В большинстве случаев дорипенем обладает наибольшей активностью в отношении синегнойной палочки, характеризуясь меньшими значениями МПК_{50} и МПК_{90} по сравнению с другими карбапенемами [24]. При терапии карбапенемами традиционно рекомендуется использовать продленные или непрерывные инфузии препарата, особенно в случае синегнойной инфекции, вызванной штаммами с промежуточной устойчивостью к антибиотикам [25]. В исследовании Roberts et al. продемонстрировано, что непрерывная инфузия меропенема у пациентов ОРИТ с синегнойным сепсисом поддерживала более высокие концентрации препарата в плазме и тканях по сравнению с болюсным введением препарата в тех же суточных дозах (1г каждые 8ч) [26]. В работе Ohata et al., сравнивавших различные режимы дозирования меропенема у пациентов с фебрильной нейтропенией, также показано преимущество продленных режимов дозирования в случае инфекций, вызванных менее чувствительными штаммами синегнойной палочки [27]. Описан случай успешного использования и более высоких суточных доз меропенема в режиме 3г каждые 6ч в виде продленных 3-часовых инфузий для терапии септического шока, вызванного чрезвычайно устойчивой *P.aeruginosa* [28]. Необходимость применения продленных инфузий дорипенема, а также назначения более высоких суточных доз данного препарата для терапии синегнойной инфекции у пациентов в критическом состоянии и с иммуносупрессией продемонстрирована на фармакокинетических/фармакодинамических моделях и в клинических исследованиях [29, 30].

Фторхинолоны. Наиболее активными препаратами в отношении синегнойной палочки являются цiproфлоксацин и, в меньшей степени, левофлоксацин [31]. В настоящее время характерен повсеместный рост устойчивости клинически значимых штаммов *P.aeruginosa* к данной группе лекарственных средств, варьирующий от 12,1 до 61,5%, что во многом связано с использованием субоптимальных доз фторхинолонов [32–34]. По данным некоторых исследований, использование левофлоксацина чаще, по сравнению с цiproфлоксацином, ассоциировано с развитием резистентности синегнойной палочки к фторхинолонам [35].

Аминогликозиды. В настоящее время, согласно данным многоцентровых исследований антибиотикорезистентности внутрибольничных штаммов синегнойной палочки, устойчивость к аминогликозидам отмечается в 6,0–44,8% случаев, при этом амикацин обладает большей антисинегнойной активностью по сравнению с гентамицином [13, 32, 33, 36, 37]. В странах СНГ резистентность *P.aeruginosa* к аминогликозидам значительно выше, достигая 69,0–74,7% для гентамицина и 41,6–75,0% для амикацина [2, 34, 38, 39]. Терапия синегнойной инфекции аминогликозидами проводится, за исключением инфекций мочевыводящих путей, как правило, в комбинации с другими антимикробными препаратами (бета-лактамами, фторхинолонами), в связи с низкой клинической эффективностью аминогликозидов при применении в виде монотерапии [40]. В то же время описаны единичные случаи успешного использования аминогликозидов в монотерапии для лечения сепсиса, вызванного панрезистентным штаммом синегнойной палочки, в дозах, значительно превышающих терапевтические, при сопутствующем использовании непрерывной вено-венозной гемофильтрации [41].

Полимиксины. Полимиксины В и Е (колистин) обладают высокой микробиологической активностью против штаммов *P.aeruginosa*, являясь в случае чрезвычайно устойчивых штаммов «терапией спасения» [10, 42]. Чувствительные только к полимиксинам штаммы синегнойной палочки обнаружены в Южной Корее, Бразилии, Испании, Греции, Тайване и ряде других стран [43–47]. Для *P.aeruginosa* характерно медленное развитие устойчивости к полимиксинам: согласно данным исследования, проведенного в стационарах Нью-Йорка (США), резистентность синегнойной палочки к полимиксинам в 2001 и 2006г. составляла 0,2 и 0,1% соответственно, несмотря на широкое использование антибиотиков данного класса в этом регионе [48]. В исследовании CANWARD (2007–2008) все мультирезистентные штаммы синегнойной па-

лочки были чувствительными к колистину [49]. В многоцентровом исследовании SENTRY (2006–2009), включавшем исследование 9130 штаммов синегнойной палочки, устойчивыми к колистину были 0,4% [50]. При исследовании штаммов синегнойной палочки, выделенных в регионе с высоким потреблением полимиксинов, устойчивость к полимиксинам не превышала 0,5% [51].

Клиническая эффективность колистина при терапии внутрибольничной синегнойной инфекции варьирует в пределах 52,0–82,1% [42, 52, 53]. Частота нефротоксичности при системном применении полимиксинов в настоящее время составляет от 6–14% до 32–55% в зависимости от применяемых в различных исследованиях определений данного нежелательного явления [54–56]. Вероятность проявления нефротоксичности возрастает у пожилых пациентов, в случае предшествующего нарушения функции почек, гипоальбуминемии, при одновременном использовании петлевых диуретиков и ванкомицина, а также зависит от суточной и суммарной дозы полимиксинов [55, 56].

Недостаточная клиническая эффективность применения колистина, в частности, у тяжелых пациентов с бактериемией и вентилятор-ассоциированной пневмонией, по мнению ряда исследователей связана с его недавно изученными особенностями фармакокинетики и фармакодинамики и использованием субоптимальных режимов дозирования препарата [57–59]. Предложенные режимы дозирования колистина, основанные на индивидуальном расчете нагрузочной и поддерживающих доз и использовании более высоких доз данного антибиотика, уменьшают вероятность клинической и микробиологической неэффективности терапии [53, 54, 60–62]. В частности, в исследовании Dalfino et al. новый режим дозирования колистина у пациентов в критическом состоянии с мультирезистентными грамотрицательными инфекциями (сепсис, вентилятор-ассоциированная пневмония) характеризовался клинической эффективностью в 82,1% случаев [53]. Согласно данным работы Falagas et al., летальность в группе пациентов с инфекциями, вызванными множественно- и чрезвычайно устойчивыми грамотрицательными возбудителями, составляла 38,6% в случае использования суточной дозы колистина 3млн МЕ, уменьшалась до 21,7% при использовании 9млн МЕ в сутки и была независимо ассоциирована с лучшей выживаемостью в мультивариантном анализе [63].

При использовании колистина с другими потенциально активными антибиотиками возможен эффект синергизма. В частности, по данным мета-анализа, проведенного Zusman et al., частота си-

нергизма при комбинации полимиксинов с карбапенемами для *P.aeruginosa* была равной 50% (95% ДИ 30–69%), максимально выраженной для дорипенема и меропенема [64].

Фосфомицин. Фосфомицин обладает активностью в отношении некоторых полирезистентных штаммов *P.aeruginosa*, однако при его применении в виде монотерапии синегнойной инфекции характерно быстрое развитие устойчивости к данному препарату [65]. Микробиологическая активность фосфомицина в отношении множественно устойчивых штаммов синегнойной палочки составляет в среднем 30,2%, варьируя в пределах 30,0–90,0% [65]. Клиническая эффективность данного антибиотика для терапии инфекций, вызванных множественно устойчивыми штаммами синегнойной палочки, в исследовании Dinh et al. отмечалась в 86,7% [66]. В настоящее время данное лекарственное средство не зарегистрировано в Республике Беларусь в виде лекарственной формы для внутривенного введения.

Стандартные и оптимизированные режимы дозирования антибактериальных лекарственных средств для лечения полирезистентных форм синегнойной инфекции. При терапии полирезистентной синегнойной инфекции крайне важно учитывать и целенаправленно использовать данные о фармакокинетики и фармакодинамике используемых антибактериальных лекарственных средств. В случае промежуточной антибиотикоустойчивости микроорганизма максимальные дозы антибиотика либо модификация его режима введения позволяют с большой вероятностью достигнуть эрадикации возбудителя и выздоровления пациента. Особенно это значимо для пациентов в критическом состоянии, у которых в результате целого ряда патофизиологических сдвигов (отеки, гипоальбуминемия, низкий гематокрит, повышенная проницаемость сосудистого русла, нарушения функции печени и почек) и проводимой интенсивной терапии (большие объемы инфузионной терапии, полипрагмазия, искусственная вентиляция легких) фармакокинетика препарата может существенно отличаться от описываемой в инструкции к лекарственному средству [67, 68].

В таблице приведены стандартные и оптимизированные с фармакокинетических и фармакодинамических позиций режимы дозирования антибиотиков, используемых наиболее часто для лечения полирезистентной синегнойной инфекции. Стандартный режим дозирования показан для терапии инфекций, вызванных штаммами *P.aeruginosa*, демонстрирующими чувствительность *in vitro* к выбранному препарату у пациен-

Режимы дозирования антибактериальных лекарственных средств для лечения инфекций, вызванных полирезистентными штаммами *P.aeruginosa*

Лекарственное средство	Стандартный режим дозирования	Оптимизированный режим дозирования
Пиперациллин/ тазобактам	4,5г каждые 6-8ч в/в болюсно в течение 3-5мин или инфузионно в течение 20-30мин	4,5г каждые 6-8ч в/в в виде продленных 4-часовых инфузий
Цефтазидим	2,0г каждые 8ч в/в болюсно в течение 5мин или инфузионно в течение 30-60мин	Нагрузочная доза 2,0г, затем непрерывная в/в инфузия 6,0г каждые 24ч
Цефепим	2,0г каждые 8ч в/в болюсно в течение 3-5мин или инфузионно в течение 30мин	2,0г каждые 8ч в/в в виде продленных 3-часовых инфузий
Имипенем / циластатин	1,0г каждые 6ч в/в инфузионно в течение 40-60минут	1,0г каждые 6ч в/в в виде продленных 2-часовых инфузий
Меропенем	1,0-2,0г каждые 8ч в/в болюсно в течение 5мин или инфузионно в течение 15-30мин	2,0г каждые 8ч в/в в виде продленных 3-часовых инфузий
Дорипенем	0,5г каждые 8ч в/в инфузионно в течение 1ч	1,0г каждые 8ч в виде продленных 4-часовых инфузий
Гентамицина сульфат	3-5мг/кг/сут каждые 24ч в/в инфузионно в течение 1ч	7-8мг/кг/сут в/в каждые 24ч
Амикацин	15-20мг/кг/сут каждые 24ч в/в инфузионно в течение 1ч	25-30мг/кг/сут в/в каждые 24ч
Ципрофлоксацин	400мг каждые 12ч в/в инфузионно в течение 60мин	400мг каждые 8ч в/в инфузионно в течение 60мин
Левифлоксацин	500мг каждые 12-24ч в/в инфузионно в течении 60мин	750мг каждые 24ч в/в инфузионно в течение 60мин
Колистиметат натрия (колистин)	2млн МЕ каждые 8ч в/в инфузионно в течение 30мин	Нагрузочная доза (млн МЕ) = масса тела (кг)/7,5; Суточная поддерживающая доза (млн МЕ) = клиренс креатинина (мл/мин)/10+2 в 2-3 введения ежедневно Первая поддерживающая доза вводится через 24ч после нагрузочной

тов с нежизнеугрожающими инфекциями. Оптимизированный режим дозирования показан для терапии инфекций, вызванных штаммами *P.aeruginosa* с промежуточной резистентностью к выбранному антибиотику, при неизвестном фенотипе антибиотикочувствительности в случае внутрибольничного генеза инфекции и распространенности в стационаре чрезвычайно резистентных возбудителей, у пациентов в тяжелом и крайне тяжелом состоянии, а также у пациентов с иммунодефицитными состояниями.

Таким образом, для успешной терапии полирезистентной синегнойной инфекции нозокомиального генеза необходимо выявить потенциальные факторы риска инфицирования пациента чрезвычайно устойчивыми штаммами *P.aeruginosa*, правильно выбрать стартовую схему антибиотикотерапии (принципиально важно определить необходимость включения в нее полимиксинов), а также

использовать адекватные с фармакокинетических и фармакодинамических позиций режимы дозирования антимикробных лекарственных средств. Только все это в совокупности позволит обеспечить микробиологический и клинический успех антибиотикотерапии у большинства пациентов с инфекциями, вызванными множественно- и чрезвычайно устойчивыми изолятами *P.aeruginosa*.

Литература

1. Neidell, M.J. [et al.] Costs of healthcare- and community-associated infections with antimicrobial-resistant versus antimicrobial-susceptible organisms / M.J. Neidell [et al.] // Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. – 2012. – Vol.55, No.6.– P.807–815.
2. Решедько, Г.К. Резистентность к антибиотикам грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационаров России / Г.К. Решедько [и др.] // Клиническая мик-

- робиология и антимикробная химиотерапия. – 2008. – Т.10, №2. – С.163–179.
3. Magiorakos, A.-P. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance / A.-P.Magiorakos [et al.] // *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. – 2012. – Vol.18, No.3. – P.268–281.
 4. Osih, R.B. Impact of empiric antibiotic therapy on outcomes in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia / R.B.Osih [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2007. – Vol.51, No.3. – P.839–844.
 5. Kerremans, J.J. Rapid identification and antimicrobial susceptibility testing reduce antibiotic use and accelerate pathogen-directed antibiotic use / J.J.Kerremans [et al.] // *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. – 2008. – Vol.61, No.2. – P.428–435.
 6. Kumar, A. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock / A.Kumar [et al.] // *Critical care medicine*. – 2006. – Vol.34, No.6. – P.1589–1596.
 7. Briceno, D.F. Treatment options for multidrug-resistant nonfermenters / D.F.Briceno, J.P.Quinn, M.V.Villegas // *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. – 2010. – Vol.8, No.3. – P.303–315.
 8. Moore, N.M. Treatment strategies and recommendations for *Pseudomonas aeruginosa* infections / N.M.Moore, M.L.Flaws // *Clinical laboratory science: journal of the American Society for Medical Technology*. – 2011. – Vol.24, No.1. – P.52–56.
 9. Sanchez, A. New treatment options for infections caused by multiresistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* and other nonfermenting gram-negative bacilli / A.Sanchez, S.Gattarello, J.Rello // *Seminars in respiratory and critical care medicine*. – 2011. – Vol.32, No.2. – P.151–158.
 10. Barie, P.S. Multidrug-resistant organisms and antibiotic management / P.S.Barie // *The Surgical clinics of North America*. – 2012. – Vol.92, No.2. – P.345–391, ix–x.
 11. Jones, R.N. Antipseudomonal activity of piperacillin/tazobactam: more than a decade of experience from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2007) / R.N.Jones [et al.] // *Diagnostic microbiology and infectious disease*. – 2009. – Vol.65, No.3. – P.331–334.
 12. Gur, D. Antimicrobial resistance in gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 Surveillance Study of 2007 / D.Gur [et al.] // *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)*. – 2009. – Vol.21, No.4. – P.383–389.
 13. Walkty, A. Antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from patients in Canadian hospitals: CANWARD 2008–2011 / A.Walkty [et al.] // *Diagnostic microbiology and infectious disease*. – 2012. – Vol.73, No.4. – P.361–364.
 14. Tam, V.H. Outcomes of bacteremia due to *Pseudomonas aeruginosa* with reduced susceptibility to piperacillin-tazobactam: implications on the appropriateness of the resistance breakpoint / V.H.Tam [et al.] // *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2008. – Vol.46, No.6. – P.862–867.
 15. Yamagishi, Y. Investigation of the clinical breakpoints of piperacillin-tazobactam against infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* / Y.Yamagishi [et al.] // *Journal of infection and chemotherapy: official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. – 2012. – Vol.18, No.1. – P.127–129.
 16. Lodise, T.P. Jr. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy / T.P.Lodise Jr, B.Lomaestro, G.L.Drusano // *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2007. – Vol.44, No.3. – P.357–363.
 17. Kim, A. Optimal dosing of piperacillin-tazobactam for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections: prolonged or continuous infusion? / A.Kim [et al.] // *Pharmacotherapy*. – 2007. – Vol.27, No.11. – P.1490–1497.
 18. Shea, K.M. Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam administered by prolonged infusion in hospitalized patients / K.M.Shea [et al.] // *International journal of antimicrobial agents*. – 2009. – Vol.34, No.5. – P.429–433.
 19. Felton, T.W. Population pharmacokinetics of extended-infusion piperacillin-tazobactam in hospitalized patients with nosocomial infections / T.W.Felton [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2012. – Vol.56, No.8. – P.4087–4094.
 20. Choi, S.-H. Ceftazidime for respiratory infections / S.-H.Choi, Y.Koh // *Expert opinion on pharmacotherapy*. – 2012. – Vol.13, No.14. – P.2097–2109.
 21. Levasseur, P. In vitro antibacterial activity of the ceftazidime-avibactam (NXL104) combination against *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates / P.Levasseur [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2012. – Vol.56, No.3. – P.1606–1608.
 22. Crandon, J.L. Clinical pharmacodynamics of cefepime in patients infected with *Pseudomonas aeruginosa* / J.L.Crandon [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2010. – Vol.54, No.3. – P.1111–1116.
 23. Bauer, K.A. Extended-Infusion Cefepime Reduces Mortality in Patients with *Pseudomonas aeruginosa* Infections / K.A.Bauer [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2013. – Vol.57, No.7. – P.2907–2912.
 24. Castanheira, M. Antimicrobial activities of doripenem and other carbapenems against *Pseudomonas aeruginosa*, other nonfermentative bacilli, and *Aeromonas* spp / M.Castanheira, R.N.Jones, D.M.Livermore // *Diagnostic microbiology and infectious disease*. – 2009. – Vol.63, No.4. – P.426–433.
 25. Eagye, K.J. *Pseudomonas aeruginosa* is not just in the intensive care unit any more: implications for empirical therapy / K.J.Eagye, M.A.Banevicius,

