

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
им. И. К. АХУНБАЕВА**

**НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
ИНСТИТУТ БИОТЕХНОЛОГИИ**

Диссертационный совет Д 03.17.558

На правах рукописи
УДК: 615.084:001:616-071: 616(02)

Зурдинова Аида Аширалиевна

**НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ РАЦИОНАЛЬНОЙ
ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ РАЗРАБОТКЕ И ВНЕДРЕНИИ
КЛИНИЧЕСКИХ РУКОВОДСТВ НА ОСНОВЕ ПРИНЦИПОВ
ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ**

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Бишкек – 2018

Работа выполнена на каф. базисной и клинической фармакологии Кыргызско-Российского Славянского Университета им. Б. Н. Ельцина и каф. базисной и клинической фармакологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева

Научный консультант: **Вальдман Елена Артуровна**
доктор медицинских наук, профессор, зав. отделом подготовки научно-педагогических кадров, ведущий научный сотрудник лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова».

Официальные оппоненты: **Сулейманов Салават Шейхович**
доктор медицинских наук, профессор, директор по внешним связям и развитию Российско-японского медицинского центра «САИКО»;

Шабанов Петр Дмитриевич
доктор медицинских наук, профессор, зав. каф. фармакологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова» МО РФ;

Чонбашева Чолпон Кенешовна
доктор медицинских наук, профессор, профессор каф. госпитальной терапии КГМА им. И.К. Ахунбаева.

Ведущая (оппонирующая) организация: ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», каф. общей и клинической фармакологии (Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6).

Защита диссертации состоится 24 января 2019 года в 13 часов на заседании диссертационного совета Д 03.17.558 при Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева и Институте биотехнологии НАН Кыргызской Республики по адресу: 720020, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92, конференц-зал. Код доступа к онлайн защите диссертации в ZOOM webinar 8607586340.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеках Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева (720020, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92), Центральной научной библиотеке НАН Кыргызской Республики (720071, г. Бишкек, проспект Чуй, 265-а) и <http://kgma.kg>.

Автореферат разослан « ____ » декабря 2018 года.

**Ученый секретарь
диссертационного совета,
к.м.н, доцент**

Т.С. Сабирова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. Проблемы нерационального использования лекарственных средств (ЛС) к настоящему времени в общемировом масштабе приобрели острейшую актуальность, в связи с тем, что ущерб от заболеваний и преждевременных смертей, ассоциированных с их потреблением, сопоставим с затратами на лечение распространенных заболеваний и превышает расходы на сами ЛС [Е.В. Каракулова, Е.Е. Лоскутова, Е.А. Ушкалова, 2012; D.K. Nace at all, 2012]. Так, в США негативный эффект нерационального медикаментозного лечения оценивается в 100 млрд. долларов [С.К. Зырянов, 2005].

Один из основателей Кокрейновского Сотрудничества Питер К. Гётше подчеркивает, что в США и Европе употребление ЛС является третьей по численности причиной смерти после сердечно-сосудистых заболеваний и рака [2016]. В связи с этим во всем мире уделяется особое внимание проблемам безопасности использования современных ЛС, т.к. ни одно ЛС не является полностью безопасным и имеет определенные риски развития НЛР [А.В. Кузьмина, И.Л. Асецкая, В.А. Поливанов, С.К.Зырянов, 2016]. Следует отметить, что нерациональное и небезопасное использование ЛС обусловлено огромным количеством ЛС, представленных на фармацевтическом рынке, их неэтичным продвижением фармацевтическими компаниями, отсутствием качественной достоверной информации о ЛС, недостаточными знаниями и навыками специалистов по критической оценке результатов клинических исследований, неадекватным выбором ЛС, назначением ЛС, не имеющих доказанную эффективность и безопасность, отсутствием инфраструктуры мониторинга, низкой доступностью качественных ЛС, реализацией рецептурных ЛС без рецепта врача [ВОЗ, 2009; Н.Б. Ростова, 2012; Е.В. Каракулова, Е.Е. Лоскутова, Е.А. Ушкалова, 2012].

По данным ВОЗ, более 50% всех ЛС назначаются, отпускаются или используются ненадлежащим образом и каждый второй пациент принимает ЛС неправильно [ВОЗ, 2002]. Основными видами нерационального использования ЛС являются чрезмерное их использование (полипрагмазия или политерапия), ненадлежащее использование антимикробных ЛС, избыточное использование инъекционных ЛС при наличии пероральных лекарственных форм, назначение ЛС вне связи с клиническими руководствами (Кр), основанными на доказательной медицине (ДМ), ненадлежащее самостоятельное назначение ЛС. В свою очередь нерациональный выбор ЛС, ошибки их отпуска, введения и мониторинга фармакотерапии относятся к лекарственным медицинским ошибкам [S. Broch, 2016].

Проблемами, препятствующими РИЛС, являются несоблюдение

пациентами режимов фармакотерапии, которое имеет место у половины пациентов с хроническими НИЗ и резко увеличивается после первых 6 месяцев лечения [ВОЗ, 2003; 2011]. Следует указать, что важной составляющей РИЛС является обеспечение физической и экономической доступности качественных ЛС.

По определению ВОЗ [1985] - *«Рациональное использование лекарственных средств (РИЛС) требует того, чтобы пациенты получали лечение, соответствующее их клиническим потребностям, в дозах, которые отвечают их индивидуальным особенностям, в течение адекватного периода времени, и по самой низкой цене для них и для общества».*

При этом во многих странах существуют проблемы дефицита бюджета, связанные с высокой распространенностью хронических заболеваний и возрастанием стоимости ЛС. Чем больше эффективных ЛС становятся доступными для пациентов, тем весомее груз экономических затрат на фармакотерапию [Р.У. Хабриев, Р.И. Ягудина, Н.Г. Правдюк, 2013]. Поэтому отсутствие системы страхового покрытия расходов на ЛС повышает оплаты из кармана пациента, что может препятствовать РИЛС и снижать их приверженность к назначенной фармакотерапии [ВОЗ, 2010].

Для обеспечения РИЛС в странах, ВОЗ рекомендует реализовать 12 ключевых положений, которые оказывают существенное влияние на обеспечение доступности к основным ЛС (ОЛС). Сам же выбор ОЛС должен быть основан на Кр, представленных с позиций ДМ, которые являются инструментом в обеспечении доступа к качественной медицинской помощи и содействуют РИЛС [ВОЗ, 2002]. При разработке формуляра ЛС необходимо учитывать фармакоэкономические аспекты их использования, позволяющие оптимизировать процесс закупок, использовать базы доказательной медицины Medline, Cochrane Library, Best Evidence, Clinical Evidence и другие ресурсы, содержащие достоверную информацию об эффективности и безопасности ЛС [Е.А. Ушкалова, 1998].

При этом следует подчеркнуть, что внедрение оценки технологий здравоохранения (ОТЗ) позволит обеспечить доступность ЛС путем разработки предложений по формированию перечня ОЛС, регулирования цен на них и включению в программы финансирования, принятию управленческих решений, основанных на ДМ с оптимизацией затрат в системе здравоохранения с рациональным использованием бюджетных средств [Р.У. Хабриев, Р.И. Ягудина, Н.Г. Правдюк, 2013].

Последовательная реализация концепций РИЛС, ОТЗ и ДМ в практическое здравоохранение Кыргызской Республики имеют жизненно-важные значения и, несомненно, необходимы, учитывая ограниченные финансовые ресурсы здравоохранения страны.

Таким образом, несмотря на то, что в стране внедряется стратегия ДМ, до сих пор не уделяется должное внимание вопросам медикаментозной терапии, актуальным при разработке и внедрении Кр и Кп, пересмотрах ПЖВЛС, а также проблемам физической и экономической доступности ключевых ЛС, которые обуславливают нерациональное использование ЛС. Обозначенные проблемы требуют аналитической и аргументированной оценки с разработкой соответствующих рекомендаций по их минимизации, что и стало предметом настоящих исследований.

Связь темы диссертации с научными программами и с основными научно-исследовательскими работами (НИР). Работа выполнена в рамках темы научно-исследовательской работы кафедры базисной и клинической фармакологии Кыргызско – Российского Славянского Университета им Б.Н. Ельцина «Анализ и оценка использования ЛС в организациях здравоохранения Кыргызской Республики».

Цель исследования - изучить состояние проблемы фармакотерапии в ОЗ КР для научного обоснования необходимости разработки качественных путей повышения эффективности медицинской помощи.

Задачи исследования

1. Исследовать, обобщить и систематизировать данные по проблемам нерационального использования ЛС и обосновать внедрение принципов ДМ в практическое здравоохранение.
2. Проанализировать ретроспективно и проспективно все редакции ПЖВЛС КР для установления их гармонизации с Модельными СОЛС ВОЗ с акцентом на ЛС, применяемых при НИЗ и обосновать подходы по его оптимизации с позиций ДМ.
3. Ретроспективно проанализировать практику разработки Кр и Кп для различных уровней здравоохранения, их применение и критически оценить их методологическое качество при помощи инструментов AGREE и AGREE II и клиническое содержание рекомендаций по фармакотерапии НИЗ в Кр и Кп в сравнительном аспекте с международными Кр.
4. Проанализировать отдельные аспекты использования ЛС на стационарном уровне здравоохранения КР методами: паттерн исследование, качество использования ЛС, аудит назначений ЛС у лиц пожилого и старческого возраста по STOPP/START-критериям при НИЗ.
5. Проанализировать и уточнить факторы, влияющие на использование ЛС среди врачей и пациентов в ОЗ КР.
6. Обосновать необходимость проведения оценки физической и экономической доступности ключевых ЛС, включенных в ПЖВЛС-2018, и рекомендуемых в Кр и Кп по фармакотерапии НИЗ.

7. Оценить недостатки и упущения существующей практики применения ЛС для научного обоснования путей совершенствования фармакотерапии и их внедрения в практическое здравоохранение.

Научная новизна полученных результатов исследования. Впервые с позиций ДМ проведены ретроспективный и проспективный анализы, оценка реализации основных положений Концепции РИЛС ВОЗ в КР. Методологически обоснованы подходы к формированию ПЖВЛС, которые включали сравнительную оценку ПЖВЛС, утвержденных ПП КР, в плане гармонизации с СОЛС ВОЗ и критический анализ ЛС, рекомендованных к исключению из последней редакции ПЖВЛС КР.

Для совершенствования процессов разработки Кр обоснована необходимость методологической оценки качества Кр, утвержденных МЗ КР, с использованием международного оценочного инструмента AGREE II. Научно обоснованы современные подходы по структурированию понятий по определению Кр, Кп, стандартов, индикаторов и возможности внедрения подходов оценки технологий здравоохранения (ОТЗ) в КР.

На основе изучения методологического качества Кр и Кп, утвержденных МЗ КР, и с учетом последних достижений в области ОТЗ обоснована разработка методических рекомендаций по научно-обоснованным подходам в написании Кр, Кп, стандартов, индикаторов, к проведению мониторинга их внедрения в практическое здравоохранение.

На основе проведенного фармакоэпидемиологического анализа выявлены проблемы нерационального использования ЛС, необоснованного назначения ЛС лицам пожилого возраста, определены факторы, влияющие на их использование: отсутствие достоверных качественных источников информации о ЛС, влияние их продвижения на фармакотерапию, низкая приверженность врачей следовать Кр, ненадлежащее внедрение Кр и Кп в практику, низкая физическая и экономическая доступность ключевых ЛС, включенных в ПЖВЛС-2018 и рекомендованных в Кр.

Методологически обосновано проведение оценки физической и экономической доступности ключевых ЛС, включенных в ПЖВЛС-2018 и рекомендованных в разработанных Кр, и возможности включения ЛС в ДП ОМС для снижения бремени финансовых затрат государства и пациента при фармакотерапии НИЗ.

Результаты проведенного нами исследования показывают необходимость ориентации национального здравоохранения на развитие оценки технологий здравоохранения и концепции персонализированной медицины.

Практическая значимость полученных результатов

Результаты проведенных исследований необходимо использовать при

пересмотрах ПЖВЛС, разработке Кр, Кп, стандартов и индикаторов для улучшения качества оказания медицинской помощи; для расчета потребности в ЛС, для оценки физической и экономической приемлемости рекомендуемой фармакотерапии; при разработке программ профессиональной подготовки медицинских специалистов. Кроме того, это необходимо для оптимального использования ограниченных ресурсов – в плане обеспечения доступности качественных медицинских услуг, и, в том числе, лекарств.

На основании проведенных исследований разработаны и внедрены: методические рекомендации «Методология разработки и адаптации клинических руководств, основанных на принципах доказательной медицины» (Приказ МЗ КР № 253 от 30.05.2008 г.); методические рекомендации для работников здравоохранения «Отбор лекарственных средств в Перечень жизненно-важных лекарственных средств Кыргызской Республики» (Бишкек, 2012. Утверждено и рекомендовано МЗ КР); Положение о формировании ПЖВЛС (Приказ МЗ КР № 827 от 14.11.2016 г.); методические рекомендации «Научно-обоснованные рекомендации по подготовке клинических руководств и протоколов, стандартов и индикаторов, основанных на принципах доказательной медицины. Научное обоснование внедрения подхода оценки медицинских технологий в Кыргызской Республике»; по итогам внедрения Положения о ПЖВЛС проведен 8-й пересмотр ПЖВЛС и утвержден Постановлением Правительства Кыргызской Республики (ПП КР) №274 от 07.06.2018 г.

Реализация полученных данных ориентирована на решение крупной научно-практической проблемы системы здравоохранения Кыргызской Республики.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Гармонизация с Модельным СОЛС ВОЗ обеспечит более эффективный пересмотр ПЖВЛС КР и позволит улучшить качество отбора ЛС с учетом эффективности и безопасности с позиций ДМ.
2. Для повышения качества разрабатываемых Кр необходимо пересмотреть утвержденную методологию их разработки и адаптации, стандартизировать уровни достоверности доказательств, утвердить инструмент AGREE II для оценки их методологического качества, уточнить определение Кр, Кп, стандарты и индикаторы для их внедрения в практическое здравоохранение с целью повышения доступности и качества оказываемых услуг.
3. Итоги фармакоэпидемиологических исследований по изучению отдельных аспектов использования ЛС показали, что на стационарном уровне ОЗ КР имеются проблемы нерационального использования ЛС, такие как: полипрагмазия, назначение ЛС с недоказанной эффективностью и

безопасностью, неэтичный маркетинг ЛС, низкая приверженность врачей к Кр и Кп, назначение ЛС лицам пожилого и старческого возраста без учета STOPP-критериев, отсутствие достоверных качественных источников информации и низкая информированность врачей, пациентов о ЛС.

4. Оценка доступности 15 ключевых ЛС, включенных в ПЖВЛС-2018, продемонстрировала проблемы с их физической и экономической доступностью, что связано с отсутствием отдельных ЛС на фармацевтическом рынке страны.
5. Оценка коэффициента экономической доступности ЛС, рекомендованных в Кр и Кп по НИЗ, показала экономическую недоступность отдельных ЛС с учетом МДЗП и СДЗП.

Личный вклад соискателя. Автором лично разработаны план и дизайн исследования, проведен анализ и обобщение данных научной литературы по теме исследования, сбор и обработка фактического материала, статистическая обработка, анализ и обобщение полученных данных собственных исследований, публикация статей и окончательное оформление диссертационной работы.