- D.P.Nicolau // *Critical care medicine*. – 2012. – Vol.40, No.4. – P.1329–1332.
26. Roberts, J.A. Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: intermittent bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution / J.A.Roberts [et al.] // *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. – 2009. – Vol.64, No.1. – P.142–150.
 27. Ohata, Y. Optimal treatment schedule of meropenem for adult patients with febrile neutropenia based on pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis / Y.Ohata [et al.] // *Journal of infection and chemotherapy: official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. – 2011. – Vol.17, No.6. – P.831–841.
 28. Taccone, F.S. Optimal meropenem concentrations to treat multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* septic shock / F.S.Taccone [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2012. – Vol.56, No.4. – P.2129–2131.
 29. Samtani, M.N. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic-Model-Guided Doripenem Dosing in Critically Ill Patients / M.N.Samtani [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2010. – Vol.54, No.6. – P.2360–2364.
 30. Jaruratanasirikul, S. Pharmacodynamics of doripenem in critically ill patients with ventilator-associated Gram-negative bacilli pneumonia / S.Jaruratanasirikul [et al.] // *International journal of antimicrobial agents*. – 2012. – Vol.40, No.5. – P.434–439.
 31. Rotschafer, J.C. Optimal use of fluoroquinolones in the intensive care unit setting / J.C.Rotschafer, M.A.Ullman, C.J.Sullivan // *Critical care clinics*. – 2011. – Vol.27, No.1. – P.95–106.
 32. Rosenthal, V.D. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009 / V.D.Rosenthal [et al.] // *American journal of infection control*. – 2012. – Vol.40, No.5. – P.396–407.
 33. Gales, A.C. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010) / A.C.Gales [et al.] // *Diagnostic microbiology and infectious disease*. – 2012. – Vol.73, No.4. – P.354–360.
 34. Бельский, Д.В. Распространенность госпитальных инфекций в ОРИТ нейрохирургического профиля в стационарах России / Д.В.Бельский [и др.] // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2011. – Т.8, №4. – С.22–29.
 35. Lee, Y.-J. Fluoroquinolone resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolates causing nosocomial infection is correlated with levofloxacin but not ciprofloxacin use / Y.-J.Lee [et al.] // *International journal of antimicrobial agents*. – 2010. – Vol.35, No.3. – P.261–264.
 36. Lee, K. Further increases in carbapenem-, amikacin-, and fluoroquinolone-resistant isolates of *Acinetobacter* spp. and *P. aeruginosa* in Korea: KONSAR study 2009 / K.Lee [et al.] // *Yonsei medical journal*. – 2011. – Vol.52, No.5. – P.793–802.
 37. Sievert, D.M. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010 / D.M.Sievert [et al.] // *Infection control and hospital epidemiology: the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*. – 2013. – Vol.34, No.1. – P.1–14.
 38. Ермакова, Т.С. Видовая структура и антибиотико-резистентность возбудителей гнойно-септических инфекций / Т.С.Ермакова, В.А.Горбунов, Л.П.Титов // *Здравоохранение*. – 2011. – №10. – С.16–25.
 39. Сидоренко, С.В. Этиология тяжелых госпитальных инфекций в отделениях реанимации и антибиотико-резистентность среди их возбудителей / С.В.Сидоренко [и др.] // *Антибиотики и химиотерапия*. – Т.50, №2–3. – С.33–41.
 40. Poulidakos, P. Aminoglycoside therapy in infectious diseases / P.Poulidakos, M.E.Falagas // *Expert opinion on pharmacotherapy*. – 2013. – Vol.14, No.12. – P.1585–1597.
 41. Layeux, B. Amikacin monotherapy for sepsis caused by panresistant *Pseudomonas aeruginosa* / B.Layeux [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2010. – Vol.54, No.11. – P.4939–4941.
 42. Yahav, D. Colistin: new lessons on an old antibiotic / D.Yahav [et al.] // *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. – 2012. – Vol.18, No.1. – P.18–29.
 43. Viedma, E. Nosocomial spread of colistin-only-sensitive sequence type 235 *Pseudomonas aeruginosa* isolates producing the extended-spectrum beta-lactamases GES-1 and GES-5 in Spain / E.Viedma [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2009. – Vol.53, No.11. – P.4930–4933.
 44. Fonseca, E.L. The colistin-only-sensitive Brazilian *Pseudomonas aeruginosa* clone SP (sequence type 277) is spread worldwide / E.L.daFonseca, F.dosS.Freitas, A.C.P.Vicente // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2010. – Vol.54, No.6. – P.2743.
 45. Mastoraki, A. *Pseudomonas aeruginosa* susceptible only to colistin in intensive care unit patients / A.Mastoraki [et al.] // *Surgical Infections*. – 2008. – Vol.9, No.2. – P.153–160.
 46. Wang, C.Y. Pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalised patients: clinical features, risk-factors and outcomes / C.Y.Wang [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. – 2006. – Vol.12, No.1. – P.63–68.
 47. Jin, J.S. Emergence of 16S rRNA methylase rmtA in colistin-only-sensitive *Pseudomonas aeruginosa* in South Korea / J.S.Jin [et al.] // *International journal of antimicrobial agents*. – 2009. – Vol.33, No.5. – P.490–491.
 48. Landman, D. Evolution of antimicrobial resistance among *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY / D.Landman [et al.] // *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2007. – Vol.60, No.1. – P.78–82.
 49. Walkty, A. In vitro activity of colistin (polymyxin E) against 3,480 isolates of gram-negative bacilli

- obtained from patients in Canadian hospitals in the CANWARD study, 2007-2008 / A.Walkty [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2009. – Vol.53, No.11. – P.4924–4926.
50. Gales, A.C. Contemporary activity of colistin and polymyxin B against a worldwide collection of Gram-negative pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006-2009) / A.C.Gales, R.N.Jones, H.S.Sader // *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. – 2011. – Vol.66, No.9. – P.2070–2074.
 51. Quale, J. Activity of polymyxin B and the novel polymyxin analogue CB-182,804 against contemporary Gram-negative pathogens in New York City / J.Quale [et al.] // *Microbial drug resistance (Larchmont, N.Y.)*. – 2012. – Vol.18, No.2. – P.132–136.
 52. Rios, F.G. Ventilator-associated pneumonia due to colistin susceptible-only microorganisms / F.G.Rios [et al.] // *The European respiratory journal*. – 2007. – Vol.30, No.2. – P.307–313.
 53. Dalfino, L. High-dose, extended-interval colistin administration in critically ill patients: is this the right dosing strategy? A preliminary study / L.Dalfino [et al.] // *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2012. – Vol.54, No.12. – P.1720–1726.
 54. Cheng, C.-Y. Safety and efficacy of intravenous colistin (colistin methanesulphonate) for severe multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections / C.-Y.Cheng [et al.] // *International journal of antimicrobial agents*. – 2010. – Vol.35, No.3. – P.297–300.
 55. Rattanaumpawan, P. Risk factors for colistin-associated nephrotoxicity / P.Rattanaumpawan, P.Ungprasert, V.Thamlikitkul // *The Journal of infection*. – 2011. – Vol.62, No.2. – P.187–190.
 56. Falagas, M.E. Nephrotoxicity of colistin: new insight into an old antibiotic / M.E.Falagas, P.I.Rafailidis // *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2009. – Vol.48, No.12. – P.1729–1731.
 57. Plachouras, D. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria / D.Plachouras [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2009. – Vol.53, No.8. – P.3430–3436.
 58. Garonzik, S.M. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients / S.M.Garonzik [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2011. – Vol.55, No.7. – P.3284–3294.
 59. Couet, W. Colistin pharmacokinetics: the fog is lifting / W.Couet [et al.] // *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. – 2012. – Vol.18, No.1. – P.30–39.
 60. Durakovic, N. Efficacy and safety of colistin in the treatment of infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients with hematologic malignancy: a matched pair analysis / N.Durakovic [et al.] // *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. – 2011. – Vol.50, No.9. – P.1009–1013.
 61. Michalopoulos, A.S. Colistin: recent data on pharmacodynamics properties and clinical efficacy in critically ill patients / A.S.Michalopoulos, M.E.Falagas // *Annals of intensive care*. – 2011. – Vol.1, No.1. – P.30.
 62. Florescu, D.F. What is the efficacy and safety of colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia? A systematic review and meta-regression / D.F.Florescu [et al.] // *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2012. – Vol.54, No.5. – P.670–680.
 63. Falagas, M.E. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients / M.E.Falagas [et al.] // *International journal of antimicrobial agents*. – 2010. – Vol.35, No.2. – P.194–199.
 64. Zusman, O. In Vitro Synergy of Polymyxins and Carbapenems: Systematic Review and Meta Analysis / O.Zusman [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2013. – Vol.57, No.10. – P.5104–51011.
 65. Falagas, M.E. Fosfomycin for the treatment of infections caused by multidrug-resistant non-fermenting Gram-negative bacilli: a systematic review of microbiological, animal and clinical studies / M.E.Falagas [et al.] // *International journal of antimicrobial agents*. – 2009. – Vol.34, No.2. – P.111–120.
 66. Dinh, A. Fosfomycin: efficacy against infections caused by multidrug-resistant bacteria / A.Dinh [et al.] // *Scandinavian journal of infectious diseases*. – 2012. – Vol.44, No.3. – P.182–189.
 67. Pea, F. Bench-to bedside review: Appropriate antibiotic therapy in severe sepsis and septic shock – does the dose matter? / F.Peas, P.Viale // *Critical care (London, England)*. – 2009. – Vol.13, No.3. – P.214.
 68. Varghese, J.M. Antimicrobial pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the critically ill with severe sepsis and septic shock / J.M.Varghese, J.A.Roberts, J.Lipman // *Critical care clinics*. – 2011. – Vol.27, No.1. – P.19–34.

CURRENT POSSIBILITIES FOR ANTIBACTERIAL THERAPY OF MULTIDRUG-RESISTANT PSEUDOMONAS AERUGINOSA INFECTION

N.V.Solovey, I.A.Karpov, N.N.Levshina

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Data on the current situation concerning the resistance of nosocomial strains of *P.aeruginosa* at the health care institutions of Minsk were systematized. Main phenotypes on antibiotics resistance of the microorganism were presented. Using risk factors in infection of the microorganism with *P.aeruginosa* strains of different levels of sensitivity to antibiotics is of practical importance for selecting the initial antimicrobial therapy. Data on peculiarities of the selection and dosage of antibiotics with anti-pseudomonade activity in clinical practice were given.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭМПИРИЧЕСКОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

И.О.Стома

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

В статье представлены результаты оригинального исследования влияния адекватности и своевременности назначения эмпирической антибактериальной терапии на летальность среди пациентов с инфекционными осложнениями при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Проведен мультивариантный анализ факторов риска 30-дневной летальности, даны практические рекомендации в отношении антибактериальной терапии инфекций у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток.

Лечение инфекций у глубоко иммунокомпромированных пациентов является нелегкой задачей для клинициста. Клинические особенности внутрибольничной инфекции у данной категории пациентов, высокая скорость развития септического шока, а также слабо выраженные клинические и лабораторные проявления инфекции часто являются причинами неудач во врачебной практике. Отдельная проблема – сложность дозирования антибактериальных препаратов у пациентов на фоне химиотерапии вследствие изменений фармакокинетических параметров и потенциальных лекарственных взаимодействий.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) получила широкое распространение как в мире, так и в Республике Беларусь, и используется для лечения целого ряда гематологических и онкологических заболеваний: острых и хронических лейкозов, миелодиспластического синдрома, лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом, множественной миеломы, апластической анемии и др. Перед проведением процедуры ТГСК пациенту назначается режим кондиционирования – цитостатическая и лучевая терапия для эрадикации кроветворения реципиента и достижения максимальной иммуносупрессии, позволяющей достичь приживления вводимых гемопоэтических стволовых клеток. В настоящее время существует целый ряд режимов кондиционирования различной степени интенсивности. Большинство авторов делят все режимы на две группы: миелоаблативные и немиелоаблативные. Основой данного разделения служат глубина иммуносупрессии и продолжительность цитопении.

Считается, что при использовании миелоаблативных режимов у практически всех пациентов наступает необратимая панцитопения, и естественное восстановление функции костного мозга ма-

ловероятно, что требует проведения ТГСК. Помимо уничтожения (абляции) костного мозга реципиента при миелоаблативных режимах достигается иммуносупрессивный эффект, который снижает вероятность отторжения донорских клеток.

Немиелоаблативные режимы предполагают применение меньших доз химиотерапии и/или облучения, которых недостаточно для уничтожения костного мозга пациента. В свою очередь, при их использовании снижаются продолжительность панцитопении и глубина иммуносупрессии, а также может наблюдаться положительный эффект «трансплантат против опухоли», что снижает риск рецидива опухоли. При применении немиелоаблативных режимов у пациента в ранние сроки после ТГСК может отмечаться состояние «смешанного химеризма», когда в его костном мозге одновременно существуют как собственные клетки, так и клетки донора. Впоследствии при снижении доз иммуносупрессивных препаратов Т-клетки донора уничтожают остатки клеток костного реципиента и индуцируют эффект «трансплантат против опухоли». Имеются данные о меньшей посттрансплантационной летальности при применении немиелоаблативных режимов у отдельных категорий пациентов, постепенно расширяются показания к проведению данного вида кондиционирования, в особенности у пациентов из группы высокого риска.

Угнетение иммунной системы пациента при ТГСК закономерно приводит к развитию инфекционных заболеваний. За последнее десятилетие значительно повысился уровень знаний в области ТГСК: появились новые научные данные о механизмах восстановления иммунной системы, используются новые режимы кондиционирования, продолжают расширяться показания к трансплантации. Однако, несмотря на указанные успехи,

инфекции остаются одной из основных причин летальности среди реципиентов гемопоэтических стволовых клеток. По данным Центра международных исследований в области трансплантации костного мозга (СIBMTR), который объединяет научные данные более 500 различных центров трансплантации по всему миру, инфекции как основная причина смерти составляют в структуре летальности 7% при аутологичной, 13% – при родственной аллогенной и 18% – при неродственной аллогенной трансплантации [1].

Проведение рациональной антибактериальной терапии невозможно без современных знаний об этиологической структуре инфекционных заболеваний и антибиотикорезистентности их возбудителей. На практике это означает необходимость выявления микробиологическими методами этиологического агента инфекции и оценки его антибиотикочувствительности. Только после этого можно обсуждать выбор оптимального антибактериального препарата. Однако в практической медицине ситуация не так проста, и даже самые современные микробиологические методики часто не в состоянии дать клиницисту быстрый ответ или даже вообще уточнить возбудителя заболевания. В этом случае пациенту назначается эмпирическая антибактериальная терапия. Эмпирическая антибактериальная терапия – это назначение антибактериальных препаратов до получения сведений о возбудителе и его чувствительности к данным препаратам. Выбор препарата производится на основе знания наиболее вероятных этиологических агентов конкретных нозологических форм инфекционных заболеваний, спектра активности антибиотиков и уровня приобретенной резистентности к ним в данном регионе и конкретном стационаре.

Стоит подчеркнуть, что по причине особого характера течения осложнений, сниженной иммунологической реактивности, а также невысокого уровня выделения возбудителя инфекций у пациентов с нейтропенией на фоне химиотерапевтического лечения и при ТГСК, в клинической практике обосновано применение термина «фебрильная нейтропения». Фебрильная нейтропения (ФН) – однократно измеренная температура выше 38,3°C или температура выше 38,0°C на протяжении не менее часа у пациента с абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) <500кл/мкл или у пациента с высокой вероятностью снижения АЧН ниже 500кл/мкл в течение следующих 48 часов [2].

Безотлагательное назначение антибактериальной терапии, активной в отношении возбудителя, является ключевым фактором успеха при лечении тяжелых инфекций и сепсиса. Идеальным считается назначение антибиотиков в первый час после поста-

новки диагноза «сепсис» у пациента. На сегодняшний день в научной литературе опубликованы данные касательно влияния на исход заболевания адекватности и своевременности назначения антибактериальной терапии пациентам ОИТР с сепсисом [3–7]. Однако влияние адекватности и своевременности назначения эмпирической антибактериальной терапии на летальность у пациентов при ТГСК до настоящего времени не было исследовано.

Цель настоящего исследования – оценить влияние адекватности и своевременности эмпирической антибактериальной терапии у пациентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток на 30-дневный исход.

Материалы и методы

В данное моноцентровое наблюдательное клиническое исследование по типу «случай-контроль» были включены пациенты, перенесшие ТГСК, а также пациенты из листа ожидания на трансплантацию (имеющие показания к проведению ТГСК) на базе Республиканского центра гематологии и пересадки костного мозга в период с января 2013г. по январь 2015г. с микробиологически подтвержденной бактериальной инфекцией кровотока. Объем выборки составил 87 пациентов. В исследование были включены пациенты в возрасте 18–65 лет, 55% составляли женщины, 45% – мужчины. Среди заболеваний, по поводу которых производилась ТГСК, были: острые и хронические лейкозы, множественная миелома, лимфома Ходжкина, В- и Т-клеточные неходжкинские лимфомы, апластическая анемия. Демографические, клинические и лабораторные данные проспективно регистрировались у всех пациентов в процессе подготовки и после проведения ТГСК.

В качестве первичного исхода оценивалась 30-дневная летальность у пациентов с инфекциями кровотока после ТГСК в зависимости от различных факторов риска, в том числе, адекватности и своевременности эмпирической антибактериальной терапии. Дополнительно проводилась оценка возможных предикторов назначения неадекватной стартовой эмпирической терапии. 30-дневная летальность считалась от первого дня выявления критериев фебрильной нейтропии у пациента.

В качестве потенциальных факторов риска в анализ были включены следующие параметры: неадекватность стартовой эмпирической антибактериальной терапии, число замен антибиотиков до выделения возбудителя, несвоевременность назначения адекватной эмпирической антибактериальной терапии (>24ч от момента выявления фебрильной нейтропии), возраст, пол, глубокая нейтропения (абсолютное число нейтрофилов <100кл/

мкл на день развития фебрильной нейтропении), назначение антибиотиков в течение 1 месяца до процедуры ТГСК, наличие грибковой инфекции, стадия основного заболевания, тип ТГСК (автологичная/аллогенная), схема химиотерапии (миелоаблативная/немиелоаблативная).

Эмпирическая антибактериальная терапия считалась неадекватной в том случае, когда в ее стартовый состав не входили антибиотики, активные в отношении выделенного впоследствии возбудителя, или режим дозирования не соответствовал данным, указанным в инструкции по применению, и/или современным рекомендациям.

Критериями клинической значимости выделенного возбудителя были приняты следующие условия: клинические признаки инфекции; изоляция из обычно стерильного клинического материала или в количестве более 10^5 КОЕ/мл; повторное выделение идентичного по антибиотикограмме возбудителя из одного и того же локуса в последовательных посевах или одновременная изоляция из крови и минимум одного дополнительного локуса; отсутствие альтернативных возбудителей инфекции. Выделение, первичная идентификация возбудителя и определение его чувствительности к антибиотикам проводились в микробиологической лаборатории УЗ «9-я городская клиническая больница» г.Минска, на базе которой функционирует Республиканский центр гематологии и пересадки костного мозга.

В статистическом анализе применялись методы непараметрической статистики для категориальных переменных (критерий хи-квадрат – χ^2 и точный критерий Фишера для малых выборок), а также методы непараметрической статистики для количественных переменных (критерий Манна-Уитни, отношение шансов). Нормальность распределения признака в выборке определялась с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Мультивариантный анализ факторов риска выполнялся методами логистической регрессии для категориальных переменных со значением $\leq 0,2$ в предварительно проведенном моновариантном анализе. Результаты считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$. Обработка и статистический анализ результатов исследования осу-

ществлялись с помощью программы MedCalc Statistical Software v.14.10.2 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium).

Результаты и обсуждение

Результаты статистического анализа факторов риска 30-дневной летальности у пациентов с бактериальными инфекциями кровотока при ТГСК представлены в таблице.

Статистически значимыми независимыми факторами риска 30-дневной летальности у пациентов с инфекционными бактериальными осложнениями (инфекциями кровотока) явились применение миелоаблативных режимов кондиционирования, а также неадекватность и/или несвоевременность назначения стартовой эмпирической антибактериальной терапии. Полученные результаты подчеркивают важность безотлагательного назначения антибиотиков при развитии фебрильной нейтропении у пациента при ТГСК. Отсроченное введение антибиотиков (позднее 24 часов от появления фебрильной нейтропении) увеличивает риск 30-дневной летальности у данной категории пациентов. Можно предположить, что в отношении реципиентов гемопоэтических стволовых клеток с сепсисом наиболее явно действует правило первого часа (назначение антибиотиков желательно в течение первого часа от постановки диагноза сепсис) в связи с высокой скоростью развития шока на фоне нейтропении [3, 8–10].

При исследовании группы пациентов с неадекватной стартовой эмпирической антибактериальной терапией было определено, что использование антибиотиков в течение 1 месяца до процедуры ТГСК являлось предиктором неадекватного выбора схемы первоначальной терапии (ОШ – 1,44; 95% ДИ – 1,08–3,87; $p=0,049$). Данный феномен можно объяснить более частым выделением высокорезистентных штаммов микроорганизмов у пациентов, получавших антибактериальную терапию незадолго до процедуры ТГСК, вследствие формирования у них приобретенной устойчивости [11–13]. На основании этого можно предположить, что более обоснованное применение антибактериальных препаратов в предтрансплантационный период сможет повысить эффектив-

Независимые факторы риска 30-дневной летальности пациентов с инфекциями кровотока при ТГСК по результатам мультивариантного анализа

Фактор риска	30-дневная летальность		
	ОШ	95% ДИ	P
Миелоаблативная схема химиотерапии	1,91	1,19–5,54	0,014
Неадекватная и/или несвоевременно назначенная схема стартовой эмпирической антибактериальной терапии	2,44	1,34–4,17	0,045

ность эмпирической антибактериальной терапии в случае развития инфекционного осложнения в посттрансплантационный период.

Таким образом, с практических позиций важно учитывать анамнез применения пациентом антибиотиков незадолго до процедуры трансплантации (1 месяц), а также возможность формирования резистентности колонизирующей микрофлоры слизистых и кишечника к данным группам антибиотиков при выборе схемы стартовой эмпирической антибактериальной терапии.

Выводы

1. Неадекватность и/или несвоевременность назначения эмпирической антибактериальной терапии является независимым фактором риска 30-дневной летальности у пациентов с инфекциями кровотока при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

2. При стратификации на группы риска пациентов с фебрильной нейтропенией при ТГСК необходимо учитывать тип режима кондиционирования (миелоаблативные режимы ассоциированы с большей 30-дневной летальностью).

3. Назначение антибиотиков в течение предыдущего месяца является фактором риска выбора неадекватной стартовой эмпирической антибактериальной терапии у пациентов при ТГСК, что следует учитывать при сборе анамнеза и выборе рациональной схемы антибактериальной терапии. Профилактическое применение антибиотиков перед запланированной ТГСК должно быть строго обосновано.

4. Выбор стартовой схемы эмпирической антибактериальной терапии при фебрильной нейтропении у пациентов при ТГСК должен быть основан на эпидемиологических, клинических и анамнестических факторах риска. Предпочтительны схемы, эффективные в отношении широкого спектра возможных возбудителей, с последующей деэскалацией [14].

Литература

1. Pasquini M.C., Wang Z. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR Summary Slides, 2013. Available at: <http://www.cibmtr.org>.
2. Freifeld, A.G. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America / A.G. Freifeld [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*, 2011; 52(4): E56–E93.
3. Dellinger R.P., Carlet J.M., Masur H. [et al.] Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock // *Crit Care Med*, 2004; 32: 858–873.
4. Garnacho-Montero J., Garcia-Garmendia J.L., Barrero-Almodovar A [et al.] Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis // *Crit Care Med*, 2003; 31: 2742–2751.
5. Harbarth S., Garbino J., Pugin J. [et al.] Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival

in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis // *Am J Med*, 2003; 115: 529–535.

6. MacArthur R.D., Miller M., Albertson T. [et al.] Adequacy of early empiric antibiotic treatment and survival in severe sepsis: experience from the MONARCS trial // *Clin Infect Dis.*, 2004; 38: 284–288.
7. Valle's J., Rello J., Ochagavi'a A. [et al.] Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival // *Chest* 2003; 123: 1615–1624.
8. Poon, L.M. Risk factors for adverse outcomes and multidrug-resistant Gram-negative bacteraemia in haematology patients with febrile neutropenia in a Singaporean university hospital / L.M.Poon [et al.] // *Singapore medical journal*, 2012; 53(11): 720–725.
9. Barton, T.D. Infectious complications the year after autologous bone marrow transplantation or peripheral stem cell transplantation for treatment of breast cancer / T.D.Barton [et al.] // *Clinical infectious diseases*, 2001; 32(3): 391–395.
10. Engels, E.A. Early infection in bone marrow transplantation: quantitative study of clinical factors that affect risk / E.A.Engels [et al.] // *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 1999; 28(2): 256–266.
11. Bock, A.M. Bacteremia in blood or marrow transplantation patients: clinical risk factors for infection and emerging antibiotic resistance / A.M.Bock [et al.] // *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 2013; 19(1): 102–108.
12. Averbuch, D. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia / D.Averbuch [et al.] // *Haematologica*, 2013; 98(12): 1826–1835.
13. Van de Sande-Bruinsma, N. Antimicrobial Drug Use and Resistance in Europe / N. van de Sande-Bruinsma [et al.] // *Emerging Infectious Diseases*, 2008; 14(11): 1722–1730.
14. Tomblyn, M. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective / M.Tomblyn [et al.] // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2009; 15(10): 1143–1238.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF EMPIRICAL ANTIBIOTIC THERAPY OF INFECTIONS IN PATIENTS AFTER HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

I.O.Stoma

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Results of the original research on the influence of adequacy and timeliness of empirical antibacterial therapy upon lethality among patients with infectious complications after hematopoietic stem cell transplantation were presented in this article. A multivariate analysis of the risk factors for a 30-day lethality was made, and practical recommendations concerning antibacterial therapy of infections in recipients of hematopoietic stem cells were given.

ОСОБЕННОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У ЛИЦ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С ХРОНИЧЕСКИМ БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ

С.Ш.Сулейманов, Е.Г.Кошечая

КГБО ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения»
Министерства здравоохранения Хабаровского края, г. Хабаровск, Российская Федерация

Изучена сложившаяся практика применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у лиц старших возрастных групп с хроническим болевым синдромом в первичном звене здравоохранения г.Хабаровска. Проведен анализ назначения антигипертензивных препаратов у пожилых лиц, одновременно получающих терапию НПВП, дана оценка клинической эффективности антигипертензивной терапии у данной категории больных.

Современные демографические тенденции в мире обусловлены переходом от общества с высокой рождаемостью и высокой смертностью к обществу с низкой рождаемостью и увеличивающейся продолжительностью жизни. К последнему десятилетию прошлого века произошло выравнивание пропорций людей разного возраста в составе населения развитых стран [5, 7, 10].

Процент населения Земли в возрасте 65 лет и старше увеличивается. По предварительным оценкам, в развитых странах он повысится с 17,5 до 36,3% к 2050г., а в 80-летней и более старшей возрастной группе – увеличится более чем в три раза.

Об увеличении среднего возраста населения Российской Федерации свидетельствуют данные Всероссийской переписи населения 2010 года: в демографической статистике отмечается увеличение количества пожилых людей. Доля людей старше 60 лет в 2010г. составила 18,2% (по данным переписи населения 2002г. – 18,5%), старше 80 лет – 2,9% (по данным переписи 2002г. – 1,8%) [3, 4, 6].

В Хабаровском крае лица старше 60 лет, по данным переписи населения 2010г., составляют 16,6% (женщины старше 60 лет – 20,5%, мужчины – 12,2%) [6].

Одним из частых сопутствующих проявлений заболеваний у людей пожилого и старческого возраста является боль, которая зачастую недооценивается, до конца не диагностируется и адекватно не лечится. Более 30% населения постоянно или периодически испытывают боль в суставах, причем патология суставов обнаруживается у половины лиц старше 40 лет, а после 70 лет – у 90% населения [1, 2, 12, 13].