Апробация результатов диссертации. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Международной научно-практической конференции «Информация о лекарственных средствах – качественному использованию лекарств» (Казань, 15-16 октября, 2010); Международном форуме Европа и Россия: Вектор развития. Гармонизация: «Практические аспекты оценки медицинских технологий в системах здравоохранения на различных уровнях» (Москва, 4-5 декабря, 2012); Международной научно-практической конференции «Клиническая фармакология – основа рациональной фармакотерапии» (Алматы, 4 декабря, 2014); Международной конференции «Доказательная медицина: достижения и барьеры (QiQUM 2015)» (Казань, 7-8 декабря, 2015); XII Международном конгрессе «Рациональная фармакотерапия» (Санкт-Петербург, 5-7 октября, 2017); Международной научно-практической конференции «Роль современной фармакологии, клинической фармакологии и фармации в охране здоровья населения» (Бишкек, 22-23 ноября, 2017); V Съезде фармакологов России «Научные основы поиска и создания новых лекарств» (Ярославль, 14-18 мая, 2018).

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. По теме диссертационного исследования опубликовано 36 научных и методических работ, в т.ч. 13 научных статей в периодических рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК КР.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа включает введение, литературный обзор, главу «Материалы и методы исследования»,

4 главы с описанием результатов собственных исследований, выводы, практические рекомендации, список использованной литературы, который включает 331 источник, в том числе 141 на русском и 190 на английском языках.

Текст диссертации изложен на 375 страницах текста, выполненного на компьютере, шрифтом Times New Roman 14 через 1,5 межстрочных интервала, включает 80 таблиц, 74 рисунка, 5 формул, 9 приложений.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе **«Реализация концепции рационального использования лекарственных средств и принципов доказательной медицины для практического здравоохранения в вопросах улучшения качества медицинской помощи»** представлены обобщенные данные научной литературы по проблемам нерационального использования ЛС, обоснована необходимость изучения всех аспектов рационального использования ЛС, оптимизации РИЛС в соответствии со стандартами лечения; стандартизации процессов разработки Кр, основанной на принципах ДМ, предоставлении независимой достоверной информации о ЛС для специалистов и пациентов.

Проведенный анализ позволяет заключить, что в нашей стране не уделяется должное внимание вопросам мониторинга медикаментозной терапии, актуальным при разработке, обновлении и внедрении Кр и Кп, пересмотрах ПЖВЛС. На основе обобщения современных литературных данных обосновывается необходимость изучения имеющихся проблем по рациональному использованию ЛС и разработки рекомендаций для принятия эффективных мер вмешательств, что и определяет актуальность избранной темы данного диссертационного исследования.

Глава 2 **«Материал и методы исследования»**. Исследование проводилось в 6 этапов.

На I этапе проводился поиск доступной и объективной информации, изучение работ, опубликованных российскими и зарубежными авторами по проблемам РИЛС и внедрению ДМ в практическое здравоохранение.

На II этапе исследования проводился сравнительный анализ по гармонизации ПЖВЛС КР с Модельными СОЛС ВОЗ. Для поиска информации использовали ГРЛС ДЛО и МТ, ГРЛС РФ, PubMed, MEDLINE, PreMEDLINE, TRIP, Drugs.com, Medscape, FDA. При поиске в PubMed и TRIP использовали метод PICO с определенными ограничениями поиска, найденные публикации оценивались при помощи инструментов критической оценки публикаций (CATs RCT). Также на данном этапе изучалась осведомленность 107 врачей по процедурам формирования ПЖВЛС. Анкетирование и интервьюирование проводилось с добровольного согласия респондентов.

На III этапе исследования проводилась оценка 48 Кр на соответствие параметрам методологии по их разработке и адаптации, критическая оценка методологического качества 9 Кр и 1 Кп по НИЗ, утвержденных МЗ КР, при помощи международных инструментов AGREE и AGREE II, сравнительный анализ разделов по фармакотерапии в Кр и Кп по НИЗ с международными Кр. Для изучения вопросов использования Кр и Кп на практике нами проведено исследование «детерминанты использования»: изучение характеристики лиц, принимающих решение на основе Кр и Кп (20 руководителей ОЗ, 243 врача), а также изучение осведомленности пациентов о наличии Кр и Кп (51 пациент).

На IV этапе исследования изучали аспекты использования ЛС - проводили «паттерн» - исследование с целью изучения структуры, профиля и тенденций использования ЛС на стационарном уровне ОЗ. Нами была разработана специальная форма для выполнения данного этапа исследования – 1378 карты чек-листы по оценке использования ЛС (КЧЛ ОИЛС).

Для изучения качества использования ЛС на стационарном уровне ОЗ сопоставляли их с Кр и Кп по НИЗ: ГБ, СД, ХОБЛ за период 2010-2017 гг. Также проводили оценку использования ЛС у лиц пожилого возраста путем сопоставления с инструментом STOPP/START-критерии, т.к. 71,6% пациентов, включенных в исследование, представляли возрастную категорию пожилого возраста.

На V этапе исследования мы изучали детерминанты использования ЛС социологическими методами: характеристику 200 лиц, назначающих ЛС (стаж работы, факторы, оказывающие влияние на принятие решений по фармакотерапии); характеристику 95 пациентов (возраст, наличие хронического заболевания, образование, факторы, влияющие на принятие решения о ЛС).

На VI этапе исследования изучали вопросы физической и экономической доступности 16 ключевых ЛС из ПЖВЛС-2018, а также коэффициент экономической доступности ЛС, рекомендованных в Кр и Кп по НИЗ, учитывая расходы из «собственного кармана» и льготного отпуска по ДПОМС.

Методы исследований: **на I этапе** - поиск, отбор и систематизация необходимых фактических данных, анализ собранных данных. **На II этапе** - выкопировка данных, аналитический, статистический анализ; социологические методы: анкетирование, экспертные оценки, интервьюирование, дискуссии, фокус-группы. **На III этапе** - поиск международных доступных on-line Кр по НИЗ, аналитический, сравнительный анализ, критическая оценка с помощью международных инструментов AGREE и AGREE II, социологические методы, корреляционный анализ по Спирмену. **На IV этапе** - выкопировка данных, аналитический, статистический анализ, математический расчет. **На V этапе** - анкетный опрос, статистический и корреляционный анализ по Спирмену. **На**

VI этапе - расчет физической и экономической доступности, расчет коэффициента экономической доступности ЛС при НИЗ.

На всех этапах исследования полученные данные обрабатывались общепринятыми статистическими методами при помощи персонального компьютера с использованием программы EXCEL и пакета статистических программ STATISTICA, SPSS 16.0 for Windows, корреляционный анализ по Спирмену.

В третьей главе **«Аналитическая оценка отбора лекарственных средств в перечень жизненно-важных лекарственных средств Кыргызской Республики»** представлены результаты собственных исследований по анализу отбора ЛС в ПЖВЛС КР, их гармонизации с Модельным СОЛС ВОЗ и структуре ЛС, включенных в редакции ПЖВЛС КР по НИЗ.

3.1. Анализ гармонизации Перечней жизненно-важных лекарственных средств Кыргызской Республики с Модельными списками основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения за период 2004-2018 годы с позиций доказательной медицины. К настоящему времени было 8 пересмотров ПЖВЛС КР, утвержденных ПП КР. При составлении всех 8-ми редакций ПЖВЛС за основу были взяты предыдущие редакции соответствующих Модельных СОЛС ВОЗ - 2003 г., 2005 г., 2009 г., 2011 г., 2015 г. Следует отметить, что до 2018 г. ЛС были представлены фармакологическими группами под МНН. В первом ПЖВЛС-1996 кроме МНН, ЛС были представлены дозами единиц, стоимостью единицы, годовой потребностью. Перечисленные редакции ПЖВЛС - за 1996, 1999, 2001 годы сопоставить с Модельным СОЛС ВОЗ не удалось из-за их отсутствия на электронной платформе официального сайта ВОЗ. По этой причине сравнительный анализ ПЖВЛС проводился нами начиная с 2004 года (рис. 1).

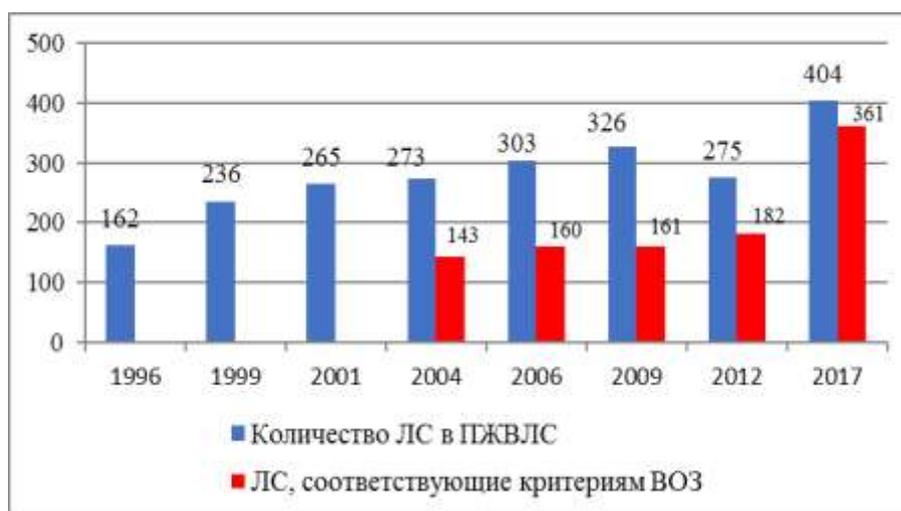


Рис. 1. Количество позиций ЛС в ПЖВЛС и их соответствие с Модельным списком ВОЗ

Как видно из рисунка 1, количество позиций ЛС в ПЖВЛС КР и их соотношение с количеством ЛС, присутствующих в Модельном СОЛС ВОЗ достаточно сильно разнятся. Наибольшие отличия имелись по Перечням 2004 – 2009 гг. В ПЖВЛС-2012 это различие составляло 33,8%, а в ПЖВЛС-2018 уже только 10,6%.

Нами проведен анализ структуры ПЖВЛС-2012 и составлен список ЛС из ПЖВЛС-2012, соответствующих Модельному СОЛС ВОЗ-2015, которые автоматически остались в ПЖВЛС-2018 (182 ЛС). Также был подготовлен список 112 ЛС, которые имеются в Модельном СОЛС ВОЗ-2015, но отсутствуют в ПЖВЛС-2012 (список А), в также список 93 ЛС, которые были в ПЖВЛС-2012, но отсутствующие в Модельном СОЛС ВОЗ-2015 (список Б). После обсуждения и оценки специалистами в рабочих группах из списка Б были оставлены для проекта ПЖВЛС-2018 только 43 ЛС, соответственно 50 ЛС были удалены. В итоге в ПЖВЛС-2018 были включены 409 ЛС, из них 43 ЛС, не соответствующие критериям ВОЗ. Учитывая то, что данные ЛП входят в Кр и Кп по лечению различных заболеваний, отдельные препараты рекомендованы специалистами в качестве альтернативных ЛП или из-за отсутствия ЛС из Модельного СОЛС ВОЗ в нашей стране по причине физической и экономической недоступности.

При пересмотре последнего ПЖВЛС-2018 мы также использовали символы-обозначения, чтобы отметить особые указания, обосновывающие включение данных ЛС в ПЖВЛС (рис. 2).

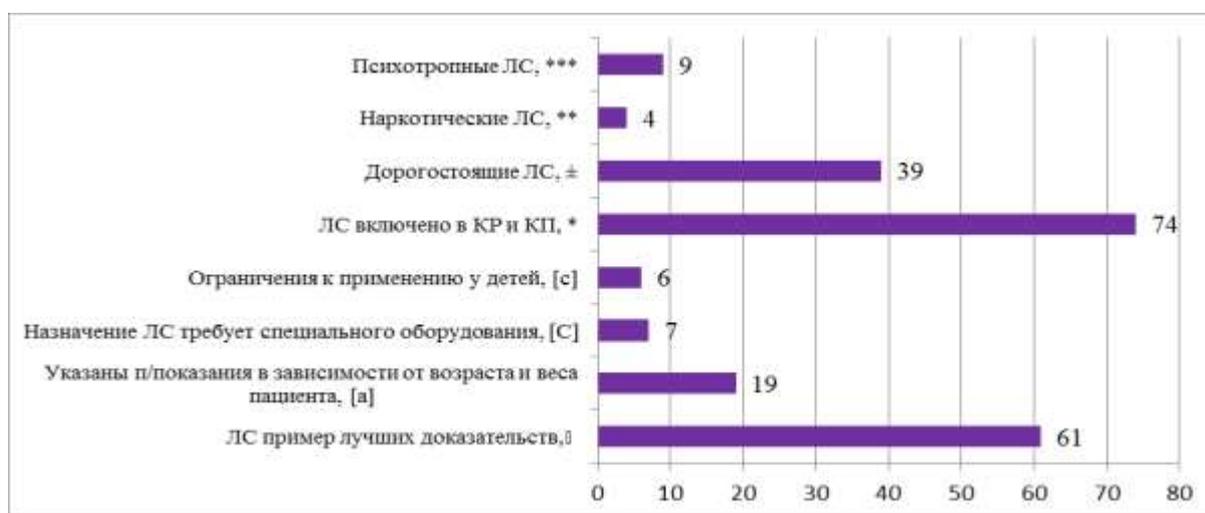


Рис. 2. Количество ЛС с условными обозначениями в ПЖВЛС-2018

Также был пересмотрен формат ПЖВЛС-2018, все ЛС представлены 30 разделами по профилям их применения в соответствии с форматом ВОЗ.

Результаты изучения информированности врачей о процедурах формирования ПЖВЛС показали, что 73% респондентов знают значение ПЖВЛС, при этом в 75% случаях они считают основным критерием включения ЛС в ПЖВЛС доказанную эффективность, в 58% - безопасность, в 50% -

низкую стоимость, в 42% - наличие ЛС в Кр и Кп. Однако 29% врачей считают, что их личный опыт и 5% - рекомендации авторитетных лиц тоже должны учитываться при пересмотрах ПЖВЛС. 12% респондентов указали, что при включении ЛС в ПЖВЛС должна быть учтена структура заболеваемости в стране, и в этом плане не имеет значение их стоимость (8%). Следует указать, что только 28% врачей участвовали в подготовке заявок о включении ЛС в ПЖВЛС, 88,2% - указали на необходимость проведения обучения для его формирования.

3.2. Научное обоснование включения лекарственных средств в Перечни жизненно-важных лекарственных средств Кыргызской Республики. Во всех редакциях ПЖВЛС нашей страны присутствовали 12 фармакологических групп ЛС, которые не соответствуют таким критериям отбора ЛС в перечни, как доказанная эффективность и безопасность, подтвержденные результатами РКИ: противоспастические средства, средства, улучшающие мозговое кровообращение, ноотропные средства, вещества с антиферментной активностью, ангиопротекторы, гепатопротекторы, спазмолитические средства, средства, стимулирующие метаболические процессы, аминокислоты, противовоспалительные средства, ингибиторы костной резорбции, отхаркивающие и муколитические средства, отдельные противопаркинсонические и антигистаминные средства, иммунодепрессанты. Чтобы обосновать исключение этих ЛС из перечня нами был проведен поиск доказательной информации в международных доступных базах данных по ДМ: NICE, SIGN, PubMed, TRIP, Drugs.com, Medscape, FDA, WHO, BNF и проведена критическая оценка найденных публикаций инструментом CATs.

Критическая оценка найденных публикаций позволила нам заключить, что эффективность и безопасность противоспастических средств; средств, улучшающих мозговое кровообращение; ноотропных средств; ЛП с антиферментной активностью; ангиопротекторов; спазмолитических средств; средств, стимулирующих метаболические процессы; ингибиторов костной резорбции на сегодняшний день не доказана. Отсюда следует, что препараты из данных групп были исключены из ПЖВЛС-2018 обоснованно.

По препаратам УДХК, такролимус, эверолимус, микофеноловая кислота, микофенолат, аминофиллин, теофиллин, амброксол, карбоцистеин следует отметить, что они включены в ПЖВЛС-2018 с особым указанием их применения - в зависимости от профиля применения этих ЛП в соответствии с Кр и Кп.

3.3. Сравнительный анализ содержания ПЖВЛС Кыргызской Республики с Модельным СОЛС ВОЗ по лекарственным средствам, применяемым при НИЗ (ГБ, ХОБЛ, СД) с позиции доказательной медицины. Результаты анализа с указанием доли ЛС, применяемых при перечисленных НИЗ, к общей структуре ПЖВЛС по годам представлены на рисунке 3.

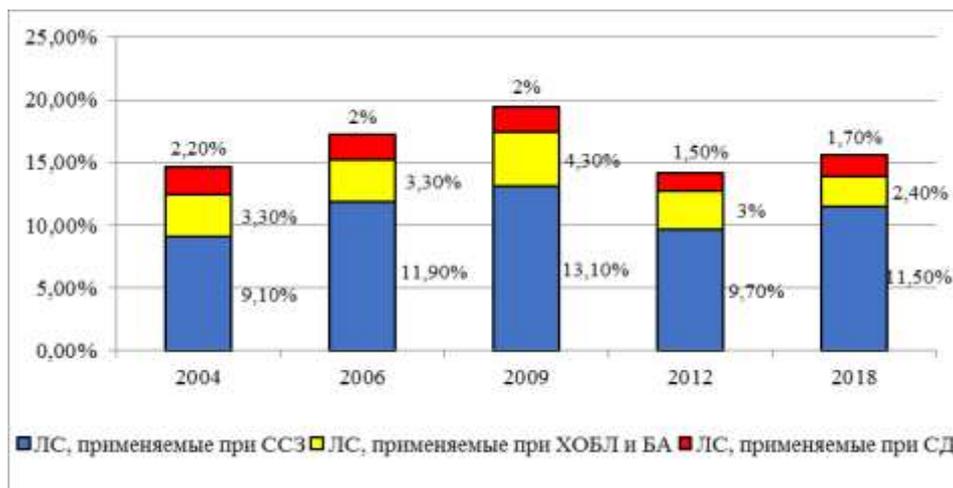


Рис. 3. Доля ЛС в ПЖВЛС по НИЗ

Как видно из рисунка 3, ЛС, применяемые при ССЗ, во всех рассматриваемых ПЖВЛС КР занимают лидирующие позиции.

Нами были сопоставлены содержание и позиции ЛС этих разделов в ПЖВЛС с Модельным СОЛС ВОЗ по соответствующим годам (рис. 4)

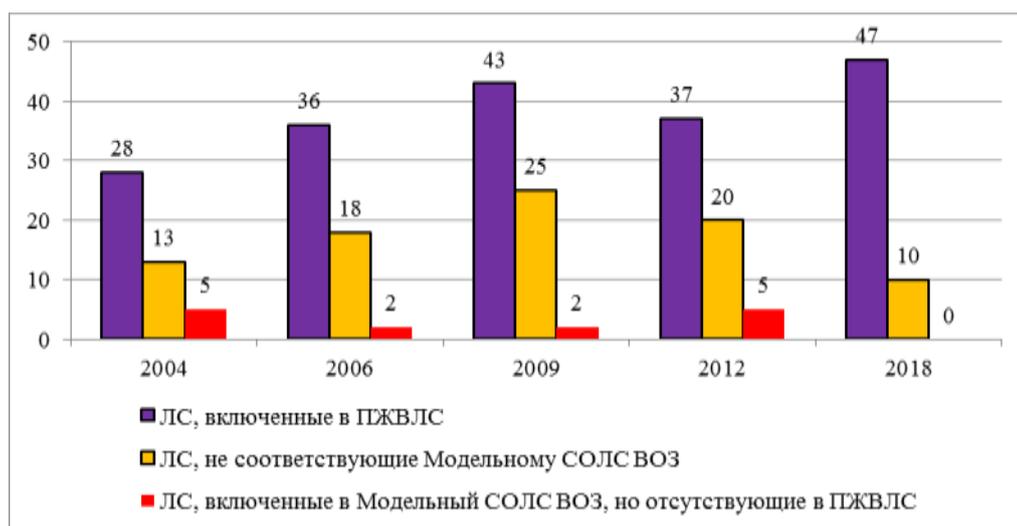


Рис. 4. Динамика изменений позиций ЛС в ПЖВЛС, применяемых при ССЗ

Из рисунка 4 видно, что наблюдается динамика роста позиций ЛС и количества ЛС, не соответствующих Модельному СОЛС ВОЗ. В ПЖВЛС-2004 из 28 включенных ЛС 46,4% не соответствовали Модельному СОЛС ВОЗ, в ПЖВЛС - 2006 из 36 ЛС – 50%, ПЖВЛС-2009 из 43 ЛС – 58,1%, ПЖВЛС-2012 из 37 ЛС – 54%, ПЖВЛС-2018 из 47 ЛС – 21,2% соответственно, отсутствовали в Модельном СОЛС ВОЗ в соответствующих редакциях. Проведенный анализ ЛС по лекарственным формам показал, что в ПЖВЛС-2004 из 52 представленных лекарственных форм из числа ЛС, применяемых при ССЗ, соответствуют лекарственным формам согласно действующего в этот период СОЛС ВОЗ, только 40,3%, в ПЖВЛС-2006 – 34,7%, в ПЖВЛС-2009 – 37,8%, в

ПЖВЛС-2012 – 35,4%, в ПЖВЛС-2018 – 63,8%. При этом дозы ЛС, соответствующие дозам ЛС из Модельного СОЛС, по годам составили: в ПЖВЛС-2004 только на 27%, в ПЖВЛС-2006 – на 16,8%, в ПЖВЛС-2009 – на 21,4%, в ПЖВЛС-2012 – на 23,4%, в ПЖВЛС-2018 – на 53%.

Сравнение позиций по группам ЛС в ПЖВЛС, применяемых при ХОБЛ и БА, с Модельными списками ВОЗ за рассматриваемые периоды представлены на рисунке 5.

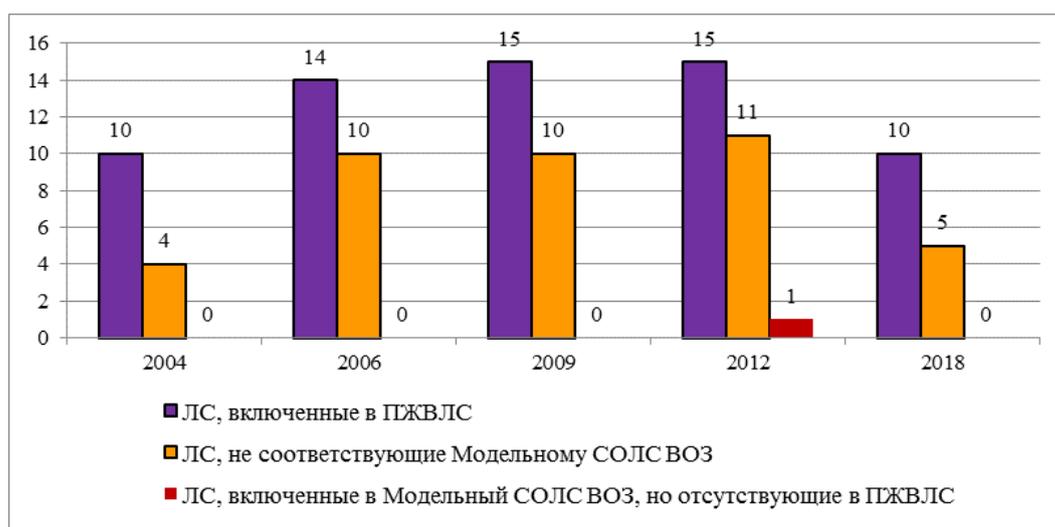


Рис. 5. Динамика изменений позиций ЛС в ПЖВЛС, применяемых при ХОБЛ и БА, сравнительно с Модельным СОЛС ВОЗ

Из данных рисунка 5 видно, что доли ЛС, не соответствующие Модельному СОЛС ВОЗ составили: в ПЖВЛС 2004 года - 40%, ПЖВЛС-2006 – 71,4%, ПЖВЛС-2009 – 66,7%, ПЖВЛС-2012 – 73,3%, ПЖВЛС-2018 – 50%. Эти несоответствия связаны с тем, что в каждый очередной ПЖВЛС из одной фармакологической группы были включены несколько ЛС (категории «я тоже» - «*me too*»). Удельный вес соответствующих лекарственных форм в ПЖВЛС-2004 составил 55,5%, в ПЖВЛС-2006 – 61,5%, в ПЖВЛС-2009 – 24,3%, в ПЖВЛС-2012 – 16%, в ПЖВЛС-2018 – 87,5%, при этом лекарственных доз, соответствующих критериям ВОЗ в ПЖВЛС-2004 встречалось в 25,5% случаях, в 2006 г. – в 17,5%, в 2009 г. – в 12,9%, в 2012 г. – в 9%, в 2018 г. - в 81,8%.

Анализ ПЖВЛС по гармонизации с Модельными СОЛС ВОЗ при СД показал, что с 2004 по 2009 годы в ПЖВЛС присутствовали 50% ЛС, которые не соответствовали Модельному СОЛС ВОЗ, в ПЖВЛС-2012 эта доля составила 40% (рис 6).

Сравнение лекарственных форм, включенных в ПЖВЛС и Модельных СОЛС ВОЗ для ЛС, применяемых при СД, показало, что с 2004 по 2012 годы в ПЖВЛС лекарственные формы, несоответствующие критериям ВОЗ составляли 62,5%, а при пересмотре в 2018 г. таких форм не было.

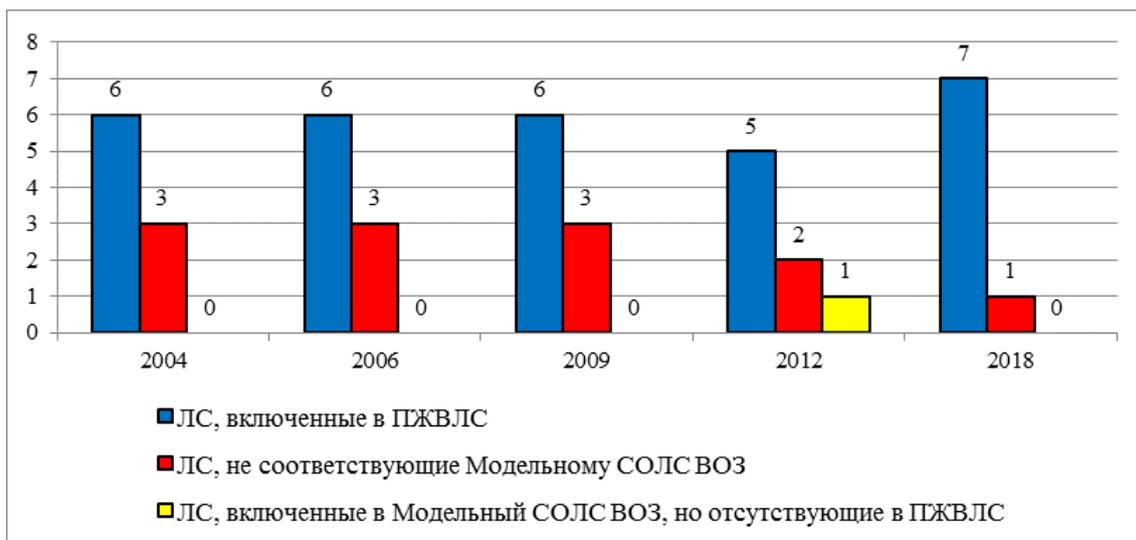


Рис. 6. Динамика изменений позиций ЛС в ПЖВЛС, применяемых при СД

Результаты анализа по дозам ЛС, включенных в ПЖВЛС, на соответствие дозам из Модельного СОЛС ВОЗ, показывают, что с 2004 по 2012 годы дозы, соответствующие критериям ВОЗ, были стабильными (5 доз ЛС). Большие вариации были среди доз ЛС, несоответствующих критериям ВОЗ: ПЖВЛС-2004 -73,7% случаев, ПЖВЛС-2006 и 2009 – в 78,3%, ПЖВЛС-2012 – в 76,2%. В ПЖВЛС-2018 полностью отсутствуют несоответствующие дозы ЛС, применяемых при СД.

Результаты сравнительного анализа содержательной части ПЖВЛС нашей страны, по лекарствам, применяемым при отмеченных НИЗ, с Модельным СОЛС ВОЗ показывают, что в рассматриваемый промежуток времени, по неизвестным причинам, были значительные расхождения в отборе ЛС в Перечень, в сравнении с рекомендуемым списком СОЛС ВОЗ, что можно оценить, как недостаток в этой работе. Только в 2018 году содержание ПЖВЛС было гармонизировано с содержанием Модельного СОЛС ВОЗ.

В четвертой главе «**Экспертиза утвержденных клинических руководств и протоколов в Кыргызской Республике с позиций доказательной медицины**» представлены результаты методологической оценки Кр, утвержденных МЗ КР за период 2009-2017 годы на соответствие методологии по разработке и адаптации Кр в КР, международным инструментам AGREE и AGREE II, оценки клинического содержания раздела по фармакотерапии НИЗ в сравнении с международными Кр, данные по детерминантам использования Кр и Кп на практике среди врачей и пациентов.

4.1. *Ретроспективная оценка утвержденных Кр на соответствие методологии их разработки и адаптации, анализ их использования в организациях здравоохранения Кыргызской Республики за период 2009-2017 годы.* За период с 2009-2017 гг. МЗ КР были утверждены 76 Кр, 159 Кп по различным заболеваниям (рис. 7).