Как правило, для купирования болевого синдрома применяются препараты из группы нестероидных противовоспалительных препаратов

(НПВП), которые, несомненно, являются лекарствами первой линии терапии болевого синдрома. При этом следует отметить, что прием НПВП во многих случаях осуществляется бесконтрольно, а наличие хронического болевого синдрома побуждает пациентов принимать препараты этой группы часто и длительно [11].

Учитывая это, представляется актуальным изучение проблемы применения группы НПВП у лиц старших возрастных групп.

В 2010г. был проведен анализ лечения лекарственными препаратами из группы НПВП в амбулаторно-поликлинических условиях муниципальных учреждений здравоохранения г.Хабаровска.

Всего было изучено 366 амбулаторных карт, все респонденты – лица старше 60 лет, средний возраст – 71,2 год, женщины в обследуемой группе составили 54,2%. Все пациенты страдали заболеваниями сердечно-сосудистой системы: у 100% установлен диагноз «артериальная гипертензия» (АГ), 89% страдали ишемической болезнью сердца (ИБС), у 84,7% артериальная гипертензия и ИБС осложнилась хронической сердечной недостаточностью I–III функционального класса по классификации сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA).

Анализ показал, что в 2010г. в амбулаторной практике у лиц пожилого возраста наиболее часто применялись следующие препараты: мелоксикам – 28,7%, кетопрофен – 30,1%, нимесулид – 15,8%, диклофенак – 12,3%, кеторолак – 6,3% [8].

Оборотной стороной эффективности фармакотерапии НПВП является риск развития серьезных побочных эффектов. Эта проблема наиболее актуальна у пациентов преклонного возраста, которые ввиду наличия коморбидных состояний вынуждены принимать большое количество лекарственных средств.

Наиболее изучена так называемая НПВП-гастропатия, которая проявляется развитием эрозий и язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки.

Однако не менее серьезным осложнением является негативное влияние НПВП на состояние сердечно-сосудистой системы, причем медицинское и социальное значение этой патологии не меньше, чем осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Спектр возможных побочных эффектов НПВП в отношении сердечно-сосудистой системы достаточно широк, различные проявления кардиоваскулярной патологии нередко сочетаются, взаимно отягощая течение друг друга, например, течение АГ и ИБС.

Представляется целесообразным выделять три основные группы НПВП-ассоциированных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы:

дестабилизация АГ, связанная с приемом НПВП;

НПВП-ассоциированные кардиоваскулярные катастрофы;

дестабилизация сердечной недостаточности, связанная с приемом НПВП [12].

Для оценки побочных эффектов НПВП со стороны сердечно-сосудистой системы в 2011–2012гг. в учреждениях здравоохранения г.Хабаровска, оказывающих первичную медико-санитарную помощь, было проведено исследование, направленное на изучение схем лечения артериальной гипертензии у пациентов старших возрастных групп, страдающих артериальной гипертензией и получающих терапию НПВП.

В исследовании приняли участие 403 человека, возраст пациентов колебался от 61 до 89 лет, сред-

ний возраст составил 71,04 год. Среди обследуемых было примерно равное количество мужчин и женщин (44,2 и 55,8% соответственно).

Настоящее исследование показало, что все пациенты принимали НПВП, чаще других использовались: кетонал (23,27±2,00%), диклофенак (12,08±1,54%) и найз (11,19±1,49%), причем использовался не только один препарат, но и комбинации разных НПВП, наиболее частыми из которых были комбинации “диклофенак + кетонал”, “кетонал + найз” и “диклофенак + найз” (18,06±1,62%).

На фоне приема НПВП все пациенты получали антигипертензивную терапию, как правило, включающую прием нескольких антигипертензивных препаратов (данные представлены на рис.).

Наиболее распространенные схемы включали в себя следующие комбинации антигипертензивных препаратов:

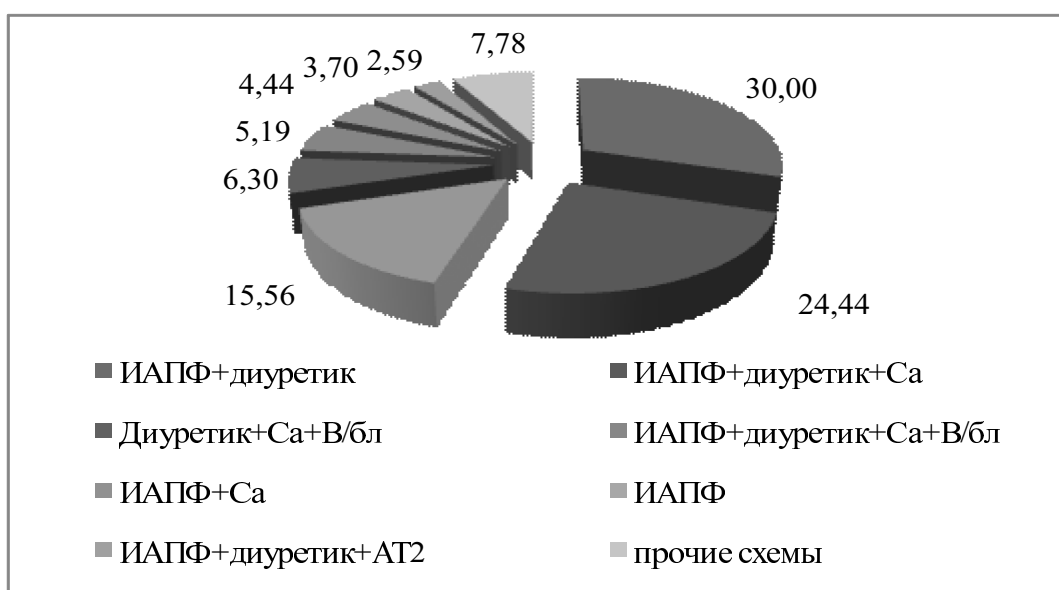
ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) + диуретик (30,00±2,79%);

ИАПФ + диуретик + антагонист кальция (24,44±2,62%);

ИАПФ + диуретик + β-адреноблокатор (15,56±2,21%).

Вместе с тем, применение комбинированной антигипертензивной терапии не всегда приводило к желаемому результату: в 6,67±1,52% случаев лечение оказалось неэффективным, а в 45,19±3,03% пациентам дополнительно потребовалась длительная коррекция.

Наиболее эффективными оказались схемы лечения «ИАПФ + диуретик» (67,90±5,19%), «ИАПФ + диуретик + антагонист кальция» (63,64±5,92%)



Используемые схемы антигипертензивной терапии (в процентах)

Группы лекарственных препаратов		Неэффективная терапия	Трудно корригируемая терапия	Оптимально подобранная терапия	Всего
1	ИАПФ+диуретик	2,47±1,72	29,63±5,07	67,90±5,19	30,00±2,79
2	ИАПФ+диуретик+антагонист кальция	3,03±2,11	33,33±5,80	63,64±5,92	24,44±2,62
3	ИАПФ+диуретик+β-адреноблокатор	9,52±4,53	71,43±6,97	19,05±6,06	15,56±2,21
4	диуретик+антагонист кальция + β-адреноблокатор	5,88±5,71	47,06±12,11	47,06±12,11	6,30±1,48
5	ИАПФ+диуретик+ антагонист кальция + β-адреноблокатор	28,57±12,07	14,29±9,35	57,14±13,23	5,19±1,35
6	ИАПФ+антагонист кальция	0	58,33±14,23	41,67±14,23	4,44±1,25
7	ИАПФ	0	100,00	0	3,70±1,15
8	ИАПФ+диуретик+ антагонист к рецепторам ангиотензина II	14,29±13,23	85,71±13,23	0	2,59±0,97
9	Прочие схемы	19,05±8,57	61,90±10,60	19,05±8,57	7,78±1,63
Всего		6,67±1,52	45,19±3,03	48,15±3,04	100,00

и «ИАПФ + диуретик + антагонист кальция + β-адреноблокатор» (57,14±13,2%). Применение этих же препаратов в виде монотерапии не приносило аналогичного эффекта ($p < 0,01$) (данные представлены в табл.).

Схема лечения «ИАПФ + диуретик + β-адреноблокатор» оказалась эффективной лишь в 19,05±6,06% случаев, а в 71,43±6,97% требовала последующей, зачастую длительной коррекции ($p < 0,05$).

Несмотря на значительное число случаев, когда схема «ИАПФ + диуретик + антагонист кальция + β-адреноблокатор» оказывалась оптимально подобранной терапией (57,14±13,23%), она наиболее часто оказывалась и неэффективной (у каждого четвертого пациента, получавшего данное комбинированное лечение (28,57±12,07%).

При оценке достоверности разности показателей отмечено, что комбинации «ИАПФ + диуретик» и «ИАПФ + диуретик + антагонист кальция» достоверно чаще приводят к положительному исходу и не требуют длительной коррекции лечения, в отличие от схем «ИАПФ + диуретик + β-адреноблокатор» ($p < 0,05$), «ИАПФ + диуретик + блокатор рецепторов ангиотензина II» ($p < 0,01$) или же от схем лечения, исключающих ИАПФ ($p < 0,05$) или включающих только одну из представленных групп препаратов ($p < 0,01$).

В то же время, эффективность комбинаций «ИАПФ + диуретик» и «ИАПФ + диуретик + антагонист кальция» не имеет выраженных достоверно значимых различий ($p > 0,05$).

Министерством здравоохранения Российской Федерации издан приказ №708н от 09.11.2012г., утверждающий стандарт оказания первичной медико-санитарной помощи при первичной артериальной гипертензии, в котором в качестве фармакотерапии рекомендованы к использованию диуретики, β-адреноблокаторы, ИАПФ, антагонисты кальция, антагонисты к рецепторам ангиотензина II.

Таким образом, по результатам проведенного исследования наиболее эффективными схемами антигипертензивной терапии у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих артериальной гипертензией и получающих терапию НПВП, являются следующие комбинации лекарственных препаратов: «ИАПФ + диуретик», «ИАПФ + диуретик + антагонист кальция», «ИАПФ + диуретик + антагонист кальция + β-адреноблокатор». Монотерапия этими лекарственными препаратами оказалась неэффективной. Вместе с тем, схема «ИАПФ + диуретик + антагонист кальция + β-адреноблокатор» не дала ожидаемого эффекта у каждого четвертого пожилого пациента.

Литература

1. Алексеева, Л.И. Вопросы использования нестероидных противовоспалительных препаратов в ревматологической практике / Л.И.Алексеева // Consilium medicum. – 2009. – Т.1, №26. – С.95–96.
2. Алексеев, В.В. Боль в пожилом возрасте / В.В.Алексеев // Consilium medicum. – 2006. – Т.8, №12. – С.60–63.
3. Всероссийская перепись населения 2002 года [Электронный ресурс] / Федер. служба гос. статистики.– Режим доступа: <http://www.perepis2002.ru/index.html> . – 18.06.2013.

4. Государственный доклад Министерства здравоохранения и социального развития и Российской академии медицинских наук Российской Федерации о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2004 году [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.lawmix.ru/med/3555> . – 28.06.2013.
5. Гуревич, М.А. Артериальная гипертония у пожилых: рук. для врачей / М.А.Гуревич. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Универсум паблишинг, 2005. – 144с.
6. Итоги Всероссийской переписи населения 2010 года [Электронный ресурс] / Федер. Служба гос. статистики. – Режим доступа: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/perepis_itogi1612.htm. – 21.06.2013.
7. Кобалава, Ж.Д. Следует ли лечить артериальную гипертонию у людей старческого возраста? Основные результаты исследования НУВЕТ / Ж.Д.Кобалава, Ю.В.Котовская, Е.Е.Тюлькина // Клин. фармакология и терапия. – 2008. – №4. – С.15–22.
8. Кошева, Е.Г. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов у лиц пожилого и старческого возраста: необходимость и последствия / Е.Г.Кошева // Клин. геронтология. – 2010. – Т.16, №3/4. – С.45–48. – Библиогр.: с.48 (11 назв.).
9. Насонов, Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов : клин. рекомендации / Е.Л.Насонов, Л.Б.Лазебник, Ю.Н.Беленков. – М.: Алмаз, 2006. – 88 с.
10. Настольная книга клинического фармаколога / под ред. А.К.Хаджидиса. – СПб., 2007. – 376 с.: табл.
11. Наумов, А.В. Боль в России: факты и умозаключения / А.В.Наумов, П.А.Семенов // Consilium medicum. – 2010. – Т.12, №2. – С.42–48.
12. Каратеев, А.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов / А.Е.Каратеев, Н.Н.Яхно, Л.Б.Лазебник [и др.]. – М.: ИМА-Пресс, 2009. – 167 с.
13. Gibson, S.J. Older people's pain / S.J.Gibson // Pain: Clinical Updates. – 2006. – Vol.14, No.3. – P.1–4.

PECULIARITIES OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN OLDER ADULTS WITH CHRONIC PAIN SYNDROME

S.Suleymanov, E.Koshevaya

Postgraduate Institute for Public Health Specialists,
Ministry of Health of the Khabarovsk Territory,
Khabarovsk, Russian Federation

The existing practice of the non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) use in patients of the older age groups with chronic pain was studied at the primary care institutions of Khabarovsk. The analysis of the simultaneous prescribing antihypertensive drugs and NSAIDs in the older persons was made and clinical efficacy of antihypertensive therapy in these patients was evaluated.

МЕТОД ПРОСПЕКТИВНОГО НЕВМЕШАТЕЛЬСТВЕННОГО КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ КАК СТАНДАРТ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ И ОЦЕНКИ ОСЛОЖНЕНИЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

¹ А.А.Тишкевич, ² С.Б.Сеткина, ² И.Н.Ефремова, ³ М.М.Сачек,
⁴ Л.Н.Гавриленко, ² И.П.Черныш, ² А.М.Кучко, ⁵ А.В.Акштанович,
³ А.Б.Лукуть, ³ М.Ю.Овчинникова

¹ УЗ «2-я городская клиническая больница», г. Минск, Республика Беларусь

² УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», г. Минск, Республика Беларусь

³ Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения, г. Минск, Республика Беларусь

⁴ Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

⁵ УЗ «10-я городская клиническая больница», г. Минск, Республика Беларусь

Дана краткая характеристика состояния проблемы нежелательных последствий фармакотерапии. Описана методология проведения мониторинга экстренных госпитализаций на базе трех многопрофильных стационаров г.Минска с дизайном проспективного невмешательственного клинического наблюдения.

Введение

В настоящее время последствия побочных реакций представляют собой серьезную медико-социальную и фармакоэкономическую проблему для всех стран мира, поскольку вносят значимый вклад в уровни заболеваемости и госпитализации, приводят к потере трудоспособности и летальным исходам. Данные клинических исследований, проведенных в разных странах мира, свидетельствуют, что нежелательные последствия фармакотерапии являются причиной от 6,5 до 10% госпитализаций [1]. В США побочные реакции входят в число первых пяти причин смертности по медицинским причинам [2]. Нежелательные последствия фармакотерапии ухудшают течение заболеваний и продлевают сроки госпитализации, снижают приверженность к лечению и качество жизни, повышают стоимость лечения и затраты на здравоохранение в целом [3]. Медицинские последствия побочных реакций могут быть различными по проявлениям, степени тяжести и исходам, могут приводить к нарушениям различной степени выраженности со стороны органов и систем организма, могут носить обратимый характер или сопровождаться необратимыми нарушениями, включая смерть пациента. В одном из исследований было определено, что 9,7% побочных реакций вызывают состояния стойкой нетрудоспособности [4]. Результаты еще одного исследования показывают, что у пациентов с побочными реакциями риск смерти может возрасти до двух раз [5].