Рис. 7. Количество Кр и Кп, утвержденных МЗ КР, по годам

При этом следует отметить, что только в 16% случаях были представлены Кр с соответствующими Кп. Из числа утвержденных Кп только 15,3% основывались на утвержденных Кр. Результаты анализа параметров оценки на соответствие методологии разработки и адаптации 48 Кр, основанных на ДМ, доступных на официальном сайте МЗ КР, представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Анализ соответствия Кр параметрам методологии разработки

Параметры оценки	% соответствия	Параметры оценки	% соответствия
Указаны сроки разработки	89,1	Описана стратегия поиска информации	67,3
Указаны сроки обновления	95,6	Описаны критерии включения/исключения найденной информации	26
Указаны этапы оказания медицинской помощи	100	Проведена оценка найденных Кр по таблице (качество, новизна, применимость, варианты действий)	13
Определена целевая группа пользователей руководства	8,7	Выделенные клинические рекомендации по вмешательствам	34,8
Состав МДРГ включает всех необходимых специалистов	34,7	Описан план внедрения Кр	17,4
Указаны внутренние и внешние рецензенты	91,3	Разработаны стандарты и/или индикаторы мониторинга внедрения КР	30,4
Выделен пункт по декларации конфликта интересов	67,4	Кр подкреплены соответствующими Кп	26
Указана организация, где проводилась апробация	28,2	Кр подкреплены ремайндерами для пациентов	28,2
Использовали уровни доказательности рекомендаций по SIGN – А, В, С, D	30,4	Кр подкреплены ремайндерами для специалистов	60,8

Уровни доказательности рекомендаций были указаны в 100% случаях, но при этом шкала градаций уровня доказательности была различной: в одних Кр и Кп была использована 3-х уровневая (А, В, С), в других 4-х и 5-ти уровневые (А, В, С, GCP; А, В, С, Е, F), а также - 3-5 уровневые (I, II, III, IV, V), что не соответствует утвержденной методологии, в которой была рекомендована четырехуровневая градация - А, В, С, D. Надо отметить, что уровни доказательности по А, В, С (+ I, II, III класс) указаны в 39,2% КР; А, В, С, GCP – в 7,7%; А, В, С, С+ - 3,8%, не указаны – в 18,9%. Утвержденная градация была использована только в 30,4% Кр. При этом предлагаемые рекомендации по вмешательствам, с указанием уровня доказательности со ссылкой на источник, выявлены только в 34,8% Кр.

К сожалению, во всех Кр (100%) отсутствуют данные по фармакоэкономической оценке предлагаемых вмешательств. Нашими исследованиями выявлено еще и следующее упущение – разработанные Кр и Кп по содержанию ничем не отличаются, хотя представляются как разные.

Среди утвержденных Кр методологии разработки в наибольшей степени соответствовали: на 88,9% Кр по диагностике, лечению и профилактике ВГС, ВГВ, ВГА и ВГЕ, на 77,8% - Кр по ЯБЖ, на 72,2% - Кр по кровотечениям из верхнего отдела ЖКТ. В наименьшей степени методологию соблюдали разработчики Кр по оказанию психологической помощи лицам, пострадавшим от гендерного насилия (16,7%), паллиативной помощи при туберкулезе (22,2%), детской онкологии (27,8%), кардиологии – в 55,6%.

Далее нами были изучены детерминанты использования Кр и Кп в ОЗ среди 243 врачей и 51 пациента методом анкетирования и интервьюирования с их добровольного информированного согласия. Установлено, что для 65% специалистов Кр доступны. При этом наиболее удобной формой доступа Кр для 83% респондентов являются бумажные носители. Следует отметить, что 60% респондентов проходили обучение по использованию Кр и Кп и в 45% случаях предпочитают проводить лечение на основе Кр и Кп, но при этом респонденты указали, что удается выполнить объем лечебно-диагностических услуг в соответствии с Кр и Кп только в 12% случаев. Причинами невыполнения рекомендаций из Кр и Кп руководителями ОЗ и врачами указывались: в 53% случаях наличие индивидуальных особенностей течения заболеваний, в 51% - отсутствие необходимого оборудования в ОЗ, в 47% - отсутствие ЛС, в 15% - не согласие с их содержанием, в 13% - несоответствующая дозировка и кратность применения ЛС. При сравнении ответов врачей выявлена умеренная обратная (отрицательная) корреляционная связь между следованием рекомендациям из Кр и Кп и стажем работы, т.е. чем больше стаж работы врачей, тем меньше они руководствуются Кр и Кп ($r < -0,63$; т.е. связь между переменными является статистически значимой, $p < 0,05$).

Для изучения осведомленности 51 пациента о Кр и Кп нами проведено анонимное анкетирование пациентов с их согласия, в котором участвовали 63% женщин и 37% мужчин, обратившиеся за МП в 57% случаях по причине обострения заболевания, 12% - для госпитализации, 10% - для получения справки/больничного листа, 16% - разные (сопровождать родственников), 4% - не ответили. При этом 76% пациентов были удовлетворены оказанной помощью, а 86% - компетентностью врача. Также установлено, что 86% респондентов никогда не слышали о существовании Кр и Кп, однако 41% отмечают улучшения в оказании медицинской помощи, 48% - улучшение качества МП, но 20% - отметили «сдаем анализы в частные лаборатории», 33% - сокращение времени приема или количества дней в стационаре, что «не дает им в полной мере получить нужное лечение или обследование». При этом за оказанные услуги 75% респондентов благодарили врачей по собственной инициативе. По вопросу лекарственной терапии 29% пациентов указали, что врачи имеют наглядные информационные материалы о новых методах, но в 87% случаях при госпитализации пациенты указали, что «ЛС покупаем на собственные деньги».

4.2. Критическая оценка методологического качества утвержденных клинических руководств по НИЗ при помощи международного инструмента AGREE и AGREE II в Кыргызской Республике за период 2009-2017 годы. Проведена оценка по инструменту AGREE Кр по НИЗ - 6 Кр по кардиологии, 1 Кр по БА, 1 сборник Кп по пульмонологии для первичного и вторичного уровня здравоохранения, 2 Кр по СД 2 типа (2010 г., 2017 г.), доступных на официальном сайте МЗ КР. Качество Кр по СД 2 типа (2017 г.) мы оценили с использованием инструмента AGREE II. Результаты оценки методологического качества 6 Кр по ССЗ согласно инструменту AGREE представлены на рисунке 9.

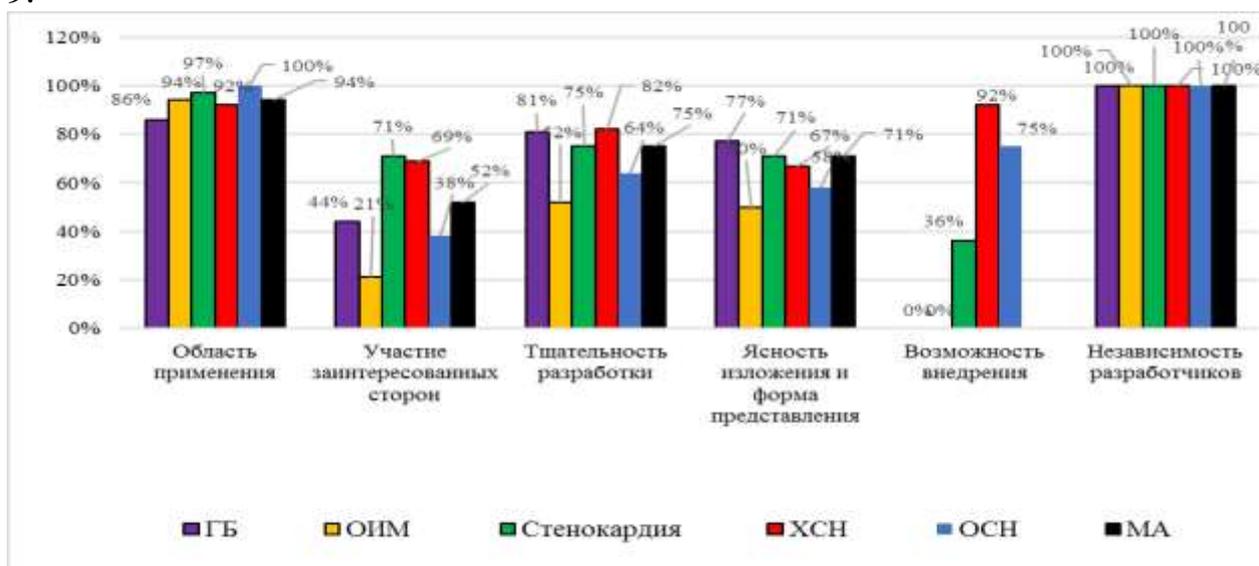


Рис. 9. Стандартизованные баллы оценки Кр по ССЗ

Данные по экспертизе Кп по пульмонологии для первичного и вторичного уровней здравоохранения» (2015) представлены на рисунке 10.

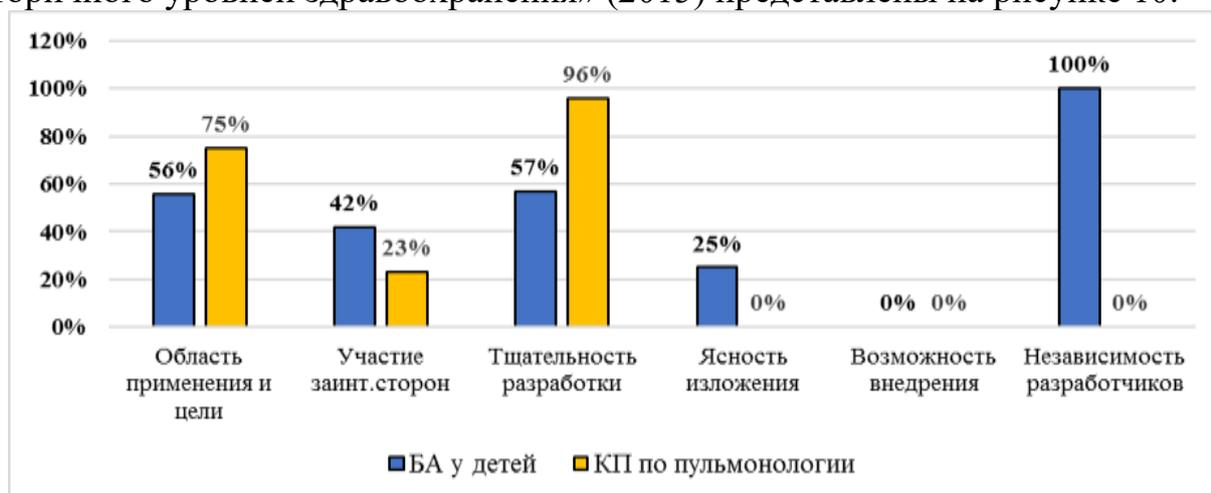


Рис. 10. Стандартизованные баллы оценки Кр и Кп по пульмонологии

Далее мы представляем результаты оценки Кр «Диагностика и лечение сахарного диабета 2 типа» для первичного уровня здравоохранения (2010 г.) по инструменту AGREE (рис. 11).

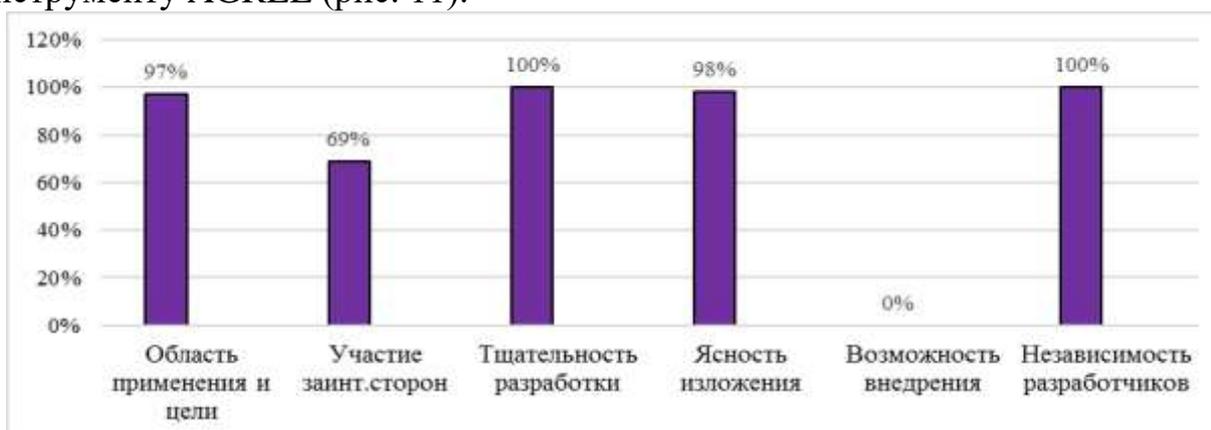


Рис. 11. Стандартизованные баллы оценки Кр по СД 2 типа (2010)

Оценку Кр по СД 2 типа за 2017 год проводили с помощью инструмента AGREE II, результаты данной оценки представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Результаты анализа Кр по СД 2 (2017 г.) согласно инструменту AGREE II

Раздел	Название раздела	Стандартизованный балл
1	Область применения и цель	54%
2	Участие заинтересованных сторон	38%
3	Тщательность разработки	27%
4	Ясность изложения	79%
5	Применимость	0%
6	Редакционная независимость	92%
Итоговая оценка КР		67%

Результаты критической оценки утвержденных Кр с использованием инструментов AGREE и AGREE II показали, что есть определенные проблемы, связанные с привлечением к разработке специалистов соответствующих профилей и специальностей. В Кр и Кп, в которых пациенты включены в МДРГ, отсутствует информация о том, как разработчики узнавали мнения и предпочтения пациентов, не указаны ссылки на источники, где были изучены предпочтения пациентов. Также следует указать, что при формировании рекомендаций разработчики не подкрепляют их соответствующими доказательствами, в отдельных Кр рекомендации не выделены, и теряются в тексте Кр, что затрудняет их поиск и восприятие. Иногда рекомендации были представлены неконкретно и двусмысленно (образно говоря «можно и то, и другое»). Данные факты свидетельствуют о том, что утвержденные Кр проходили в основном оценку по клиническому содержанию Кр, о чем свидетельствуют полученные рецензии от специалистов, но при этом не проводилась оценка качества их подготовки с использованием инструментов AGREE, а также на соблюдение методологии разработки и адаптации Кр, принятых у нас в стране.

Таким образом, анализ содержания доступных на сайте МЗ КР и изученных нами Кр и Кп показал, что не все из них соответствуют большинству критериев по инструментам AGREE и AGREE II.

4.3. Сравнительная оценка Кр и Кп, утвержденных МЗ КР по НИЗ и международных Кр, основанных на доказательной медицине. Для проведения сравнения мы провели поиск международных Кр в доступных бесплатных базах данных NICE, SIGN, WHO и др. тематических сайтах с глубиной поиска 2010-2017 годы.

В Кр по ГБ в разделе по фармакотерапии «Принципы лечения ГБ» рекомендуется использовать следующие группы ЛС: ТД/ТПД, БАБ, АК, иАПФ, БРА, ААБ. Мы проанализировали каждую группу из рекомендаций для сравнения их с рекомендациями из международных руководств. В наших Кр по ГБ даны рекомендации по применению ТД с указанием уровня доказательности, но не определены ЛП выбора, даны просто характеристики 3-х ЛС: гидрохлортиазида, хлорталидона, индапамида. Также указаны их НЛР и противопоказания. Сопоставление рекомендаций из международных Кр по применению ТД/ТПД указывает на то, что необходимо обновить наши рекомендации в плане мониторинга безопасности, препарата выбора (хлорталидон), добавить в показаниях к их назначению такие, как СН и толерантность к АК. В международных Кр указано, что рекомендуется применение хлорталидона в связи с длительным действием и снижением риска развития ССЗ и смертности от ГБ. Но, при этом следует отметить, что хлорталидон не входит в ПЖВЛС и отсутствует в ГРЛС ДЛО и МТ,

соответственно в страну не завозился. Препарат индапамид включен в ПЖВЛС-2018, но отсутствует в Модельном СОЛС ВОЗ, в ГРЛС ДЛО и МТ указаны 6 позиций по данному ЛП, но в форме фиксированной комбинации с иАПФ (периндоприл+индапамид). Гидрохлортиазид включен в ПЖВЛС-2018 и соответствует Модельному СОЛС ВОЗ, в реестре отражены только его фиксированные комбинации с иАПФ и БРА (27 позиций).