Кроме медико-социальных последствий, побочные реакции сопряжены со значимыми для

системы здравоохранения и общества в целом экономическими затратами. Например, в США общие расходы, связанные с нежелательными последствиями фармакотерапии, включая все расходы системы здравоохранения, пособие по временной или стойкой утрате трудоспособности, экономические потери в связи с нетрудоспособностью, оцениваются на уровне от 17 до 29 миллиардов долларов ежегодно [6]. При развитии побочных реакций длительность госпитализации продлевается в среднем на 1–5 дней по сравнению с пациентами, у которых не возникают осложнения фармакотерапии, при этом дополнительные расходы здравоохранения могут достигать 9000 долларов США [4]. Развитие более серьезных побочных реакций (аритмии, миелосупрессия, подавление активности ЦНС, судороги, кровотечение и др.) может сопровождаться более длительной госпитализацией до 20 дней, и в этом случае стоимость лечения возрастает с 6320 долларов при отсутствии лекарственных осложнений до 38007 долларов при развитии серьезных побочных реакций [7]. Экономические затраты по лечению пациентов, причиной госпитализации которых явились побочные реакции, составили суммарно 847 миллионов долларов за год в двух мониторируемых клиниках в Великобритании [8].

Крайне важным результатом множества клинических исследований, направленных на оценку различных аспектов проблемы побочных реакций, являются данные по уровню потенциальной предотвратимости их развития. По данным ряда исследований, до 70% побочных реакций являются по-

тенциально предотвратимыми [8]. Направления снижения риска и частоты развития побочных реакций включают в себя учет индивидуальных факторов риска их развития, учет риска развития лекарственного взаимодействия, мониторинг состояния пациента с целью наиболее раннего выявления индикаторов органно-функциональных нарушений, тщательную индивидуальную оценку соотношения риск–польза, а также крайне весомый аспект предотвращения медицинских ошибок. Так, например, в США только в результате медицинских ошибок ежегодно в клиниках умирают от 44000 до 98000 пациентов, что превышает число смертей в результате автокатастроф, рака молочной железы или ВИЧ-инфекции [9]. Европейской Рабочей Группой по оценке качества медицинской помощи в клиниках было определено, что у каждого десятого госпитализированного пациента развиваются предотвратимые побочные реакции [9]. Этими и многими другими данными была наглядно продемонстрирована медико-социальная и фармакоэкономическая значимость мер, направленных на снижение числа случаев предотвратимых побочных реакций. Проблема повышения безопасности пациентов послужила основанием для целого ряда национальных и международных инициатив, направленных на снижение ущерба здоровью человека и национальным системам здравоохранения, причиной которого являются предотвратимые побочные реакции.

До настоящего времени в Республике Беларусь отсутствовали объективные данные относительно частоты госпитализаций, обусловленных нежелательными последствиями фармакотерапии, в том числе предотвратимыми побочными реакциями. Международным стандартом для изучения и оценки данной проблемы является клиническое исследование, направленное на мониторинг госпитализаций с обеспечением статистической значимости получаемых результатов и возможности разработки системного подхода по минимизации медико-социального и экономического ущерба. Однако, каждая из стран имеет ярко выраженные демографические и эпидемиологические отличия, различия аспектов оказываемой медицинской помощи и стоимости медицинских услуг и лечения, различные протоколы лечения, различные подходы к обучению в части мониторинга безопасности на этапах до- и постдипломного образования, отличия менталитетов и многие иные факторы, которые не позволяют экстраполировать данные, полученные на территории других стран как с точки зрения качественных и количественных (в том числе стоимостных) параметров данных, так и

применительно к мерам по минимизации частоты предотвратимых побочных реакций.

Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что снижение даже части предотвратимых побочных реакций способствует снижению ущерба здоровью и жизни пациента, а также сокращению расходов на здравоохранение и иных сопряженных экономических затрат. С целью изучения данной проблемы и определения возможных мер по снижению неблагоприятных последствий фармакотерапии впервые на территории Республики Беларусь было инициировано исследование в форме мониторинга экстренных госпитализаций, которое проводилось с целью решения целого ряда задач, направленных как на получение данных о состоянии данной проблемы, так и на разработку адекватных мер по снижению медико-социальных и фармакоэкономических нежелательных последствий фармакотерапии.

Целью работы являлась разработка методологии и программы мониторинга экстренных госпитализаций с определением доли госпитализаций, обусловленных неблагоприятными последствиями фармакотерапии, и выполнением последующей фармакологической и фармакоэкономической оценки.

Материалы и методы

Для исследования был определен дизайн проспективного невмешательственного клинического наблюдения. Сбор информации осуществлялся на этапе экстренной госпитализации путем индивидуального опроса пациентов и на этапе верификации данных путем анализа данных медицинских карт стационарного пациента. В исследование включались все пациенты, госпитализируемые по экстренным показаниям в установленные интервалы времени выполнения мониторинга. В качестве клинических баз выполнения мониторинга были определены три многопрофильные клиники г. Минска: УЗ «10-я городская клиническая больница», УЗ «2-я городская клиническая больница», УЗ «1-я городская клиническая больница». Объем выборки был установлен в количестве 2100 экстренных госпитализаций. Для учета влияния фактора сезонности на структуру экстренных госпитализаций мониторинг был запланирован в два этапа, включающие весенний и осенний периоды.

С целью сбора информации и выполнения последующей оценки были разработаны индивидуальные формы для регистрации данных, состоящие из формы для документирования результатов опроса пациентов (опросник пациента), формы для описания побочной реакции в случае установления взаимосвязи между госпитализацией и предшествующей лекарственной терапией (форма регистрации данных о серьезной побочной реакции),

формы для отражения результатов фармакологической и фармакоэкономической оценки случаев серьезных побочных реакций, обусловленных нежелательными последствиями фармакотерапии (форма фармакологической и фармакоэкономической оценки) (рис. 1–3).

Мониторинг по каждому из пациентов включал следующие этапы:

- опрос пациента на момент госпитализации со сбором полной информации по анамнезу пациента, данным по объективному статусу и жалобам пациента на момент госпитализации и информации по предшествующему приему лекарственных средств;

- предварительную оценку наличия причинно-следственной взаимосвязи с приемом лекарственной терапии и вероятности обусловленности данной госпитализации побочной реакцией на лекарственное средство;

- сбор данных на этапе нахождения пациента в стационаре по верификации диагноза, данных лабораторных и инструментальных исследований, данных о длительности нахождения в стационаре, исходе;

- окончательную оценку наличия причинно-следственной взаимосвязи с приемом лекарственной терапии с учетом верифицирующих данных клинического этапа мониторинга.

Стандартизованная оценка причинно-следственной взаимосвязи выполнялась с использованием рекомендаций ВОЗ [10] и алгоритма Наранжо [11].

Результаты и обсуждение

Разработка методологических аспектов выполнения мониторинга экстренных госпитализаций. В рамках разработки методологических аспектов мониторингового исследования экстренных госпитализаций была разработана программа мониторинга, а также индивидуальная форма для

ОПРОСНИК ПАЦИЕНТА

Фамилия, имя, отчество		
Возраст		
Пол		
Адрес		
База мониторинга		
Симптоматика		
Жалобы		
Дата(-ы) их появления		
Характер симптомов	постоянный	
	преходящий	
Степень выраженности (например: мешало спать или совершать обычную физическую нагрузку и т.д.)		
Принятые меры и их эффективность (например: пришлось вызвать СМП в связи с ухудшением самочувствия и т.д.)		
Диагноз при госпитализации		
Госпитализирован / нет		
Исследования на догоспитальном этапе и их результаты		
Лекарственные средства (БАДы)		
Дата начала приема		
Перечень ЛС, дозы, способ и режим приема		
Дата окончания приема ЛС		
Если имело место преждевременная отмена ЛС, то почему и на какой период (дата отмены ЛС)		
Результаты преждевременной отмены		
Результаты повторного назначения		
Факторы риска		
Аллергоанамнез		
Предшествовавшие побочные реакции на ЛС		
Сопутствующая патология		

Рис. 1. Индивидуальная форма регистрации данных: опросник пациента

ФИО пациента:		Описание побочной реакции:
Оценка ПСС:		Фармакотерапевтическая группа подозреваемого лекарственного средства:
Тип побочной реакции:		Классификационное отнесение ПР по MedDRA:
Предотвратимость	определенно предотвратимая	Роль дополнительных факторов риска:
	возможно предотвратимая	
	непредотвратимая	
Длительность нахождения в стационаре:		Стоимость госпитализации:
Стоимость одних суток нахождения в стационаре:		

Рис. 3. Индивидуальная форма регистрации данных: форма фармакологической и фармакоэкономической оценки побочной реакции

В мониторинг были включены 2100 пациентов в возрасте от 18 лет, подлежащих экстренной госпитализации на протяжении периода мониторингования. В рамках первого, второго и третьего этапов, согласно утвержденной программе, выполнен сбор данных по 2100 случаям экстренных госпитализаций пациентов с оценкой анамнеза, предшествующей терапии, факторов риска развития осложнений лекарственной терапии. По каждому из случаев экстренных госпитализаций выполнен опрос пациентов в отношении всей предшествующей терапии и иных факторов развития осложнения лекарственной терапии. Заполнено 2100 форм опросников пациентов с отражением по каждому пациенту описания симптоматики развившегося состояния, диагноза при поступлении, анамнестических данных, текущей и предшествующей терапии, аллергоанамнеза. Для каждого случая госпитализации на основании первичной полученной информации была выполнена оценка наличия причинно-следственной взаимосвязи между принимаемой (предшествующей) фармакотерапией и изменениями клинического состояния пациентов, послужившими причиной экстренной госпитализации. В связи с выявлением существенной доли пациентов, экстренная госпитализация которых связана с отсутствием приверженности к терапии, протокол выполняемого мониторинга был дополнен в части включения в анализируемые параметры также данных в отношении госпитализаций, обусловленных отсутствием приверженности к терапии. По первому этапу сформирована группа I госпитализаций, для которых развитие побочной реакции определено как

причина госпитализации. По пациентам I группы выполнены верификация данных и сбор данных по нахождению в стационаре с заполнением форм регистрации данных.

По результатам всех этапов программы заполнены формы регистрации данных, в которые была включена следующая информация по каждому случаю госпитализации: пол, возраст, ФИО, номер истории болезни, дата госпитализации, причина госпитализации, диагноз при госпитализации, данные лабораторных исследований при госпитализации, клиническая симптоматика развившегося состояния, принимаемые на амбулаторном этапе лекарственные средства (биологически активные добавки в пищу), наличие факторов риска развития осложнений лекарственной терапии (аллергоанамнез, нарушение функции элиминации, развитие осложнений лекарственной терапии в анамнезе, алкогольная/никотиновая зависимость), медикаментозные (хирургические) вмешательства при госпитализации, сроки госпитализации, дата выписки, исход. По результатам оценки причинно-следственной взаимосвязи заполнялись формы извещений о побочных реакциях, повлекших за собой госпитализацию пациентов.

По пациентам I группы, сформированной по результатам анализа данных трех этапов мониторинга госпитализаций, выполнены фармакологическая оценка, оценка предотвратимости, собраны данные для выполнения фармакоэкономического анализа госпитализаций, обусловленных развитием побочной реакции и отсутствием приверженности к терапии. По пациентам этой группы заполнены формы фармакологической оценки побочных реакций

с включением описания побочной реакции, определенного по результатам анализа подозреваемого лекарственного средства, роли дополнительных факторов, результатов оценки причинно-следственной связи, предотвратимости, длительности и стоимости нахождения в стационаре.

Промежуточные результаты мониторинга.

Наибольшее количество осложнений, послуживших причиной госпитализаций по результатам всех этапов мониторинга, было связано с применением нестероидных противовоспалительных средств, низкодозовых режимов ацетилсалициловой кислоты, бета-блокаторов. Осложнения, связанные с применением данных групп лекарственных средств, составили большую часть общего числа осложнений, при этом подавляющее большинство являлись определенно или возможно предотвратимыми: осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта при назначении (в том числе в рамках самолечения) НПВС или низкодозовых режимов ацетилсалициловой кислоты пациентам с факторами риска, с превышением рекомендуемой длительности приема, прием нерекондуемых комбинаций; нарушения ритма при отклонениях от рекомендуемых назначений, несоблюдении рекомендаций, предостережений.

Заключение

Метод проспективного невмешательственного клинического наблюдения является оптимальным для выявления частоты госпитализаций, обусловленных развитием побочных реакций. С использованием этого метода стало возможным проведение мониторинга экстренных госпитализаций на базе трех многопрофильных стационаров города Минска, а также определение доли экстренных госпитализаций, обусловленных осложнениями лекарственной терапии. Так как мониторинг осуществлен на достаточной выборке пациентов, с учетом фактора сезонности, с включением пациентов разной возрастной структуры, подлежащих госпитализации в отделения различного профиля, то его результаты и меры, которые будут приняты для минимизации последствий, могут быть экстраполированы на другие когорты пациентов и медицинские учреждения аналогичного профиля на территории Беларуси. Дополнительный анализ структуры экстренных госпитализаций, обусловленных неблагоприятными последствиями фармакотерапии, а также анализ причин их развития позволяют определить комплекс мер, направленных на оптимизацию различных этапов обращения лекарственных средств с целью снижения риска развития предотвратимых серьезных нежелательных реакций на территории Республики Беларусь.

Литература

1. Pirmohamed, M. [et al.] Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients // *BMJ*, 2004, 329:15–19.
2. Lazarou, J. [et al.] Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies // *JAMA*, 1998, 279(15):1200–1205.
3. Hitesh, P. [et al.] Trends in hospital admission for adverse drug reactions in England: Analysis of National Hospital Episode Statistics 1998–2005 // *BMC Clin Pharmacol* 2008, 7:9.
4. Tomas, E.J. [et al.] Incidence and types of adverse events and negligent care in Utah and Colorado // *Med Care* 2000; 38(3):261–271.
5. Classen, D.C. [et al.] Adverse drug events in hospitalized patients // *JAMA*, 1997; 227(4): 301–306.
6. Fifty-five World Health Assembly. Quality of care: patient safety. Report by Secretariat. 25 of March 2002
7. Evans, R.S. [et al.] Prevention of adverse drug events through computerized surveillance // *Proc Annu Symp Comput Appl Med Care* 1992:437–441.
8. Munir, P. [et al.] Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients // *BMJ* 2004;329:15–19.
9. Fifty-five World Health Assembly. Quality of care: patient safety. Report by Secretariat, 25 of March, 2002.
10. The Uppsala Monitoring Centre. The use of WHO-UMC system for standardized case causality assessment. Available at: <http://who-umc.org/Graphics/24734.pdf> (accessed 18 December, 2014).
11. The Uppsala Monitoring Centre. The use of WHO-UMC system for standardized case causality assessment. Available at: <http://who-umc.org/Graphics/24734.pdf> (accessed 18 December, 2014).

METHOD OF PROSPECTIVE NON-INTERVENTIONAL CLINICAL SURVEY AS A STANDARD FOR STUDY AND EVALUATION OF PHARMACOTHERAPY COMPLICATIONS

¹A.A.Tishkevich, ²S.B.Setkina, ³I.N.Efremova, ³M.M.Sachek, ⁴L.N.Gavrilenko, ²I.P.Chernysh, ²A.M.Kuchko, ⁵A.V.Bakshtanovich, ³A.B.Lukut, ³M.Yu.Ovchinnikova

¹City Clinical Hospital No 2, Minsk, Republic of Belarus, ²Center for Examinations and Test in Health Service, Minsk, Republic of Belarus, ³Republican Scientific and Practical Center for Medical Technologies, Informatization, Administration and Management of Health, Minsk, Republic of Belarus, ⁴Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus, ⁵City Clinical Hospital No 10, Minsk, Republic of Belarus

The situation with the problem as regards adverse reactions of pharmacotherapy was briefly characterized. The methodology for monitoring emergency admissions to the three multidisciplinary hospitals of Minsk and the prospective design of non-interventional clinical survey were described.

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА Д В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

А.П.Шепелькевич, Ю.В.Дыдышко

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

В статье представлены обзорные данные, подтверждающие вклад некоторых одиночных нуклеотидных полиморфизмов гена рецептора витамина Д в формирование плейотропных действий витамина Д и их клинических проявлений. Представлены патогенетические механизмы реализации указанных эффектов посредством связывания активного метаболита витамина Д с его ядерным рецептором.

С момента открытия в 1913 г. витамина Д (ВД), или «солнечного витамина», долгое время он рассматривался только с точки зрения фосфорно-кальциевого обмена. Результаты многочисленных исследований последних лет показали, что ВД в виде его гормонально активной формы $1\alpha,25$ -дигидроксивитамина Д ($1\alpha,25(\text{ОН})_2\text{Д}$; кальцитриол) имеет ряд не связанных с костной системой эффектов. Биологическое действие (эндокринное, аутокринное, паракринное) $1\alpha,25(\text{ОН})_2\text{Д}$ реализуется путем связывания с рецепторами витамина Д (РВД), которые локализованы в большинстве клеток и тканей [1, 2].

РВД были выявлены более чем в 35 тканях-мишенях, которые не вовлечены в метаболизм костной ткани (рис.1) [3]. Такими являются эндотелий, клетки островков поджелудочной железы, кроветворные клетки, миокард и поперечно-полосатая мускулатура, моноциты, нейроны, клетки плаценты и Т-лимфоциты. Подсчитано, что при воздействии на РВД прямо и/или косвенно изменяется экспрессия большого количества генов (0,5–5% общего генома человека, то есть 100–1250 генов) [4].

Метаболизм ВД в организме. ВД образуется из 7-дегидрохолестерина (7-ДГХС) через промежуточный превитамин D_3 под действием солнечных лучей (UVB: 290–315 нм). Превитамин D_3 при температуре тела человека преобразуется в витамин D_3 (холекальциферол). Чрезмерное солнечное облучение эти вещества разрушает, предотвращая избыточное производство «солнечного» витамина. Печень преобразует витамин D_3 с помощью фермента 25-гидроксилазы (СУР27А1, СУР2R1) в $25(\text{ОН})\text{Д}$ (кальцидиол). Митохондриальный СУР27А1 и микросомальный СУР2R1 являются двумя основными ферментами, участвующими в гидроксилировании С-25, хотя есть несколько СУР ферментов, обладающих 25-гидроксилазной активностью, но с более высокой K_m и

низкой V_{max} . Сывороточный уровень $25(\text{ОН})\text{Д}$ (1 нг/мл = 2,5 нмоль/л) является критерием для лабораторной оценки дефицита ВД [2, 3, 5].

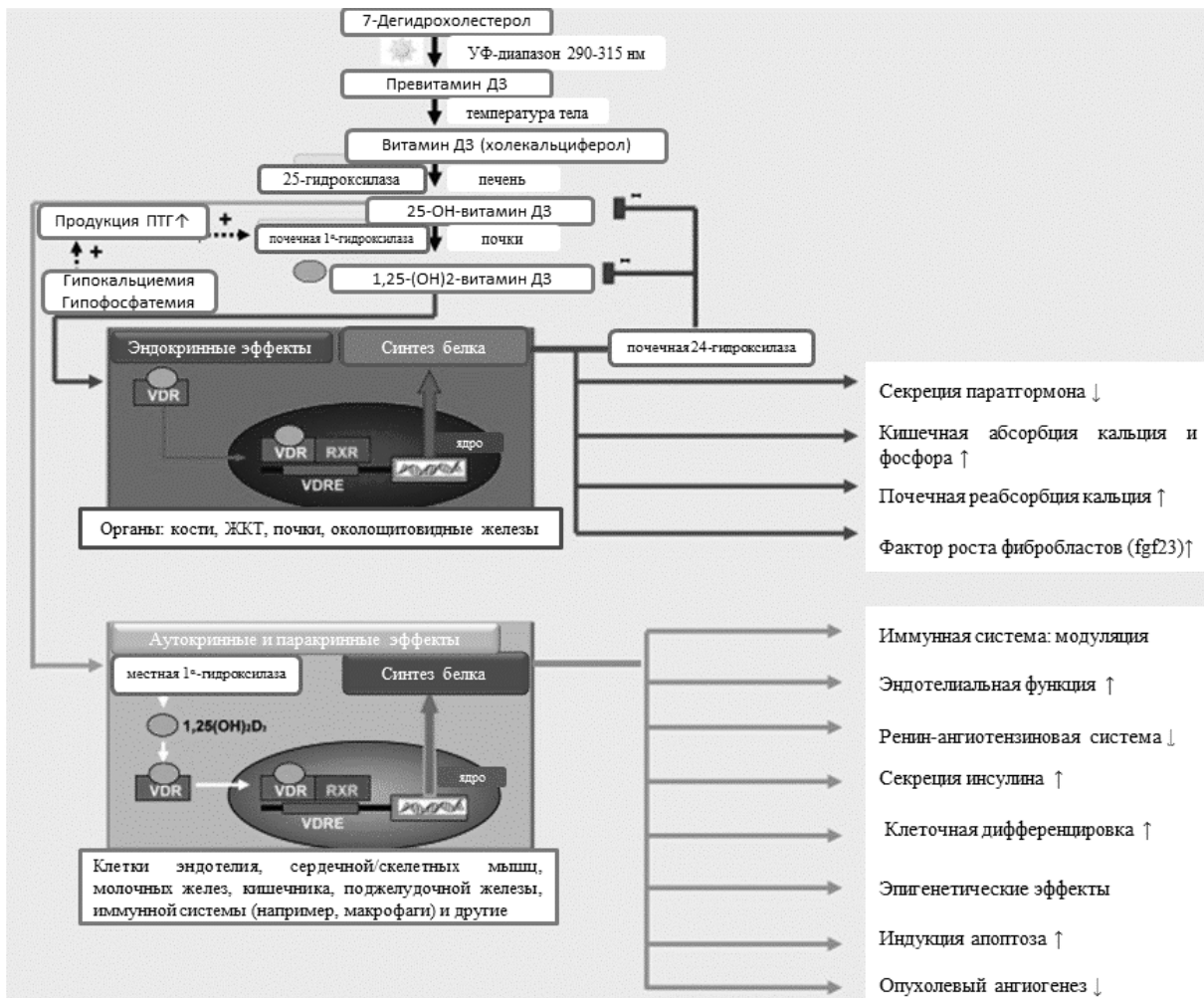
$25(\text{ОН})\text{Д}$ далее преобразуется в почках с помощью фермента D-1- α -гидроксилазы (цитохрома P450, СУР27В1), превращается в метаболически активный витамин Д – $1\alpha,25(\text{ОН})_2\text{Д}$ (кальцитриол). Этот фермент называют также почечной 1- α -гидроксилазой, так как впервые он был обнаружен именно в почках.

Синтез $1\alpha,25(\text{ОН})_2\text{Д}$ в почках регулируется несколькими факторами: уровнем фосфора и кальция в сыворотке, фактором роста фибробластов 23 (FGF-23), паратиреоидным гормоном (ПТГ), а также концентрацией самого $1\alpha,25(\text{ОН})_2\text{Д}$ в сыворотке [5]. Многие ткани имеют местные 1- α -гидроксилазы: кости, плацента, предстательная железа, кожа, макрофаги, Т-лимфоциты, дендритные клетки, некоторые раковые клетки, паразитовидные железы. В зависимости от наличия $25(\text{ОН})\text{Д}$ клетки могут вырабатывать биологически активный ВД с помощью своих местных 1- α -гидроксилаз. $1\alpha,25(\text{ОН})_2\text{Д}$ структурно сходен со стероидными гормонами [1, 4, 6,], и через механизм обратной связи регулирует свой собственный синтез, а также снижает синтез и секрецию ПТГ в паразитовидных железах (рис. 1).

Активируя 24-гидроксилазу (СУР24А1), которая катализирует многоступенчатый катаболизм как $25(\text{ОН})\text{Д}$, так и $1\alpha,25(\text{ОН})_2\text{Д}$ с образованием биологически инертных водорастворимых соединений (в том числе кальцитроевую кислоту), гормон-витамин Д индуцирует собственное разрушение [1, 4].

Витамин Д обладает широким диапазоном фундаментальных биологических функций: участвует в поддержании кальциевого гомеостаза, модуляции воспалительных реакций, иммунного ответа, росте и дифференцировке клеток.

Витамин Д играет важную роль в фосфорно-кальциевом обмене и помогает обеспечить надле-



RXR – ретиноидный X-рецептор, РВД – РВД-чувствительный элемент (участок промотора генов, регулируемый РВД), ПТГ – паратиреоидный гормон, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

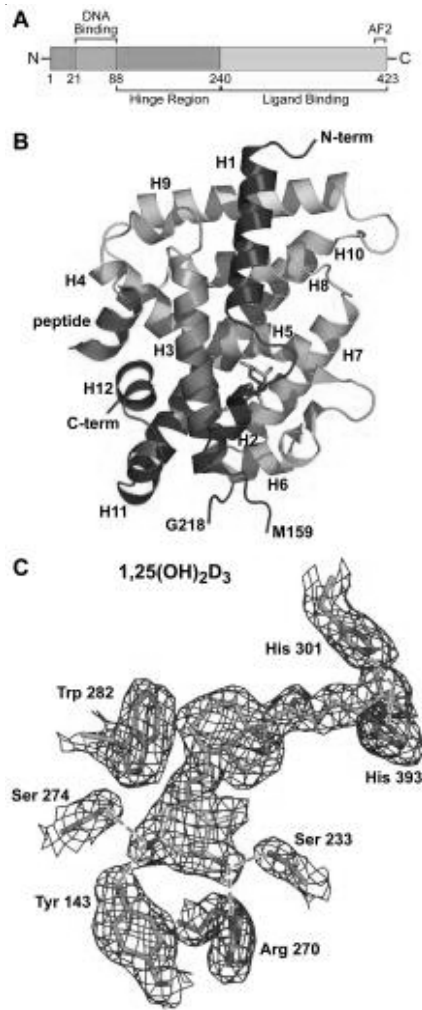
Рис. 1. Схема эффектов ВД и его метаболитов в организме человека

жащие уровни этих минералов для метаболических функций и минерализации костей. $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ повышает эффективность кишечного всасывания кальция с 10–15% до 30–40% за счет взаимодействия с РВД-RXR и, тем самым, обеспечивает функционирование эпителиальных кальциевых каналов и кальций-связывающего белка. В результате экспериментальных исследований на животных было установлено, что $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ также увеличивает кишечное всасывание фосфора с 50–60 до 80% [1, 4].

Рецептор витамина Д (РВД) представляет собой структурно организованное посредничество, осуществляющее изменения в транскрипции генетического материала при взаимодействии с молекулой $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$. Наличие РВД было доказано в 1974 г. [7, 8], что дало возможность для интенсивного изучения биохимической характеристики РВД: были проведены клонирование гена дан-

ного рецептора и последующий анализ рекомбинантных белков, что привело к ключевым моментам понимания структуры и функции РВД [9, 10]. Белок РВД состоит из трех отдельных регионов: N-концевой ДНК-связывающий домен, C-концевой лиганд-связывающий домен и обширная неструктурированная область, связывающая функциональные домены белка вместе (рис.2А).

C-концевая область молекулы, трехмерная структура которой была описана с помощью рентгеновской кристаллографии [11, 12], представляет собой сложный комплекс и включает в себя 12 α -спиралей (рис.2Б). Контактные аминокислоты в данных подмножествах α -спиралей являются субстратом динамического связывания лигандов (рис.2С). Важно, что селективное связывание $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ приводит к образованию двух независимых белковых взаимодействий на поверхности РВД. Одно из них облегчает взаимодействие с



А. Схематическое строение РВД.
 Б. Кристаллическая структура РВД (лиганд-связывающий домен, состоящий из 12 α -спиралей (H1-H12). Репозиционирование H12, как следствие связывания с $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ обеспечивает структурные изменения, необходимые для взаимодействия РВД с LxxLL последовательностью.
 В. Электронная карта плотности $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и смежных аминокислот в пределах белка РВД, которые осуществляют непосредственный контакт с лигандом.

Рис. 2. Структура и основные характеристики РВД

гетеродимером и необходимо для специфического ДНК-связывания. Второе формируется для набора больших ко-регуляторных комплексов, необходимых для генной модуляции [13]. Дополнительные исследования показывают, что РВД также может быть постепенно изменен с помощью фосфорилирования белка, что может обусловить модулирование и тонкую настройку его транскрипционной активности [14–16]. В совокупности, эти домены РВД создают макромолекулы, восприимчивые к соответствующим физиологическим уровням циркулирующего $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, и способны

активировать определенные генетические локусы, белковые продукты экспрессии которых являются ключом к активности $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Кроме хорошо изученных молекулярно-биологических механизмов действия ВД и его метаболитов, все больший интерес вызывают генетические предикторы реализации данных эффектов. На сегодняшний день имеются данные значительного числа исследований генетического полиморфизма РВД, подтверждающие связь фиксированных вариантов одиночных нуклеотидных полиморфизмов (ОНП) гена РВД с развитием определенной патологии.

Ген рецептора витамина Д расположен в 12 хромосоме, содержит 60 тысяч пар нуклеотидов и включает 11 экзонов [18] (рис.3).

После связывания ВД с РВД этот комплекс образует димеры с другими рецепторами, чаще рецептором ретиноевой кислоты (RXR). В этой форме связанный с лигандом димеризованный рецептор связывается с определенной областью ДНК. С помощью других ко-активаторов транскрипции или ко-генов-репрессоров проявление гена или стимулируется, или ингибируется.

Были идентифицированы несколько полиморфизмов длин фрагментов рестрикции (RFLPs) в гене РВД [19] (табл.1).

Например, Tru9I, TaqI, BsmI, EcoRV, ApaI, FokI, а также длинный/короткий поли А-повтор. Все они, кроме FokI, расположенного в экзоне 2, находятся между экзонами 8 и 9. Сайты рестриктаз BsmI и ApaI расположены рядом с 9 экзonom в 8 интроне, являющемся некопирующим участком гена, а, значит, их полиморфизм не влияет на структуру РВД.