Далее в Кр представлена группа БАБ с механизмом действия, сравнительной эффективностью липофильных и гидрофильных БАБ, где отмечено отсутствие у гидрофильных БАБ (атенолол) способности предупреждать риск развития ССО и снижать смертность от ГБ, а также указаны показания к их применению с уровнем доказательности А (стенокардия, перенесенный ИМ, тахикардия, СН, СД), уровнем доказательности В (АГ у беременных), уровнем доказательности D (предоперационная АГ, гипертиреоз). Следует дополнить информацию по БАБ об особых указаниях при дозировке, отмене назначения, о применении в качестве монотерапии у пациентов младше 60 лет, а также при сочетании со стабильной стенокардией, систолической дисфункцией левого желудочка, рассматривать их назначение при неэффективности комбинированной терапии. Также БАБ для пациентов младше 60 лет, являются наименее клинически и экономически эффективными ЛП для профилактики серьезных ССО, не рекомендуются у пациентов с метаболическим синдромом, клапанным поражением сердца.

В соответствии с Кр по ГБ в ПЖВЛС-2018 из группы БАБ включены – бисопролол, метопролол, карведилол, атенолол с примечаниями по особым указаниям. В Реестре ДЛО и МТ присутствуют 39 позиций бисопролола, 2 позиции метопролола, 3 позиции карведилола, 5 позиций атенолола.

В разделе по АК в Кр по ГБ представлена информация по фармакологическим эффектам данной группы, приведено описание различных исследований по изучению их эффективности и безопасности, показания к их назначению, характеристики по дозам, кратности и НЛР. Это касается следующих препаратов: нифедипин-ретард, нифедипин ГИТС, амлодипин, фелодипин, исрадипин, никардипин, нисолдипин, верапамил-ретард, дилтиазем-ретард. Но отсутствует информация о том, какие из них могут быть препаратами выбора. Рекомендации в Кр, разработанные нашими специалистами по применению АК, принципиально не отличаются от рекомендаций из международных Кр. Однако, имеются отдельные позиции в них, которые, возможно, необходимо включить при обновлении нашего Кр. К примеру, указать возраст старше 55 лет, в противопоказаниях – СН со сниженной фракцией выброса ЛЖ, отеки, высокий риск СН. Из группы АК в ПЖВЛС-2018 включены – амлодипин, верапамил. В реестре ДЛО и МТ

зарегистрировано несколько позиций нифедипина, одна позиция нифедипина-ретард, 22 - амлодипина, 14 - фиксированные комбинации с иАПФ, 13 – с БРА, 4 – со статинами. При этом отмечаем, что другие ЛП из числа АК, указанные в Кр отсутствуют в реестре и на фармрынке нашей страны (фелодипин, исрадипин, никардипин, нисолдипин, верапамил, дилтиазем).

По группе иАПФ в наших Кр по ГБ описаны механизм действия, доказательства по эффективности и безопасности данной группы, показания к их назначению. Даны характеристики целому ряду препаратов из числа иАПФ – каптоприл, эналаприл, лизиноприл, цилазаприл, периндоприл, рамиприл, квиналаприл, фозиноприл. Рекомендации в Кр по ГБ незначительно отличаются от международных Кр, но следует рассмотреть возможность дополнения рекомендаций по иАПФ в плане возрастной категории начала терапии иАПФ, нежелательных комбинациях, повышении риска гиперкалиемии, возможности проведения мониторинга уровня калия при фармакотерапии, лечения пациентов с ХБП.

Следует отметить, что из перечисленных иАПФ в ПЖВЛС-2018 были включены каптоприл, эналаприл, лизиноприл. При этом в реестре ДЛО и МТ присутствуют: 2 позиции каптоприла, 19 – эналаприла, 4 - фиксированной комбинации эналаприл+гидрохлортиазид, 22 позиции – лизиноприла, 2 – лизиноприл+гидрохлортиазид, 6 - лизиноприл+амлодипин, 8 – периндоприл, 8 – периндоприл +амлодипин, 7 - периндоприл+индапамид, 10 – рамиприла, 2 – рамиприл+гидрохлортиазид, 2 – фозиноприл. Таким образом, видно, что группа иАПФ представлена на фармацевтическом рынке страны в достаточном количестве.

В Кр по ГБ группа БРА представлена механизмом действия, доказательствами по оценке их эффективности и безопасности с указанием клинических ситуаций, при которых БРА являются предпочтительными. Также как и по другим группам ЛП, они представлены показаниями к применению с указанием уровней доказательности, но без ссылок, подтверждающих эти данные. Среди препаратов БРА перечислены лозартан, ирбесартан, кандесартан, вальсартан, эпросартан. Из приведенных международных рекомендаций можно включить в наше Кр дополнительную информацию по применению БРА, хотя рекомендации в наших Кр не сильно отличаются от международных. ЛП из группы БРА входят в ПЖВЛС-2018 (кандесартан и лозартан), но в СОЛС ВОЗ их нет из-за стоимости, но их более широкое использование возможно при низкой цене. В реестре ДЛО и МТ зарегистрированы 3 позиции лозартана, 15 его комбинации – лозартан+амлодипин, 4 – лозартан+гидрохлортиазид, 3 – ирбесартана, 8 – ирбесартан+гидрохлортиазид, по 2 позиции кандесартана и вальсартана, а эпросартана нет.

Следующая группа средств в Кр по ГБ - ААБ также описаны в классическом порядке начиная с механизма действия, исследования по их эффективности и безопасности, характеристики ЛП данной группы (празозин, теразозин, доксазозин), показания к применению ограничены только ДГПЖ и атерогенными дислипидемиями. Рекомендации по применению ААБ в нашем Кр по ГБ не отличаются от международных рекомендаций, но в них не указано о применении ААБ при дислипидемиях. В ПЖВЛС-2018 препараты из данной группы не включены из-за высокой стоимости и ограниченных показаний к применению. В Реестре ДЛО и МТ присутствуют только 2 позиции доксазозина от одного производителя.

По плану наших исследований в сравнительном аспекте изучались также рекомендации по комбинированной терапии ГБ, которые предлагаются при неэффективности монотерапии. В международных Кр рекомендуются следующие рациональные комбинации: ТД+БАБ, ТД/ТПД+иАПФ, дигидропиридиновый АК+БАБ, АК+иАПФ, БАБ+ААБ. Анализ комбинаций, рекомендованных в нашем Кр показал, что в международных рекомендациях мы не нашли комбинацию БАБ+ААБ. В нашем Кр по ГБ рекомендованы такие комбинации, но при этом не указано при каких коморбидных состояниях с ГБ они предпочтительны.

При формировании рекомендаций по АГС следует конкретно указать ЛП выбора, т.к. в Кп присутствуют ЛС категории «*me too*». Исходя из этого, необходимо обновить рекомендации по АГТ ГБ, показаниям и особым указаниям по их применению, мониторингу лечения.

Для оценки рекомендаций по СД 2 типа (2017) нами проводился поиск международных Кр, по ссылкам, указанным в наших Кр по СД. К сожалению, из 12 перечисленных источников в нашем Кр только в 2-х найдены Кр, и при дополнительном поиске нами найдены еще 2 Кр. Во всех Кр метформин (МФ) является ЛП выбора при стартовой терапии СД 2 типа. Как было выявлено, в нашем Кр по СД 2 типа, перечислены все группы сахароснижающих ЛС, их фармакологические характеристики, но не приведены уровни доказательности по их применению. Имеются только 4 рекомендации по фармакотерапии с указанием уровней доказательности. В отличие от наших рекомендаций в SIGN даны рекомендации, кроме метформина, по применению других групп пероральных сахароснижающих ЛС - ПСМ, иДПП-4, а-ГПП-4, иНГЛТ-2, ТД, а также по применению препаратов инсулина. В рекомендациях NICE указана только одна рекомендация по применению МФ при диагностике СД 2 у детей и молодых лиц. Остальные все рекомендации посвящены лечению СД 1 типа и осложнений, образовательным мероприятиям. Кр ВОЗ в основном отражает вопросы фармакотерапии 2-й и 3-й линии по использованию ПСМ пациентами, которые не достигают гликемического контроля с МФ или при

противопоказаниях к нему, интенсификации терапии инсулином или иДПП-4, иНГЛТ-2, ТД, предпочтении человеческого инсулина, назначении аналогов инсулина при тяжелых гипогликемиях от человеческого инсулина. В канадских Кр указаны рекомендации по ведению пациентов с декомпенсацией, сопутствующими ССЗ.

Из всех перечисленных ЛС в Кр по СД 2 типа (2017) и международных Кр в ПЖВЛС-2018 включены инсулин, МФ, гликлазид, глибенкламид, глимепирид, глюкагон, которые полностью соответствуют критериям ВОЗ. Следует отметить, что эти же ЛС имеются в реестре ДЛО и МТ.

Для оценки фармакотерапии при ХОБЛ мы использовали утвержденный сборник Кп по пульмонологии (2015 г.). В данный сборник включен большой список заболеваний, в том числе ХОБЛ. К сожалению, отдельного Кр по ХОБЛ не разработано. В Кп в представленных рекомендациях по фармакотерапии не указаны уровни доказательности, но есть их указание в рекомендациях по нефармакологическим вмешательствам, все рекомендации Кп были основаны на GOLD руководствах 2011 и 2014 гг. При лечении рекомендуется использовать ингаляционные ЛС в виде дозированных аэрозолей, при этом отдавать предпочтение бета₂-агонистам и М-холинолитикам пролонгированного действия, в качестве альтернативы предлагается теofilлин, для повышения эффективности лечения рекомендуется применять его в комбинации с бронходилататорами. Рекомендуемые препараты приведены в Кп с указанием разовых доз и длительности действия. Согласно рекомендациям, из бронходилататоров длительного действия представлены: формотерол, индакатерол, тиотропия бромид. При этом следует отметить, что не рекомендуется использовать муколитические средства и протеолитические ферменты. Тактика фармакотерапии ХОБЛ представлена для групп пациентов в зависимости от выраженности клинической картины, величине постбронхиального значения ОФВ₁ и частоте обострения в год. В зависимости от группы лечения рекомендуются фармакотерапия 1-й, 2-й линии и альтернативное лечение. При этом в Кп не описано, по каким критериям пациентов разделить на эти группы. Рекомендации по фармакотерапии в Кп по ХОБЛ и GOLD 2017 и 2018 схожи, отличие только в том, что в GOLD указаны уровни доказательности по применению ЛП.

В пятой главе **«Оценка рационального использования лекарственных средств в организациях здравоохранения Кыргызской Республики»** представлены результаты фармакоэпидемиологического анализа использования ЛС в ОЗ по различным аспектам.

5.1. Фармакоэпидемиологический анализ использования лекарственных средств в ОЗ КР. Нами проведен ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ листов назначений 1378 историй болезни (ИБ)

пациентов, получавших стационарное лечение в терапевтических отделениях ОЗ г. Бишкек за период 2014-2016 гг., представленных в 52% мужчинами, 48% женщинами и в 71,6% случаях - лицами пожилого и старческого возраста. В анализируемых историях были обозначены по основному диагнозу всего 17 нозологий. При этом преобладающим диагнозом с долей в 31% был СД, затем ДЦЭ – 22% и убывающем порядке были выделены: диабетическая полинейропатия (21%), диабетическая ангиопатия (16%), цервикокраниалгия (14%), ГБ (9%), КБС (7%), люмбагия (7%) и т.д. Среди сопутствующих диагнозов преобладает ГБ (51%), ожирение (24%), гиперхолестеринемия (23%), атеросклероз сосудов (22%), ДЦЭ (19%), ХСН (18%).

Среднее количество койко-дней у 43% пациентов составляло 6-10 дней и у 33% - 11-15 дней. В перечне прописанных ЛС представлены всего 30 наименований ЛП из разных фармакологических групп, при этом ЛП указаны под МНН только в 30% случаев, в 70% - под разными торговыми названиями, что не соответствует принципам РИЛС ВОЗ. С целью оценки проведенной фармакотерапии нами проводился фармакоэпидемиологический анализ при НИЗ.

При фармакотерапии 425 пациентов с основным диагнозом СД было сделано 2218 назначений из 22 ЛП разных фармакологических групп, которые были указаны под МНН в 36,4% случаях и в 63,6% - под разными торговыми наименованиями. Фармакотерапия СД в терапевтическом отделении проводилась в 71% случаях препаратами метформина, что соответствует рекомендациям по лечению в Кр по СД 2, также были назначены в 47% случаях аналоги инсулина (Протофан – инсулин аспарт), в 14% - Хумалог Микс, в 33% человеческий инсулин короткого действия (Актрапид), в 10% - глибенкламид, что указывает на интенсификацию терапии СД 2 типа. В 70,12% случаях пациентам назначался аторвастатин, в 57,41% - АСК под разными торговыми наименованиями. В качестве АГС назначались под торговыми наименованиями и АПФ (препараты лизиноприла) 48% пациентам, БАБ (препараты бисопролола) – 42,8%, АК (препараты амлодипина) – 14%. Также следует отметить, что в 89,18% случаях назначались ЛС с недоказанной эффективностью.

При анализе фармакотерапии ГБ по данным 124 КЧЛ ОИЛС пациентам были сделаны 1011 назначений из 27 ЛП разных фармакологических групп, при этом одновременно 1 пациенту назначались 8,2 ЛС, что указывает на полипрагмазию при фармакотерапии ГБ на фоне полиморбидности (3-5 сопутствующих диагнозов). В 37% ЛП назначались под генерическим наименованием и в 63% - под торговыми наименованиями. Средний возраст пациентов составил 73,2 года, при этом каждый пациент в день получал 8,2 препарата. Анализ по назначенным ЛС показывает, что 79% пациентам назначалась антиагрегантная терапия АСК и 65,3% - гиполипидемическая

терапия аторвастатином. В качестве АГС использовали следующие группы: иАПФ – препараты лизиноприла (34%), БАБ – препараты бисопролола (43%), БРА – препараты кандесартана и валсартана (47,1%), АК – препараты амлодипина (73,6%), ААБ – препараты доксazosина (8%). Также следует отметить назначение ЛС с недоказанной эффективностью в 41,4% случаях, что указывает на их нерациональное использование.