Сайт TaqI рестриктазы расположен внутри 9 экзона, но является «молчащим», так как замена Тимина (Т) на цитозин(С) в его 352 кодоне не приводит к замене изолейцина в аминокислотной последовательности белка рецептора.

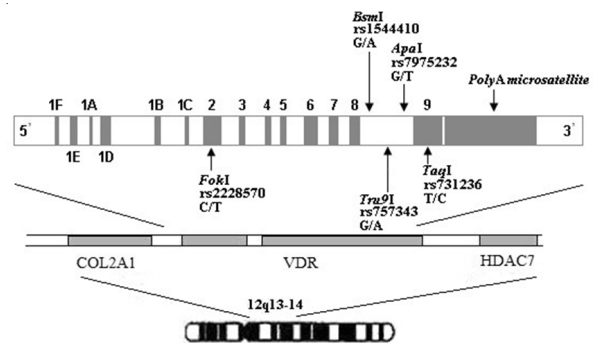


Рис. 3. Схема строения гена рецептора витамина Д

Характеристика полиморфизмов гена РВД (GenBank AY342401)

ОНП	Праймер	Азотистое основание	t°C	Рестриктаза
FokI	5'AGCTGGCCCTGGCACTGACTCTGCTCT3'(F)	C/T	61°C	Fok I
	5'ATGGAAACACCTTGCTTCTTCTCCCTC 3'(R)			
BsmI	5'CAACCAAGACTACAAGTACCGCGTCAGTGA3'(F)	G/A	57°C	Mva1269 I
	5'AACCAGCGGGAAGAGGTCAAGGG3'(R)			
Tru9I	5'CAACCAAGACTACAAGTACCGCGTCAGTGA3'(F)	G/A	57°C	TruI I
	5'AACCAGCGGGAAGAGGTC AAGGG3'(R)			
ApaI	5'CAGAGCATGGACAGGGAGCAA3'(F)	G/T	60°C	Apa I
	5'GCAACTCCTCATGGCTGAGGTCTC3'(R)			
TaqI	5'CAGAGCATGGACAGGGAGCAA3'(F)	T/C	60°C	Taq I
	5'GCAACTCCTCATGGCTGAGGTCTC3'(R)			

Длинный/короткий поли А-повтор, служащий микросателитным маркером мРНК, расположен в том же 9 экзоне. Рестриктаза FokI выявляет стартовый кодон гена РВД.

Известно, что рецептор РВД относится к ядерным рецепторам и регулирует активность многих генов путем связывания со специфическими последовательностями ДНК в их промоторных областях [20]. Вариации в экспрессии и функции гена РВД могут обуславливать существенные различия в функциональной активности генов-мишеней, на которые воздействует продукт этого гена. Во многих исследованиях была установлена связь полиморфизма гена РВД с такими заболеваниями, как остеопороз, сахарный диабет, уролитиаз, псориаз, почечная остеодистрофия, различные новообразования, сердечно-сосудистые заболевания, нейродегенеративные заболевания.

В последнее время проведены многочисленные исследования генов РВД (полиморфизм фрагментов) для различных типов рака. Было высказано предположение, что полиморфизм гена РВД может влиять как на риск возникновения рака, так и на его прогноз.

Так, В. Yong-Heng et al. провели систематический мета-анализ данных исследований **полиморфизма гена РВД и риска колоректального рака** [21].

Было изучено 38 соответствующих исследований, опубликованных в период с января 1990 по август 2010 года, из которых только 23 включено в мета-анализ. Генетическое типирование было

проведено по пяти ОНП гена РВД (FokI, BsmI, Tru9I, ApaI, TaqI), но только для ОНП BsmI гена РВД установлена связь генетического полиморфизма с риском развития колоректального рака. В частности, гомозиготный ВВ генотип был ассоциирован с более низким риском колоректального рака (ВВ против bb: отношение шансов (ОШ) = 0,87, 95% CI: 0,80–0,94, P=3·10⁻⁴; ВВ против Bb + bb: = 0,90, 95% CI: 0,84–0,97, P=5·10⁻⁴) (рис.4).

Кроме того, в анализе подгрупп генотип ВВ BsmI был в значительной степени связан с раком толстой кишки. Данная тенденция характерна для всех исследований [21–23]. Таким образом, подтверждена связь гомозиготного носительства генотипа ВВ BsmI полиморфизма гена РВД с повышенным риском рака толстой кишки.

Полиморфизм генов РВД и риск рака яичников. РВД, главным образом, является посредником противораковых эффектов ВД. В различных эпидемиологических исследованиях изучали сцепления полиморфизмов гена РВД при раке яичников, но результаты были неубедительными.

В 2013 г. L. Yanling et al. провели мета-анализ ассоциации пяти ОНП гена РВД (FokI, BsmI, Tru9I, ApaI, TaqI) с риском развития рака яичников [24]. Было включено 6 исследований, собраны данные более чем о 10 тысячах случаев рака яичников. Было установлено, что носительство Т-аллели (также известной как f-аллель) по полиморфизму FokI гена РВД на 11% увеличивает риск развития рака яичников относительно лиц с генотипом СС по данному полиморфизму (табл.2).

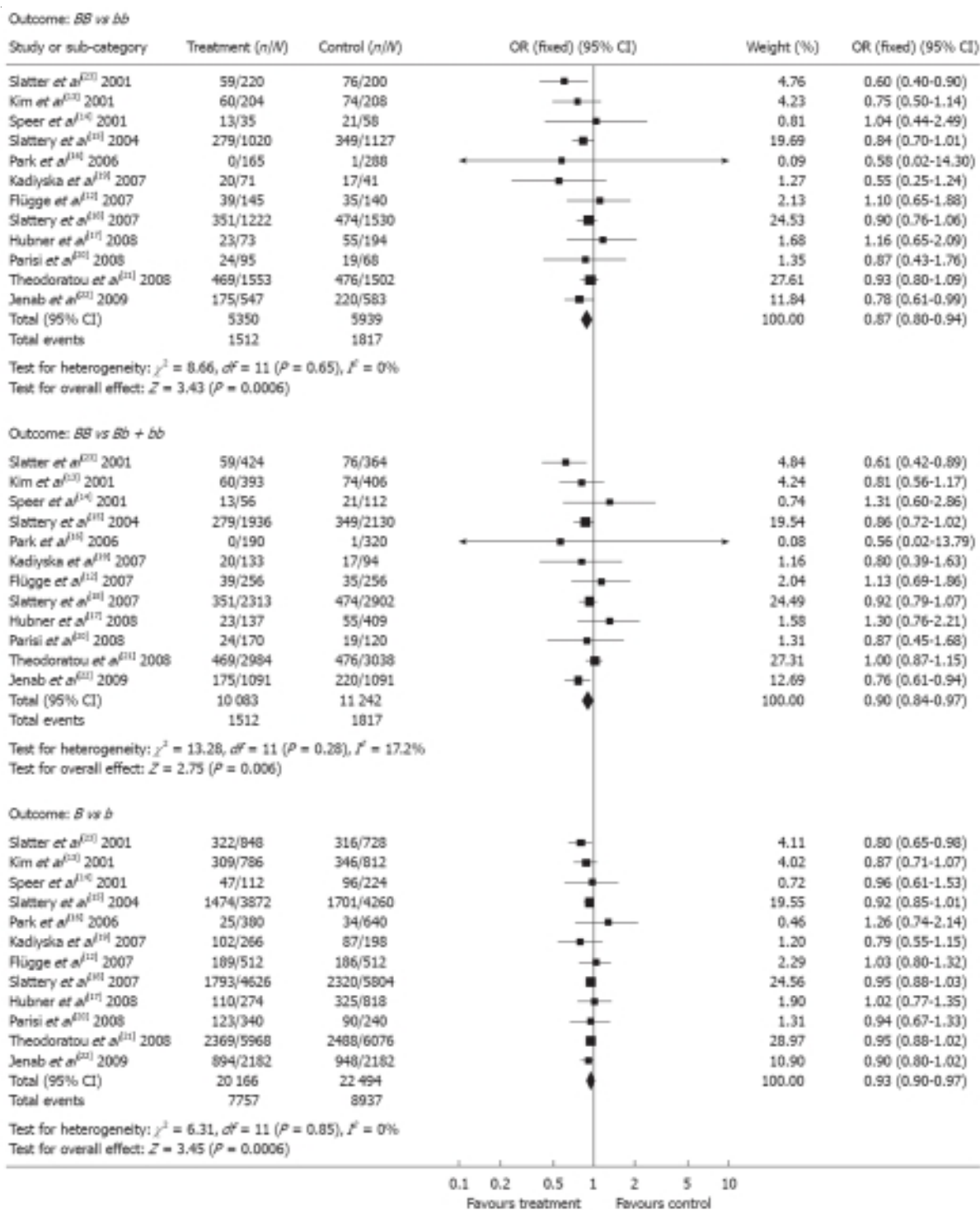


Рис. 4. Суммарные данные по риску колоректального рака с учетом ОНП BsmI гена РВД

Для FokI существенной неоднородности между исследованиями не было установлено ($I^2=0\%$, $P=0.62$ для Q-тест). Не было выявлено статистически значимой связи между четырьмя другими вариантами (BsmI, Tru9I, ApaI, TaqI) и риском рака яичников.

При детальном изучении данных исследования ассоциативной связи между **полиморфизмами**

гена РВД и риском рака молочной железы, K.Zhang и L.Song провели мета-анализ 39 исследований [25]. Было подтверждено, что ff FokI полиморфизм ассоциировался с увеличением риска рака молочной железы (ff против Ff+FF или: 1.09, 95%CI: 1.02 до 1,16, $p=0.007$) без существенных ассоциаций между другими полиморфизмами и риском рака молочной железы (табл.3).

Таблица 2

Ассоциативная связь между FokI полиморфизмом РВД и риском рака яичников

ОНП	Генетическая модель	Фиксированные исследования	Рандомизированные исследования	Гетерогенность		
		OR (95% CI)	OR (95% CI)	Q/D.f.	I ²	P
FokI	CT vs. CC	1.10 [1.00–1.20]	1.09 [0.99–1.21]	13.7/12	13%	0.32
	TT vs. CC	1.16 [1.03–1.31]	1.16 [1.03–1.31]	8.61/12	0%	0.74
	Доминантный вариант	1.11 [1.02–1.21]	1.11 [1.02–1.21]	9.90/12	0%	0.62
	Рецессивный вариант	1.10 [0.99–1.22]	1.10 [0.99–1.22]	12.3/12	2%	0.42

Таблица 3

Ассоциативная связь между FokI полиморфизмом РВД и риском рака молочной железы

ОНП	Количество исследований	Генетическая модель	Количество случаев/контроль	ОШ(95% CI)	P	I ²	P _h
FokI	16	ff vs. FF	14076/19267	1.10 (1.00–1.21)	0.06	45%	0.03
		ff+Ff vs. FF	14076/19267	1.03 (0.97–1.10)	0.33	44%	0.03
		ff vs. Ff+FF	14076/19267	1.09 (1.02–1.16)	0.007	18%	0.29
		f vs. F	14076/19267	1.04 (0.99–1.09)	0.12	52%	0.009

Не было выявлено положительных результатов при суммировании результатов всех исследований. В связи с обнаружением РВД на островковых клетках поджелудочной железы, активно исследуется генетическая детерминанта **полиморфизмов гена РВД в развитии сахарного диабета 1-го типа (СД1)**. В мета-анализ были включены 20 исследований по изучению ассоциативной связи между двумя полиморфизмами гена РВД (FokI, BsmI) и СД1 среди азиатского населения [26]. В отличие от FokI полиморфизма, наличие А аллели BsmI полиморфизма было связано с повышенным риском СД1 в азиатской популяции (OR=1.47, 95% CI=1.13–1.91, P=0.004) (табл.4).

Полиморфизм гена РВД и состояние минеральной плотности кости (МПК). Исследования в этом направлении имеют противоречивые результаты, вероятно, вследствие многофакторной этиологии остеопороза, где роль генетических факторов является неоспоримой, однако нелинейной.

W.Horst-Sikorska et al. исследовали наличие низкой МПК и риск развития переломов с учетом определенного генетического полиморфизма гена РВД [27]. Были изучены аллели BsmI, ApaI, TaqI

у 501 женщины с постменопаузальным остеопорозом. В данной работе не было выявлено прямой связи между распространенностью переломов и определенным генотипом анализируемого полиморфизма гена РВД (табл.5).

Представленные результаты согласуются с предыдущими исследованиями, а именно, мета-анализом A.G.Uitterlinden et al., 2006 [28] и Y.Fang et al. [29], где не выявлена связь между BsmI, ApaI, TaqI и FoqI полиморфизмами и риском переломов.

Другие клинические исследования доказали связь между полиморфизмом РВД и распространенностью низкоэнергетических переломов. В мета-анализе, включавшем более 6600 женщин, была выявлена слабая, но статистически значимая связь между распространенностью переломов бедра и низкой частотой генотипа bb [30].

D.Feskanich et al. в группе женщин старше 75 лет доказали, что генотип ВВ может быть связан с более чем двойным увеличением риска переломов бедра по сравнению с генотипом bb [31]. Их выводы совпадают с результатами, полученными P.Garnero et al. [32].

Таблица 4

Ассоциативная связь между полиморфизмами РВД и риском развития сахарного диабета 1-го типа в азиатской популяции

ОНП	A vs a		AA vs Aa+aa		aa vs AA+Aa		AA vs Aa		AA vs aa	
	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
BsmI	1.47 (1.13, 1.91)	0.004	1.72 (1.16, 2.57)	0.004	0.44 (0.29, 0.65)	<0.001	1.45 (1.09, 1.91)	0.01	2.23 (1.62, 3.07)	<0.001
FokI	1.14 (0.92, 1.41)	0.234	1.16 (0.90, 1.51)	0.26	0.77 (0.49, 1.22)	0.271	1.16 (0.91, 1.48)	0.226	1.11 (0.91, 1.36)	0.789

Таблица 5

Ассоциативный анализ полиморфизмов BsmI, ApaI, TaqI гена РВД с распространенностью переломов

	BsmI (n = 1000)				ApaI (n = 1,002)				TaqI (n = 1,002)			
	n	B (n = 389)	b (n = 611)	p	N	A (n = 473)	a (n = 529)	p	n	T (n = 616)	t (n = 386)	p
Переломы позвонков	334	134	200	ns	336	165	171	ns	336	203	133	ns
Нет переломов позвонков	666	255	411		666	308	358		666	413	253	

Неоднозначные результаты в разных популяциях могут быть обусловлены расовыми различиями. Склонность к остеопорозу и переломам, как было показано, значительно ниже среди афроамериканцев по сравнению с европейцами и азиатами [33, 34]. Это более чем вероятно, так как экспрессия генов РВД значительно подвержена воздействию экологических факторов. M.Stathopoulou et al. [35] показали, что при более низком потреблении кальция (менее 680 мг/сут), присутствие В-аллели BsmI полиморфизма и t аллели TaqI полиморфизма связано с повышенным риском остеопороза (от 118 до 132% соответственно). В группе потребления кальция более 680 мг/сут влияние аллелей РВД было незначительным. Таким образом, авторы пришли к выводу, что адекватное потребление кальция “маскирует” генетическое влияние экспрессии РВД на костную ткань.