Также нашим аналитическим исследованием были охвачены 27 пациентов с основным диагнозом ХОБЛ, которым были сделаны 285 назначений из 26 наименований ЛП. При этом анализ данных по индикаторам назначения показывает, что под генерическими наименованиями (МНН) выписаны ЛС в 37,5% случаях и торговыми названиями – в 62,5%. Средний возраст пациентов с ХОБЛ составлял $71,3 \pm 2,54$ года, 1 пациент за 1 день в среднем получал $10,5 \pm 1,6$ ЛС, что является полипрагмазией при фармакотерапии ХОБЛ и подтверждает нерациональное использование ЛС. Согласно рекомендациям Кп, пациентам была назначена в 30% случаях бронхолитическая терапия в виде М-холиноблокаторов (ипратропия бромид), в 22% - бета₂-адреномиметиков (сальбутамол), в 11% - бронхолитик в виде фиксированной комбинации (сальметерол+флутиказон). Из группы антибактериальных средств назначались цефалоспорины IV поколения (цефкином), III поколения (цефтриаксон), фторхинолоны (левофлоксацин), макролиды (азитромицин, мидекамицин). В качестве сопутствующей АГТ в 48% случаев был рациональный выбор ЛП – бисопролол, т.к. он является бета-адреноблокатором и показан при АГ на фоне бронхообструктивного синдрома.

В плане изучения рациональности применения ЛС нами был проведен анализ путей введения назначенных ЛП при всех заболеваниях в терапевтических отделениях ОЗ, который показал, что в 53% случаях ЛС назначались парентеральным путем. Также было определено количество ЛС, назначенных 1 пациенту за 1 день лечения в стационаре (рис. 12).

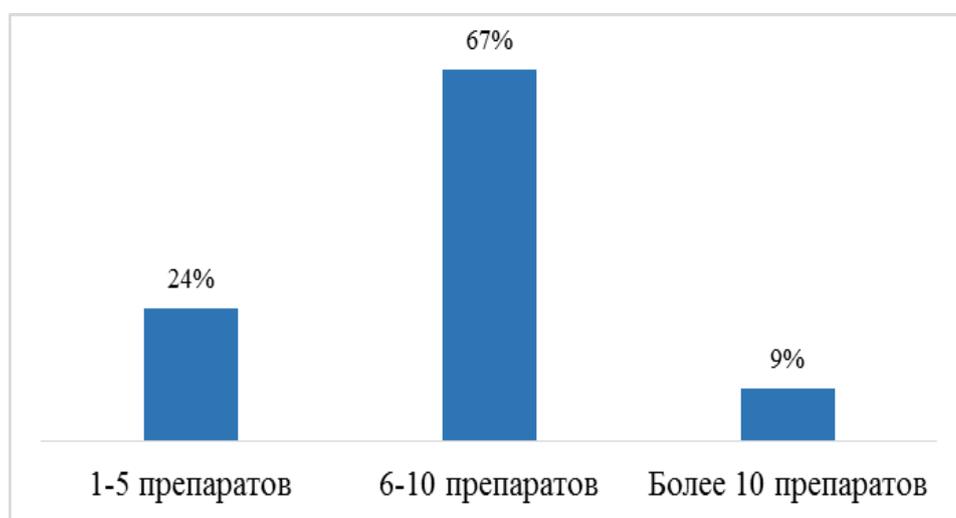


Рис. 12. Количество прописанных ЛС 1 пациенту/день

Из рисунка 12 видно, что 1 пациенту в день назначались в 67% случаях 6-10 ЛС. Среднее количество назначенных ЛС составило 8,3 на одного пациента. Это указывает на наличие полипрагмазии, т.е. одновременного назначения нескольких ЛС без учета их взаимодействий и особых указаний.

5.2. *Оценка рационального использования лекарственных средств по STOPP/START-критериям у пожилых пациентов в ОЗ КР.* Применение STOPP/START критериев позволило нам выявить определенные проблемы с назначением отдельных ЛС у пожилых, т.е. у пациентов старше 60 лет. Оценку назначенного лечения проводили по данным 987 КЧЛ ОИЛС, все ЛС сопоставляли с таблицей-матрицей по STOPP/START критериям, а затем отдельно в зависимости от профиля заболеваний.

Нами проанализированы 576 КЧЛ ОИЛС по НИЗ и 411 по ДЦЭ, относящиеся к фармакотерапии пожилого возраста. При аудите 5996 лекарственных назначений в терапевтическом отделении по 987 КЧЛ ОИЛС нами выделены 62 ЛС под разными наименованиями, не рекомендованные к применению у лиц пожилого возраста (STOPP-критерии) и 19 ЛС, приносящие пользу лицам пожилого возраста (START-критерии).

Из структуры назначений по фармакотерапии СД мы выделили ЛС для сравнения со STOPP/START-критериями по эндокринной системе: 8 ЛС, которые следует избегать при назначении пожилым пациентам (STOPP-критерии) и 4 ЛС, рекомендуемые для данной категории пациентов. Согласно STOPP-критериям в 10% назначался глибенкламид, применение которого повышает риск гипогликемии (качество доказательств высокое); в 35% случаях - бисомор[®], в 8% - бисопролол, которые повышают риск маскировки гипогликемических состояний; в 36% - диалипон[®], в 10% - тиогама[®], в 17% - мидокалм[®], в 26% - альфа-липоевая кислота, которые относятся к ЛП с недоказанной эффективностью; в 8% случаях – диклофенак на фоне антиагрегантной терапии без прикрытия ИПП.

Согласно START-критериям пациентам были назначены 4 ЛП: в 48% случаях иАПФ и БРА, но при этом отсутствуют данные по наличию протеинурии, определению уровня калия; в 51% - аторвастатин, в 8% - амвастан[®], назначение которых считается необязательным, т.к. риск НЛР от их применения выше, чем польза; препараты АСК: в 46% - ацекардол[®], в 11% - тромбоасс[®], что соответствует START-критериям.

По структуре назначений при ГБ у 124 пожилых пациентов зафиксировано 27 ЛС под разными наименованиями. 18 ЛС соответствовали STOPP-критериям и 6 ЛС – START-критериям. Согласно STOPP-критериям, петлевые диуретики должны назначаться при ХСН. По нашим данным в 31% случаев был назначен фуросемид, в 18% - торасемид, т.е. петлевые диуретики были назначены 49% пациентов, при этом ХСН, как коморбидное состояние,

был отмечен только у 18%; при назначении иАПФ и БРА в 100% ИБ отсутствуют данные по определению уровня калия, т.к. повышен риск гиперкалиемии у пожилых пациентов; в 14,5% случаях на фоне фармакотерапии иАПФ и БРА назначен спиронолактон, при данной комбинации повышается риск гиперкалиемии; в 58% случаях назначены АК, при этом в 100% случаях в ИБ отсутствует информация о наличии запоров и падениях за последние 3 месяца. У пожилых пациентов следует избегать назначения бензодиазепинов, т.к. они вызывают дезориентацию, нарушение равновесия, повышают риск падений, но в 23% случаях назначался ривотрил[®], в 19% - клоназепам, при этом в 100% ИБ отсутствует информация по истории падений за последние 3 месяца. Назначались ЛП без доказанной эффективности, что является STOPP-критерием для назначений: милдронат[®] (87%), тровит-В[®] (67%), пирацетам (32%), актовегин[®] (29%), цитиколин (29%), ницерголин (27%), невролон[®] (19%). Также на фоне антигипертензивной терапии назначался диклофенак (19%), варфарин (3%) на фоне антиагрегантной терапии (79%) без прикрытия ИПП. Следует отметить, что при назначении иАПФ (34%) и БРА (53%), необходимо избегать совместного назначения с НПВС (19%), т.к. имеется риск снижения функции почек и эффективности фармакотерапии, при совместном назначении с БАБ (48%) повышается риск ulcerогенного эффекта.

Из 22 пациентов с сопутствующим диагнозом ХСН, 18 из них назначался дигоксин в дозе $127,5 \pm 3,95$ мг 1 раз в сутки, что регламентировано Кр по ХСН. Однако, в 100% ИБ отсутствуют данные по контролю уровня калия плазмы, у 4% из них указаны данные по уровню креатинина, но без расчетов СКФ в 100% случаев, т.к. у пожилых пациентов с ХСН при дозе выше 125 мг/сут необходимо контролировать почечную функцию для уменьшения риска токсического действия ЛП. Также данной категории пациентов были назначены бензодиазепины, что является STOPP-критерием для них, в связи с тем, что у клоназепама, диазепама увеличивается период полувыведения, связанный с физиологическим снижением функции почек и печени. В данном случае рекомендуется отдавать предпочтение ЛП, не имеющим активных метаболитов и обладающих коротким действием (оксазепам, лоразепам, алпразолам).

Согласно START-критериям у пожилых АГТ рекомендована при систолическом АД выше 160 мм.рт.ст., назначены 6 ЛС под разными наименованиями: в 40% случаев - аторвастатин, в 26% - аторис[®], хотя только в 22% случаев указано на атеросклероз сосудов, в 23% - гиперхолестеринемия, согласно START-критериям статины назначаются при поражении коронарных, мозговых и периферических артерий в анамнезе при ожидаемой продолжительности жизни более 5 лет. Антиагрегантная терапия в 79% случаях проводилась ЛП тромбо-асс[®], при этом сопутствующий диагноз КБС указан

только в 22% случаев. В 13% случаев был назначен варфарин, но в ИБ нет данных по наличию фибрилляции предсердий. Также рекомендуется назначать и АПФ при сопутствующей ХСН, в нашем случае он был назначен только в 14% случаев, БАБ – при сопутствующей стабильной стенокардии, в ИБ данная группа назначалась в 48% случаев, а стенокардия в ИБ указана только в 6% случаев.

Изучение структуры назначений при ХОБЛ показало, что из STOPP-критериев пациентам назначались 11 ЛП: в 93% случаев эуфиллин, в 63% - системно дексаметазон, в 15% - преднизолон, в 15% - тавегил® (клемастин), в 30% - клоназепам, в 41% - ривотрил, ЛП с недоказанной эффективностью – амброксол (93%), винпоцетин (63%), мельдоний (63%), пирацетам (56%), глутатион (30%). Причины, по которым рекомендовано избегать назначения данных ЛП, связаны с тем, что ГКС должны назначаться ингаляционно, т.к. длительное назначение системных ГКС приводит к различным НЛР; группа метилксантинов (теофиллин, аминофиллин) приводит к гиперкалиемии и другим НЛР, связанным с низким терапевтическим индексом; антигистаминные ЛП I поколения противопоказаны для фармакотерапии при заболеваниях с поражением нижних отделов дыхательных путей, приводят к преходящей сонливости, ухудшению сенсорики, риску падений, сухости во рту, запорам и другим антихолинергическим эффектам; бензодиазепины повышают риск обострений дыхательной недостаточности, ухудшения когнитивных функций, делирия, риска падений, депрессии, гипогликемии.

Рекомендованными по START-критериям ЛС для регулярной бронхолитической терапии являются ингаляционные бета₂-адреномиметики, которые назначались в 22% случаев в виде сальбутамола; М-холиноблокаторы – в 44% случаев в виде ипратропия бромида; в 11% случаев были назначены в комбинированной форме (сальметерол+флутиказон). В целом у 77% пожилых пациентов с ХОБЛ проводилась фармакотерапия 3 ЛП, соответствующими START-критериям.

В рамках исследования нами проведен анализ структуры назначений ЛС по профилю ДЦЭ (в 411 случае), который занимает по частоте постановки диагноза 3- место при госпитализациях, несмотря на то, что в МКБ-10 данный диагноз отсутствует. В ИБ указано 4821 назначений из 31 ЛС под разными наименованиями из разных фармакологических групп. В результате пациент за 1 день получал $11,73 \pm 2,14$ ЛС. При аудите назначений выявлено 25 ЛС, которые соответствуют STOPP-критериям по всем системам и 6 ЛС – START-критериям. Из структуры назначений ЛС следует, что были назначены ЛС без доказательной базы: в 63,3% случаев кавинтон®, в 61% - милдронат®, в 54,2% - тровит В®, в 38% - дифосфоцин, в 46,2% - мильгамма®, в 43% - пентоксифиллин, в 44% - пирацетам, в 41,4% демотон-В®, в 51,3% - цитиколин,

48% - мидокалм[®], в 40% - витамин В₆, в 47,2% - невролон, в 39% - мексидол, 43% - актовегин[®], которые являются потенциально нерекомендованными ЛС для пожилого и старческого возраста. В 35% случаев пациентам с ГБ назначен диклофенак, что также является STOPP-критерием, т.к. на фоне НПВС у пациентов с ГБ имеется риск усиления АГ, обострения ХСН, ухудшения почечной функции; при этом 29,2% пациентов на фоне антиагрегантной терапии получали диклофенак без прикрытия ИПП. В 79,3% случаев пациентам назначали бензодиазепины (диазепам - 18%, клоназепам - 22,3%, ривотрил - 39%), которые относятся к нерекомендованным ЛС для лиц пожилого и старческого возраста в связи с риском развития НПР, описанных выше. В 20% случаев назначен карбамазепин, который вызывает синдром неадекватной секреции АДГ или гипонатриемию у пожилых пациентов, при назначении необходимо проводить мониторинг уровня натрия в плазме, при этом в 100% ИБ отсутствуют данные по оценке уровня натрия, а 9,6% пациентов принимали данный ЛП в течение последних 3-х месяцев. 65% пациентов назначалась гиполипидемическая терапия статинами, при этом гиперхолестеринемия в ИБ указана только у 23%. В данном случае назначение статинов лицам пожилого и старческого возраста оправдано только при наличии гиперхолестеринемии, СД с несколькими большими факторами риска ССЗ, поражении коронарных, мозговых и периферических артерий, их назначение потенциально нерекомендовано в связи с риском развития миалгий и рабдомиолиза. 45% пациентам назначались АК, но в 100% ИБ отсутствует информация по анамнезу запоров, падений и отеков; 74% - получали БАБ, где также не указано информации о падениях, не проводилась оценка наличия депрессии, а в 5% случаев назначался при сопутствующем СД, что может маскировать гипогликемические состояния. В 40,4% случаев указан эналаприл, в 18,5% - валсартан, в 17% - айра-сановель[®], но отсутствуют данные по мониторингу уровня калия в плазме (100%). Без сопутствующей СН в 22% случаев назначен фуросемид, что ведет к потенциально опасным НЛР (недержание мочи, гипокалиемия, падения, переломы, запоры).

К ЛС, назначенным по START-критериям при ДЦЭ, относятся препараты АСК (тромбо-асс[®]) в 63,2% случаев; иАПФ (эналаприл) – в 18% при сопутствующей ХСН, в 5% - СД, в 6% - стабильной стенокардией.

По результатам полученных нами данных, указывающих на полиморбидность у пациентов пожилого возраста и назначения ЛС, соответствующих STOPP-критериям, установлена сильная прямая корреляционная связь между количеством диагнозов (полиморбидность) и количеством назначенных ЛС, т.е. чем больше диагнозов у пациентов, тем больше они получают ЛС ($r > 0,97$; т.е. связь между переменными является статистически значимой, $p < 0,001$).

5.3. *Фармакоэпидемиологический анализ факторов, влияющих на использование лекарственных средств в ОЗ.* В результате анкетирования 200 врачей было установлено, что основным источником информации о ЛС для них являются: в 63% случаев семинары, проводимые фармкомпаниями, в 61% - листки-вкладыши ЛС, в 58% - буклеты фармкомпаний, в 50% - интернет сайты, в 32% - коллеги, в 9% - реклама на ТВ, в 6% - Кп, в 5% - семинары, конференции, тренинги. При этом чаще всего в своей практике используют информацию о ЛС из листовок-вкладышей (25%), семинаров фармкомпаний (25%), интернет сайтов (16%), буклетов фармкомпаний (13%), формуляром же пользуются только 2% респондентов из-за отсутствия его на руках. Предпочитают данные источники информации в связи с тем, что они более достоверные (71%), фармкомпании предоставляют информационные материалы (61%), организуют полезные семинары (51%), лучше понимают информацию из этого источника (34%), только имеется данный источник (8%), доступен на работе (2%). Однако, достоверными источниками информации о ЛС респонденты считают в 53,8% случаев Формуляр и справочники о ЛС, в 34% - листки-вкладыши, и только в 10,2% - семинары, организованные фармкомпаниями. На вопрос о причинах использования информации от фармкомпаний 79% респондентов ответили, что получают информацию о неизвестных ранее ЛС, 17% - возможность дополнительного заработка. При этом 52% врачей считают, что фармкомпании должны стимулировать их назначения в виде денежных выплат (57%), подарков (16%), оплачивать участие на научных конференциях (46%), оплачивать обучение по повышению квалификации (45%), предоставлять бесплатные образцы ЛС (14%), финансировать публикацию статей и др. изданий (12%). Также 57% респондентов указали, что пациент настаивает на выписывании конкретного ЛС по причине того, что он ранее принимал данный препарат (57%), ЛП эффективен исходя из рекламы (42%), рекомендовал другой врач (23%), не доверяет дешевым препаратам (14%).

Анкетирование 95 пациентов включало 42,1% женщин и 57,9% мужчин разного возраста, обратившихся за медицинской помощью в ОЗ или находившихся на стационарном лечении в момент проведения исследования. Следует указать, что 26,3% пациентов занимаются самолечением при ухудшении состояния, 55,8% - обращаются к врачу, 4,2% - госпитализируются. Для пациентов основным источником информации о ЛС являются в 76% случаев врачи, в 17% - знакомые, соседи, в 16% - фармацевт в аптеке, в 15% - листки-вкладыши, в 13% - интернет, в 9% - реклама на ТВ, в 1% - родные. При этом 49,5% пациентов отмечали, что *«врач ничего не рассказывал о ЛС, а просто назначил»*, 12,6% - *«врач назначил дешевое ЛС, сказав, что нет разницы от дорогого»*, 15,8% - *«врач назначил дорогое ЛС и сказал, что оно*

лучше дешевых», 10,5% - «врач рекомендовал самому решить, какое ЛС принимать». Однако, 34,7% пациентов предпочитают лечиться более дорогими ЛС, в 76,8% случаев следуют рекомендациям врача, в 9,5% - принимают ЛС, который рекомендовали в аптеке, в 8,4% - предпочитают ЛС, которые раньше использовали их родственники. В 58% случаев врач рекомендовал конкретную аптеку для покупки ЛС, а в аптеке в 66,3% - предлагали замену ЛС, и при этом в 34,7% случаев на более дорогое, в 65,3% - на более дешевое. Пациентам при покупке ЛС важны такие характеристики как качество и эффективность (91%), низкая цена (33%), качество, эффективность, цена, упаковка, реклама (47,4%).

Результаты исследования подтверждают ограниченность доступа врачей к качественным источникам информации о ЛС, что объясняет недостатки в информировании пациентов с их стороны, что способствует неэтичному маркетингу ЛС. Установлена сильная прямая корреляционная связь между источниками информации о ЛС и стажем работы врачей, т.е. чем больше опыт работы, тем больше они используют информацию от медицинских представителей и мероприятий, проводимых фармкомпаниями ($r > 0,87$; т.е. связь между переменными является статистически значимой, $p < 0,001$).

6 глава «Оценка физической и экономической доступности лекарственных средств при фармакотерапии неинфекционных заболеваний (ГБ, ХОБЛ, СД) в Кыргызской Республике». Оценка физической доступности 16 ключевых ЛС, включенных в ПЖВЛС-2018 показала, что они доступны в г. Бишкек в 50% случаев, Чуйской области – 38%, Ошской области – 44%, Иссык-Кульской области – 38%. Полученные данные свидетельствуют о наличии проблем физической доступности отдельных ключевых ЛС (гидрохлортиазид, метилдопа, гидралазин, натрия нитропруссид, ипратропия бромид, беклометазон, будесонид, гликлазид, инсулин). Данные по изучению физической доступности ключевых ЛС для фармакотерапии НИЗ показали, что имеются проблемы с доступом к жизненно-важным ЛС. Эти результаты можно объяснить тем, что на отдельные ЛС в регионах нет спроса, данные ЛС отсутствуют на фармрынке страны или имеют высокую цену. Расчет месячной стоимости курса лечения имеющимися ключевыми ЛС показал, что метформин является экономически недоступным для населения (12-28% к СМЗП).

Для более точной оценки рассчитывали коэффициент экономической доступности ЛС, применяемых при фармакотерапии НИЗ согласно Кр и Кп.

6.1. Доступность фармакотерапии ГБ по КП. Среди ЛП, указанных в Кр по ГБ, многие АГС в группах относятся к категории ЛС «*me too*», все данные ЛС оценивались с позиции их экономической доступности. Оказалось, что месячный курс лечения БАБ – карведилолом является более затратным по сравнению с ателололом (в 19,2 раза), бисопрололом (в 4,3 раза). Оценка

коэффициента экономической доступности также указывает, что для получения месячного курса лечения карведилолом пациент будет затрачивать при МДЗП 30,87-43,26 дней, при СДЗП – 2,5-3,5 дня, т.е. лечение карведилолом для пациента является экономически недоступным, т.к. на месячный курс лечения им пациенты затрачивают больше однодневной зарплаты. Из группы АК наиболее затратным считается лечение норваском[®] по сравнению с другими генерическими препаратами амлодипина, а коэффициент экономической доступности показал, что все ЛП из группы АК при МДЗП являются экономически недоступными, а при СДЗП – норваск остается экономически недоступным. Среднемесячная стоимость лечения иАПФ варьирует от 84 до 739,2 сомов, БРА – от 518 до 900 сомов. Полученные данные по коэффициенту экономической доступности иАПФ указывают на то, что фармакотерапия экономически доступна только для иАПФ при СДЗП (0,1-0,73 дня). Лечение же БРА при СДЗП экономически доступно только для валз[®] и нортивана[®] (по 1 дню), но при МДЗП лечение иАПФ и БРА остаются экономически недоступными (от 6,5 до 22,5 дней). Фармакотерапия же ААБ как при СДЗП, так и при МДЗП остаются экономически недоступными (2,3 и 28,5 дней соответственно).

Таким образом, основные АГС являются физически доступными, но цены на АГС представлены в широком диапазоне, при этом имеется умеренная прямая (положительная) корреляционная связь между ценами и отдаленностью от центра «чем дальше от центра, тем цена выше» от 1,1 до 2,5 раза ($r > 0,56$; т.е. связь между переменными является статистически значимой, $p < 0,05$). Оценка коэффициента экономической доступности показывает, что фармакотерапия АГС экономически недоступна при МДЗП. Но при СДЗП фармакотерапия ЛП атиенолола, бисопролола, генерическими препаратами амлодипина, эналаприла, лизиноприла, отдельными препаратами валсартана являются экономически доступными, т.к. на месячный курс лечения пациент затратит меньше однодневной зарплаты. Следует отметить, что в Допакет ОМС включены 78 позиций АГС с различными вариациями доз и суммой возмещения по генерическим ЛП амлодипина, эналаприла, индапамида и лизиноприла, что позволяет получить их бесплатно, соответственно пациент имеет право выбора подходящего ЛС с учетом своих предпочтений и приверженности к фармакотерапии.

6.2. Доступность фармакотерапии ХОБЛ по Кп. При оценке физической доступности обнаружена проблема доступности иГКС в регионах, они имеются в продаже только в г. Бишкек. В регионах физически доступны бронхолитики из группы бета₂-адреномиметиков – салбутамол и асталин[®] с разницей в цене по сравнению с г. Бишкек в 1,3 раза по салбутамолу и в 1,4 раза по асталину[®]. Из иГКС в г. Бишкек доступны только беклометазон Б и

беклазон[®], группа М-холиноблокаторов на рынке отсутствует. Цена сальбутамола российского производства ниже по сравнению с асталином[®] в 2,3 раза, аэроброксомом[®] - в 2,4 раза, сальбутамолом Б[®] - в 2 раза.

Расчеты коэффициента экономической доступности показали, что все препараты сальбутамола при СДЗП являются экономически доступными (от 0,3 до 0,8 дней), а при МДЗП остаются экономически недоступными (от 4,2 до 10,2 дней). Месячный курс лечения бекламетазоном для пациентов с МДЗП является экономически недоступным, т.к. для фармакотерапии иГКС с беклазоном ЭКО[®] (100 мкг/доза) в течение 30 дней пациенту необходимо работать 15 дней, беклазоном ЭКО[®] (250 мкг/доза) - 8,3 дня, с бекламетазоном Б (50 мкг/доза) – 16,2 дня. Экономически доступным является фармакотерапия беклазоном ЭКО[®] (250 мкг/доза) при СДЗП, т.к. стоимость месячного курса меньше однодневной зарплаты (0,7 дня). В случае возмещения по Допакету ОМС в зависимости от группы региона пациент оплачивает разницу между розничной стоимостью ЛС и суммой возмещения при 1-й группе от 50 до 1972 сомов, 2-й группы – от 40 сом до 1860 сомов. Учитывая сумму, оплачиваемую из «кармана» пациента после возмещения ОМС, месячный курс первой линии фармакотерапии у пациентов с ХОБЛ при МДЗП остается экономически недоступным даже после возмещения (от 1,2 до 49,3 дней), по отношению к СДЗП фармакотерапия экономически доступна только для бронхолитиков (от 0,1 до 0,4 дней), а для иГКС фиксированных комбинаций также остается экономически недоступной (от 1,7 до 4 дней).

6.3. Доступность фармакотерапии СД по Кр и оценка рациональности централизованных закупок инсулина. Анализ данных по стоимости сахароснижающих ЛС в регионах также показал варьирование цен на ЛС, реализуемых через аптечную сеть. Наиболее дешевые ЛП также имелись в г. Бишкек. Разброс минимальных и максимальных цен варьирует в зависимости от торгового названия ЛП и производителя. Согласно международным Кр препаратом выбора является метформин, коэффициент экономической доступности месячного курса которого составил при МДЗП от 8,1 до 30 дней, при СДЗП – от 1,2 до 2,4 дней. Это указывает, что лечение метформином стоит больше однодневной заработной платы, т.е. является экономически недоступным. В связи с этим возникает необходимость включения препаратов метформина в Программы льготного лекарственного обеспечения и разработки нормативных документов по ценорегулированию ЛС.

Анализ данных по централизованным закупкам инсулина показал, что количество и стоимость покупаемых аналогов инсулина в 2014 и 2015 годы не изменялись, а к 2016 году было выявлено снижение закупок хумалога[®], новорапида[®] в 1,3 раза, и увеличение закупок левемира[®] в 4,7 раза (табл. 3.).

Таблица 3 - Количество закупленных аналогов инсулина (в МЕ) с оценкой потребности, 2014-2016 гг.

Название инсулина	Общее к-во закупленных единиц в год (МЕ)	Оценочное кол-во пациентов, которые должны получать инсулин	К-во пациентов, которые фактически получали инсулин	Показатель разницы
2014				
Аналоги инсулина короткого действия (100 МЕ/мл, 3 мл, №5)	6 000 000	822	398	+424
Аналоги инсулина длительного действия (100 МЕ/мл, 3 мл, №5)	4 500 000	822	398	+424
2015				
Аналоги инсулина короткого действия (100 МЕ/мл, 3 мл, №5)	6 000 000	822	474	+348
Аналоги инсулина длительного действия (100 МЕ/мл, 3 мл, №5)	4 500 000	822	474	+348
2016				
Аналоги инсулина короткого действия (100 МЕ/мл, 3 мл, №5)	4 500 000	616	538	+78
Аналоги инсулина длительного действия (100 МЕ/мл, 3 мл, №5)	10 650 000	1945	538	+1407

Исходя из общего количества закупленного инсулина по годам, была определена оценочная потребность в инсулинах для пациентов. Согласно рекомендациям ВОЗ в среднем 1 пациент (взрослый) может получать не более 40 ЕД инсулина в день в установленной суточной дозе (DDD), т.е. в год 1 взрослому пациенту при учете максимальной дозы, необходимо в среднем 14600 ЕД инсулина. Для детей и подростков до 18 лет рекомендовано в среднем не более 35 ЕД в день (15 единиц инсулина продленного действия и 20 единиц инсулина короткого действия). То есть в год 1 пациент (дети и подростки до 18 лет) при учете максимальной дозы может получать в среднем не более 12775 ЕД.

Исходя из данных расчетов, оценочное количество пациентов, которые могли бы получатькупаемые объемы аналогов инсулина при учете максимально допустимой дозы выше в 1,7-2,2 раза, что свидетельствует о том, что при планировании закупок не высчитывается фактическая потребность в аналогах инсулина, что указывает на нерациональность проведенных закупок.

В 2016 году количество закупленного человеческого инсулина было увеличено в 1,4 раза по сравнению с предыдущими годами, хотя также имеется

разница между оценочным количеством пациентов и фактически получающими человеческий инсулин, т.е. 559 пациентов инсулин недополучали.

Но мы можем предположить, что данные 559 пациентов, возможно, получают аналоги инсулина, т.к. они закуплены в излишке. Более точные данные можно получить только при четком открытом ведении Реестра ЛП по сахарному диабету, к которому, к сожалению, доступ мы получить не смогли.

Таким образом, представленные нами данные указывают на имеющиеся проблемы при проведении централизованных закупок инсулинов, которые проводятся «приблизительно» по данным предыдущего года, без проведения реальной оценки в потребности инсулина.

Оценка экономической доступности ключевых ЛС по отношению к СМЗП показала, что на фармакотерапию НИЗ пациенты тратят в г. Бишкек от 1% до 15% от СМЗП, Чуйской области – от 2% до 19%, Ошской области – от 2% до 28%, Иссык-Кульской области – от 3% до 21%. Полученные данные указывают, что экономическая доступность к ключевым ЛС также является проблематичной, что, возможно, связано с тем, что в стране отсутствует политика ценорегулирувания, не все ключевые ЛС возмещаются по льготным пакетам ФОМС, отсутствует система формирования спроса на ЛС. Следует также подчеркнуть, что платежеспособность населения в отношении приобретения ЛС, несомненно, влияет на качество лечения.

ВЫВОДЫ

1. Результаты поиска, анализа и обобщения научной литературы по теме исследования указывают на то, что к настоящему времени практически во всем мире проблемы нерационального использования ЛС все еще остаются острыми, а внедрение подходов ДМ в странах СНГ имеет определенные барьеры для реализации и наша страна не является исключением.
2. При пересмотрах 8-ми редакций ПЖВЛС КР были выявлены недоработки по содержанию, которые указывают на отсутствие гармонизации ПЖВЛС КР и Модельного СОЛС ВОЗ: включались ЛС, несоответствующие критериям ВОЗ в 2004 году на 47,6%, в 2006 г. – 47,1%, в 2009 г. – 50,6%, в 2012 г. – 34%, в 2018 г. – 11,7%; доля ЛС с недоказанной эффективностью и безопасностью в 2004 году составляли 3,7%, в 2006 г. – 6,2%, в 2009 г. – 4,9%, в 2012 г. – 5,5%, в 2018 г. – 2,7%; категории ЛС «*me too*» без учета фармакоэкономических критериев при НИЗ в 100% случаях.
3. Изменение критериев отбора ЛС и формата ПЖВЛС позволила достичь гармонизации с Модельным СОЛС ВОЗ в 2018 году по позициям ЛС, применяемым при ССЗ на 86,6%; при ХОБЛ и БА на 50%; при СД на 87,5%.