С другой стороны, L.Gennari et al. [36] отметили, что всасывание кальция в кишечнике у здоровых итальянских женщин в постменопаузальном периоде значительно ниже при наличии ВВ- и tt-генотипов, чем bb- и ТТ-генотипов соответственно, и при ААВВtt генотипе, чем при любом aabbТТ или АаВbТt генотипах.

По мере изучения новых точек приложения действия ВД, растет заинтересованность в геномной детерминации сигнальных путей, особенно в отношении трансмембранного транспорта кальция [37]. Появляется все больше доказательств того, что гидроксирование витамина Д бывает различным и зависит от содержания сывороточного кальция. Экспериментальное исследование P.H.Anderson et al. [38] показало, что у лиц с высоким содержанием кальция в сыворотке крови, деятельность 1-α гидроксилазы (СУР27В1) в почках снижается, в то время как в костной ткани она увеличивается, усиливая утилизацию кальция в костном матриксе. Существует отрицательная корреляция между сывороточным содержанием ВД и мРНК СУР27В1 в почках и положительная – в костной ткани. Таким образом, под воздействием повышенного уровня ВД происходит его более выраженное гидроксирование в кости, результатом чего является наличие в достаточном количестве кальция в костной ткани. Эти выводы поддерживают гипотезу о том, что внешние факторы, в особенности потребление кальция, могут модулировать генотип-фенотип отношения и, следовательно, влиять на полученные результаты.

Также известно, что BsmI, ApaI, и TaqI полиморфизмы не влияют на окончательный протеиновый продукт, так как они находятся не в кодирующей области гена РВД [39]. Этот факт подчеркивает важность понимания механизмов, с помощью которых наличие этих полиморфизмов определяет экспрессию гена РВД.

Однако значимость других полиморфизмов гена РВД не следует недооценивать. Согласно базе данных NCBI, 180 ОНП и семь гаплотипов [39] до сих пор не найдено. Поэтому, вполне вероятно, что определение конкретных полиморфизмов может не дать исчерпывающих знаний о риске разрушения костной ткани. В своей работе S.V.Ramagopalan et al. смогли найти 2776 ДНК-связывающих участков гена РВД по реакции иммунопреципитации хроматинного секвенирования (чип-seq) [40], что косвенно подтверждает плейотропные эффекты ВД на сайты связывания, расположенные в промоторной области гена. Подразумевается, что даже самая малая мутация может влиять на функции гена РВД.

Данные о связи полиморфизмов гена РВД и состояния МПК неоднозначны. N.A.Morisson et al. изначально указали на снижение МПК у ВВ- и tt-гомозигот по BsmI и TaqI полиморфизмам [41]. Кроме того, мета-анализ A.Thakkinian et al. [42] выявил слабую, но статистически значимую связь между В аллелью и снижением МПК в поясничном отделе позвоночника. Оба упомянутых полиморфизма найдены в том же гаплотипе блока генов РВД и связаны друг с другом. В работе S.H.Ralston et al. [43] связь состояния МПК с определенными полиморфизмами гена РВД не была выявлена.

Таким образом, представленные результаты исследований подтверждают концепцию о том, что лица с определенным генотипом могут иметь различный фенотип, и «генотип-фенотип» связь имеет сложную многофакторную природу. Тем не менее, многочисленные исследования указывают на наличие стойкой ассоциативной связи между установленным полиморфизмом гена РВД и развитием определенной патологии. Так установлен детерминирующий генетический вклад носительства аллели f ОНП Folk гена РВД в развитие рака яичников и молочной железы, возможный протективный эффект наличия ВВ-генотипа полиморфизма BsmI гена РВД в возникновении колоректального рака. Подтверждается роль А-аллели BsmI полиморфизма с повышенным риском СД1 в азиатской популяции. По-прежнему остается неоднозначной роль генетических факторов в развитии остеопороза.

Литература

1. Wacker, M. Vitamin D effects on skeletal and extraskelatal health and the need for supplementation / M.Wacker, M.F.Holick // *Nutrients*, 2013, 5:111–148.
2. Grober, U. Vitamin D. Die Heilkraft des Sonnenvitamins / U.Grober, M.F.Holick. – Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2013. – 2.Auflage. – 304 S.
3. Grober, U. Vitamin D: Update 2013: From rickets prophylaxis to general preventive healthcare / U.Grober // *Dermatoendocrinol.*, Jun 1, 2013, 5(3): 331–347.
4. Hossein-nezhad, A. Influence of vitamin D status and vitamin D₃ supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial / A.Hossein-nezhad, A.Spira, M.F.Holick // *PLoS One*. 2013;8:e58725. doi: 0.1371/journal.pone.0058725.
5. Holick, M.F. Vitamin D deficiency / M.F.Holick // *N. Engl. J. Med.*, 2007, 357:266–281.
6. Grober, U. Komplementärer Einsatz von Antioxidanzien und Mikronährstoffen in der Onkologie – Update 2013 / U.Grober [et al.] // *Onkologie*, 2013, 19:136–143. doi: 10.1007/s00761-012-2385-9.
7. Brumbaugh, P.F. 1 α ,25-dihydroxycholecalciferol receptors in intestine. I. Association of 1 α ,25-dihydroxycholecalciferol with intestinal mucosa chromatin / P.F.Brumbaugh, M.R.Haussler // *J. Biol. Chem.*, 1974, Feb 25;249(4):1251–1257.
8. Brumbaugh, P.F. 1 α ,25-dihydroxycholecalciferol receptors in intestine. II. Temperature-dependent transfer of the hormone to chromatin via a specific cytosol receptor / P.F.Brumbaugh, M.R.Haussler // *J. Biol. Chem.*, 1974, Feb 25;249(4):1258–1262.
9. McDonnell, D.P. Molecular cloning of complementary DNA encoding the avian receptor for vitamin D / D.P.McDonnell [et al.] // *Science*, 1987, Mar 6;235(4793):1214–1217.
10. Baker, A.R. Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor / A.R.Baker // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1988, May;85(10):3294–3298.
11. Rochel, N. The crystal structure of the nuclear receptor for vitamin D bound to its natural ligand / N.Rochel // *Mol. Cell*, 2000, Jan;5(1):173–179.
12. Vanhooke, J.L. Molecular structure of the rat vitamin D receptor ligand binding domain complexed with 2-carbon-substituted vitamin D₃ hormone analogues and a LXXLL-containing coactivator peptide / J.L.Vanhooke // *Biochemistry*, 2004, Apr 13;43(14):4101–4110.
13. Smith, C.L. Coregulator function: a key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators / C.L.Smith, B.W.O'Malley // *Endocr. Rev.*, 2004, Feb;25(1):45–71.
14. Jurutka, P. Human vitamin D receptor phosphorylation by casein kinase II at Ser–208 potentiates transcriptional activation / P.Jurutka // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, Apr;93(8):3519–3524.

15. Hilliard, G. 1,25-dihydroxyvitamin D3 modulates phosphorylation of serine 205 in the human vitamin D receptor: site-directed mutagenesis of this residue promotes alternative phosphorylation / G.Hilliard // *Biochemistry*, 1994, Apr;33(14):4300–4311.
16. Jurutka, P. Phosphorylation of serine 208 in the human vitamin D receptor. The predominant amino acid phosphorylated by casein kinase II, in vitro, and identification as a significant phosphorylation site in intact cells / P.Jurutka // *J. Biol. Chem.*, 1993, Mar;268(9):6791–6799.
17. Wesley, P. The Vitamin D Receptor: New Paradigms for the Regulation of Gene Expression by 1,25-Dihydroxyvitamin D3 / P.Wesley, B.Mark // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, Jun 2010, 39(2): 255–269 doi: 10.1016/j.ecl.2010.02.007.
18. Sreeram, V.R. A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: Associations with disease and evolution *Genome Res.*, 2010, October; 20(10): 1352–1360. doi: 10.1101/gr.107920.110.
19. Carlberg, C. The impact of chromatin organization of vitamin D target genes / C.Carlberg, T.W.Dunlop // *Anticancer*, 2006, Res26: 2637–2645.
20. Langmead, B. Ultrafast and memory-efficient alignment of short DNA sequences to the human genome / B.Langmead // *Genome Biol.*, 2009, 10: R25 doi: 10.1186/gb-2009-10-3-r25.
21. Yong-Heng, B. Vitamin D receptor gene polymorphisms and colorectal cancer risk: A systematic meta-analysis / B.Yong-Heng [et al.] // *World J Gastroenterol.*, 2012, April 14; 18(14): 1672–1679.
22. World Health Organization. Cancer. Fact sheet No 297. February. 2012. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en>.
23. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures. 2009. Available from: <http://www.cancer.org/Research/CancerFactsFigures/index>.
24. Yanling, L. Polymorphisms in the Vitamin D Receptor (VDR) and the Risk of Ovarian Cancer: A Meta-Analysis / L.Yanling [et al.] // *PLoS One*. 2013; 8(6): e66716. Published online 2013 June 24. doi: 10.1371/journal.pone.0066716.
25. Zhang, K. Association between Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Breast Cancer Risk: A Meta-Analysis of 39 Studies / K.Zhang, L.Song. – Published online 2014 April 25. doi: 10.1371/journal.pone.0096125 *PLoS One*. 2014; 9(4): e96125.
26. Guofeng, W. Associations between Two Polymorphisms (FokI and BsmI) of Vitamin D Receptor Gene and Type 1 Diabetes Mellitus in Asian Population: A Meta-Analysis / W.Guofeng [et al.]. – Published online 2014 March 6. doi: 10.1371/journal.pone.0089325 *PLoS One*. 2014; 9(3): e89325.
27. Horst-Sikorska, W. Vitamin D receptor gene polymorphisms, bone mineral density and fractures in postmenopausal women with osteoporosis / W.Horst-Sikorska [et al.] // *Mol Biol Rep.*, 2013, January; 40(1): 383–390.
28. Uitterlinden, A.G. The association between common vitamin D receptor gene variations and osteoporosis: a participant-level meta-analysis / A.G.Uitterlinden [et al.] // *Ann Intern Med.*, 2006, 145:255–264.
29. Fang, Y. Vitamin D receptor gene BsmI and TaqI polymorphisms and fracture risk: a meta-analysis / Y.Fang [et al.] // *Bone*, 2006;39:938–945. doi: 10.1016/j.bone.2006.04.016.
30. Ji, G.R. BsmI, TaqI, ApaI and FokI polymorphisms in the vitamin D receptor (VDR) gene and risk of fracture in Caucasians: a meta-analysis / G.R.Ji [et al.] // *Bone*, 2010, 47:681–686. doi: 10.1016/j.bone.2010.06.024.
31. Feskanich, D. Vitamin D receptor genotype and the risk of bone fractures in women / D.Feskanich [et al.] // *Epidemiology*, 1998, 9:535–539. doi: 10.1097/0001648-199809000-00011.
32. Garnero, P. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with the risk of fractures in postmenopausal women, independently of bone mineral density / P.Garnero // *J Clin Endocrinol Metab.*, 2005, 90:4829–4835. doi: 10.1210/jc.2005-0364.
33. Bohinc, B. The effects of race, ethnicity, and underlying medical diseases on osteoporosis are still unguided territory for internists / B.Bohinc, J.E.Snyder // *Ann Intern Med.*, 2008, 149:514–515.
34. Ettinger, B. Racial differences in bone density between young adult black and white subjects persist after adjustment for anthropometric, lifestyle, and biochemical differences / B.Ettinger // *J Clin Endocrinol Metab.*, 1997, 82:429–434. doi: 10.1210/jc.82.2.429.
35. Stathopoulou, M. The role of vitamin D receptor gene polymorphisms in the bone mineral density of Greek postmenopausal women with low calcium intake / M.Stathopoulou, G.Dedoussis, G.Trovas // *J Nutr Biochem.*, 2011, 22:752–757. doi: 10.1016/j.jnutbio.2010.06.007.
36. Gennari, L. Vitamin D receptor genotypes and intestinal calcium absorption in postmenopausal women / L.Gennari // *Calcif. Tissue Int.*, 1997, 61:460–463. doi: 10.1007/s002239900368.
37. Messa, P. Recent insights into vitamin D and its receptor / P.Messa, C.Alfieri, M.P.Rastaldi // *J. Nephrol*, 2011, 24:S30–S37. doi: 10.5301/JN.2011.7767.
38. Anderson, P.H. Bone CYP27B1 gene expression is increased with high dietary calcium and in mineralising osteoblasts / P.H.Anderson // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2010, 121:71–75. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.03.021.
39. Fang, Y. Promoter and 3′-untranslated-region haplotypes in the vitamin D receptor gene predispose to osteoporotic fracture: the Rotterdam study / Y.Fang // *Am J Hum Genet.*, 2005, 77:807–823. doi: 10.1086/497438.
40. Ramagopalan, S.V. A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution / S.V.Ramagopalan // *Genome Res.*, 2010, 20:1352–1360. doi: 10.1101/gr.107920.110.

41. Morrison, N.A. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles / N.A.Morrison // Nature, 1994, 367:284–287. doi: 10.1038/367284a0.
42. Thakkinstian, A. Meta-analysis of molecular association studies: vitamin D receptor gene polymorphisms and BMD as a case study / A.Thakkinstian // J Bone Miner Res., 2004, 19:419–428. doi: 10.1359/JBMR.0301265.
43. Ralston, S.H. Loci for regulation of bone mineral density in men and women identified by genome wide linkage scan: the FAMOS study / S.H.Ralston [et al.] // Hum Mol Genet., 2005, 14:943–951. doi: 10.1093/hmg/ddi088.

ROLE OF GENETIC POLYMORPHISM OF VITAMIN D RECEPTOR IN NORM AND PATHOLOGY

A.P.Shepelkevich, Yu.V.Dydyshko

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Data overview confirming the contribution of certain single nucleotide polymorphisms of the vitamin D receptor gene to the formation of the pleiotropic effects of Vitamin D and their clinical manifestations were presented in this article. The pathogenic mechanisms of these effects realization by binding of the active metabolite of vitamin D to its nuclear receptor were given.

ВЫХОДНЫЕ ДАННЫЕ

“Вопросы организации и информатизации здравоохранения” – рецензируемый аналитико-информационный бюллетень. Издается с 1995 г., выходит 4 раза в год.

Зарегистрирован Министерством информации Республики Беларусь (свидетельство о государственной регистрации средства массовой информации № 383 от 15 мая 2009 г.).

Учредитель: государственное учреждение “Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения” (РНПЦ МТ).

Адрес редакции: 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 7а.

Главный редактор: Сачек Марина Михайловна.

Ответственный секретарь: Н.Е. Хейфец.

Редактор: Н.В. Новаш.

Компьютерная верстка: Н.Ф. Гелжец.

Подписано в печать 10.03.2015 г. Формат бумаги 60x84 1/8.

Бумага офсетная. Гарнитура Таймс. Печать офсетная. Уч.-изд. л. 16,04. Тираж 270 экз. Зак. № 346

Распространяется по подписке. Подписные индексы по каталогу РУП почтовой связи “Белпочта”:

74855 (для индивидуальных подписчиков); 748552 (для предприятий и организаций).

Отпечатано в типографии Государственного предприятия “СтройМедиаПроект”. 220123, Минск, ул. В.Хоружей, 13/61.

Лицензия №02330/71 от 23.01.2014 г. Тел. (017) 288-60-88.