4. Ретроспективная оценка 48 Кр на соответствие параметрам методологии их разработки и адаптации, утвержденной МЗ КР, показала, что клинические рекомендации четко выделены с указанием уровня убедительности доказательств только в 34,8% Кр; описан процесс их внедрения в практику в 17,4% Кр; подкреплены стандартами и индикаторами 30,4% Кр, подкреплены Кп 26% Кр, ремайндерами для пациентов 28,2% Кр; использована утвержденная градация доказательств SIGN (А, В, С, D) в 30,4% Кр; в 100% Кр отсутствуют фармакоэкономическая оценка предлагаемых вмешательств.
5. Результаты оценки методологического качества 10 Кр и Кп по НИЗ с использованием инструментов AGREE и AGREE II указывают на наличие отдельных пробелов по разделам участия заинтересованных сторон (в 53,3% Кр), тщательности разработки (в 29,1% Кр), ясности изложения и форме представления (в 40,4% Кр), возможности внедрения (в 100% Кр). Также следует обновить рекомендации по фармакотерапии НИЗ с учетом особых указаний по применению отдельных ЛС, коморбидных состояний, мониторингу их эффективности и безопасности.
6. Оценка использования Кр и Кп среди врачей показала, что всего 60% респондентов проходили обучение по принципам их использования, 75% врачей указали, что Кр и Кп помогают им в принятии клинического решения по тактике ведения и лечения, при этом только 12% респондентов выполняют объем лечебно-диагностических услуг согласно Кр и Кп. Респондентами были указаны причины невыполнения рекомендаций из Кр и Кп: в 53% случаев это связано из-за наличия индивидуальных особенностей течения заболевания, в 51% - из-за отсутствия необходимого оборудования в ОЗ, в 47% - из-за отсутствия ЛС в ОЗ, в 15% - из-за несогласия с их содержанием.
7. Ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ 1378 ИБ с использованием индикаторов ВОЗ выявил следующие элементы нерационального использования ЛС: в 53% случаев ЛС назначались парентеральным путем; в 67% - среднее количество назначенных ЛС на 1 пациента составило 8,3; в 78% - ЛС указывались под торговыми наименованиями; в 38,7% - назначались ЛС без доказательной эффективности и безопасности. При этом только в 58% случаев фармакотерапия соответствовала Кр и Кп.
8. Фармакоэпидемиологический ретроспективный анализ 987 КЧЛ ОИЛС лиц пожилого и старческого возраста показал, что в числе 5996 назначений ЛС применялись 62 ЛС, соответствующие STOPP-критериям и 19 ЛС, соответствующие START-критериям.

9. Выявлены факторы, влияющие на использование ЛС врачами: в 63% случаев участие на семинарах фармкомпаний, в 61% - их информационные материалы, в 50% - Интернет сайты. Следует отметить, что 71% врачей уверены, что информация о ЛС, предоставляемая фармкомпаниями является качественной и достоверной, а 57% указали, что получают бонусы от них. На использование ЛС пациентами влияют такие факторы как получение информации о ЛС от врача в 76% случаев, рекомендации врачами конкретной аптеки в 58%, дешевые ЛС в 54%, дорогие – в 25%, эффективность – в 57%. Полученные данные указывают на неэтичное продвижение ЛС в КР из-за отсутствия достоверных источников информации о ЛС и недостаточных навыков специалистов по критической оценке представленных информационных материалов.
10. Оценка физической и экономической доступности ключевых ЛС при НИЗ, включенных в ПЖВЛС-2018 показала отсутствие физического доступа к иГКС, М-холиноблокаторам, метилдопе, натрия нитропруссиду, гидралазину, гликлазиду, инсулину, а также экономическую недоступность к ним с учетом СМЗП, т.к. на месячный курс лечения пациенты затрачивают больше 1% от нее: в г. Бишкек от 1% до 15% от СМЗП, Чуйской области – от 2% до 19%, Ошской области – от 2% до 28%, Иссык-Кульской области – от 3% до 21%.
11. Анализ коэффициента экономической доступности ЛС, рекомендуемых в Кр и Кп, указывает на проблемы их экономической доступности с учетом СДЗП и МДЗП на отдельные ключевые ЛС для НИЗ – метформин, иГКС, М-холиноблокаторы.
12. Полученные в работе данные о недостатках в применении лекарственных средств послужили основанием для разработки научно-обоснованных путей совершенствования фармакотерапии и их внедрения в практическое здравоохранение КР.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оптимизации процессов пересмотра последующих ПЖВЛС и преодоления конфликта интересов необходимо создать Национальный лекарственный комитет (НЛК) из обученных специалистов по принципам ДМ, критической оценке публикаций, фармакоэкономическому анализу. Количество членов НЛК не должно превышать 15 человек с целью оптимизации экспертной работы.
2. Необходимо разработать и утвердить Положение о разработке Кр, четко регламентирующее методологическое содержание Кр и Кп, стандартов и индикаторов. Для оценки методологического качества Кр рекомендуется

использовать обновленный инструмент AGREE II при их разработке и оценке перед утверждением на Экспертном совете.

3. Для улучшения процессов эффективности и безопасности фармакотерапии внедрить подходы персонализированной медицины в практическое здравоохранение Кыргызской Республики.
4. Для улучшения информированности специалистов о научно-обоснованном использовании ЛС необходимо рассмотреть разработку электронной платформы для разработки Национального Формуляра ЛС КР с учетом необходимости постоянного обновления, пересмотра и дополнения.
5. Для повышения физической доступности ключевых ЛС, применяемых при фармакотерапии НИЗ, необходимо учитывать при разработке Кп наличие ЛС на местном фармрынке и регистрации на территории страны. Для оптимизации экономической доступности ЛС следует включать в Кр раздел по фармакоэкономической оценке предлагаемых вмешательств.
6. С целью мониторинга безопасности, эффективности, стоимости, интенсивности использования и качества оказания медицинской помощи разработать и внедрить стратегию оценку технологий здравоохранения в Кыргызской Республике.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. **Зурдинова, А.А.** О проблемах рационального использования лекарственных средств в Кыргызской Республике [Текст] / А.А. Зурдинова, М.М. Муратова, Т.С. Сабирова // Известия ВУЗов. – Бишкек, 2010. - № 3 - С. 48-52.
2. **Зурдинова, А.А.** Генерические препараты в Кыргызстане: проблемы и перспективы [Электронный ресурс] / А.З. Зурдинов, Г.А. Кулушова, С.Р. Молдоисаева, А.А. Зурдинова // Биомедицина. – Москва, 2010. - № 4. – С. 90-93; доступен на: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16397873>.
3. **Зурдинова, А.А.** Список основных лекарственных средств в реализации Национальных программ [Текст] / У.М. Тилекеева, А.А. Зурдинова // Клиническая фармакология и терапия. – 2010. - № 6. – С. 43-46.
4. **Зурдинова, А.А.** Оценка приверженности антигипертензивной терапии среди врачей, страдающих гипертонической болезнью [Текст] / А.З. Зурдинов, А.А. Зурдинова, А.Д. Урманбетова, А.Т. Шараева // Вестник КГМА. – 2012. - № 4. – С. 64-68.
5. **Зурдинова, А.А.** Фармакоэпидемиология антигипертензивных средств в Кыргызской Республике [Текст] / А.А. Зурдинова, М.Т. Нанаева, А.З. Зурдинов, А.Д. Урманбетова // Вестник КГМА. – Бишкек, 2012. - №4. – С. 54-60.

6. **Зурдинова, А.А.** Опыт внедрения клинического руководства «Диагностика и лечение бронхиальной астмы у детей в первичном звене здравоохранения» на примере пилотного района [Электронный ресурс] / Н.Э. Джанузакова, Г.Т. Нажимидинова, А.А. Зурдинова, О.Н. Панькова, М.Э. Осмоналиева // Наука и новые технологии. - Бишкек, 2009. –№3. – С. 285-288; доступен на: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26028337>.
7. **Zurdinova, A.A.** Evidence-based clinical guidelines in Kyrgyz Republic [Электронный ресурс] / A.A. Zurdinova // Int. J. Risk. Saf. Med.– 2015. – Vol. 27, suppl. 1. – S45-S46. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26639705>. – Загл. сэкрана.
8. **Zurdinova, A.A.** Pharmacovigilance in Kyrgyzstan: current situation [Электронный ресурс] / A.Z. Zurdinov, G.A. Kulushova, S.R. Moldoisaeva, A.A. Zurdinova // Clinical Therapeutics. - №37 (8): e111-e112. – August, 2015. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.05.319. Available on: [http://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918\(15\)00626-8/abstract](http://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918(15)00626-8/abstract).
9. **Зурдинова, А.А.** Основы доказательной медицины: опыт преподавания в Кыргызстане [Электронный ресурс] / А.З. Зурдинов, Т.С. Сабирова, А.А. Зурдинова, А.К. Артыкбаева // Медицинское образование и профессиональное развитие. – Москва, 2011. - №4 (6). – С. 35-40; доступен на: http://www.medobr.ru/ru/jarticles/14.html?SSr=030133c9c710ffffff27c__07e10c070a0331-685.
10. **Зурдинова, А.А.** Проблемы рационального использования лекарственных средств: ситуация в Кыргызстане [Электронный ресурс] / А.А. Зурдинова // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – Санкт-Петербург, 2018. – Т. 16, №2. – С. 57-61; доступен на: <http://cyberleninka.ru/article/n/problemy-ratsionalnogo-ispolzovaniya-lekarstvennyh-sredstv-situatsiya-v-kyrgyzstane>.
11. **Зурдинова, А.А.** Анализ и оценка рациональности применения лекарственных средств у пожилых пациентов по структуре и профилю назначений в Кыргызской Республике [Текст] / А.А. Зурдинова, Е.А. Вальдман // Эксперим. и клин. фармакология. – 2018. – Т. 81, № 5s. – С. 94.
12. **Зурдинова, А.А.** Фармакоэпидемиологический анализ применения лекарственных средств при лечении пациентов пожилого возраста [Текст]/ А.А. Зурдинова, А.Т. Шараева, А.Т. Сатыбалдиева // Вестник КРСУ. – Бишкек, 2018. – Т. 18, №6. – С. 133-136.
13. **Зурдинова, А.А.** Доказательная клиническая практика [Текст]: учебное пособие для студентов, клинических ординаторов, аспирантов и врачей. /

- А.А. Зурдинова, А.З. Зурдинов, В.В. Власов, Н.Н. Бримкулов и др. – Б.: Айат, 2008. – 194 с.
14. **Зурдинова, А.А.** Методология разработки и адаптации клинических руководств, основанных на доказательной медицине [Текст]: метод. рек. для мед. специалистов / А.А. Зурдинова, О.Н. Панькова, М.Э. Осмоналиева, Г.А. Козубаева. – Бишкек: [б. и.], 2008. – 59 с.
 15. **Зурдинова А.А.** Клинический протокол для детского психиатрического стационара [Текст] / А.А. Зурдинова, А.С. Ким, К.М. Кадырова. А.Ш. Алиева // Бишкек, 2008. – 76 с.
 16. **Зурдинова, А.А.** Ситуационный анализ по обоснованности госпитализаций среди детей до 5 лет и беременных женщин [Электронный ресурс] / А.А. Зурдинова, Г.А. Мурзалиева, Р. Чолурова; Центр анализа и политики здравоохранения – Бишкек, 2009. – Вып. № 68. – Режим доступа: http://hpac.kg/wp-content/uploads/2016/02/prp68_rus_last.pdf. – Загл. с экрана.
 17. **Зурдинова, А.А.** Клиническое руководство «Диагностика и лечение сахарного диабета 2 типа для первичного уровня здравоохранения» [Электронный ресурс]: приказ М-ва здравоохранения Кырг. Респ. от 8 июня 2009 г. № 325. / А.А. Зурдинова, М.С. Молдобаева, А.В. Виноградова, А.С. Ржевская и др. – Режим доступа: <http://www.med.kg/ru/n-hr/kp-kr.html>. – Загл. с экрана.
 18. **Зурдинова, А.А.** Клинический протокол «Диагностика и лечение сахарного диабета 2 типа для первичного уровня здравоохранения» [Электронный ресурс]: приказ М-ва здравоохранения Кырг. Респ. от 8 июня 2009 г. № 325. / А.А. Зурдинова, М.С. Молдобаева, А.В. Виноградова, А.С. Ржевская и др. – Режим доступа: <http://www.med.kg/ru/n-hr/kp-kr.html>. – Загл. с экрана.
 19. **Зурдинова, А.А.** Клиническое руководство «Диагностика и лечение неосложненной язвенной болезни в активной фазе на первичном уровне здравоохранения» [Электронный ресурс]: приказ МЗ КР от 16 февраля 2010 г. № 83. / А.А. Зурдинова, М.С. Молдобаева, А.В. Виноградова, А.С. Ржевская и др. – Режим доступа: <http://www.med.kg/ru/n-hr/kp-kr.html>. – Загл. с экрана.
 20. **Зурдинова, А.А.** Клинический протокол «Диагностика и лечение неосложненной язвенной болезни в активной фазе на первичном уровне здравоохранения» [Электронный ресурс]: приказ М-ва здравоохранения Кырг. Респ. от 16 февраля 2010 г. № 83. / А.А. Зурдинова, М.С. Молдобаева, А.В. Виноградова, А.С. Ржевская и др. – Режим доступа: <http://www.med.kg/ru/n-hr/kp-kr.html>. – Загл. с экрана.
 21. **Зурдинова, А.А.** Клинические протоколы по акушерству-гинекологии для первичного, вторичного и третичного уровней здравоохранения [Текст]:

приказ М-ва здравоохранения Кырг. Респ. от 21 октября 2008 г. № 539 и от 3 декабря 2008 г. №625. / А.А. Зурдинова, Н.Р. Керимова, М.С. Мусуралиев, А.С. Ешходжаева, А.А. Аскеров –Бишкек, 2010. – 130 с.

22. **Зурдинова, А.А.** Использование клинических протоколов врачами стационаров Кыргызстана при лечении пациентов с ХОБЛ и ХОБ [Текст] / А.А. Зурдинова, М.М. Муратова, Т.С. Сабилова // Вестник Южно-Казахстанской государственной фармацевтической академии. – 2011. - №4 (55). – С. 157-158.
23. **Зурдинова, А.А.** Формуляр основных лекарственных средств Кыргызской Республики [Текст] / А.А. Зурдинова, А.З. Зурдинов, Т.С. Сабилова и др. – Бишкек, 2010. – 676 с.
24. **Зурдинова, А.А.** Evidence-based medicine [Текст]: учебно-методические рекомендации для практических занятий для иностранных студентов / А.А. Зурдинова, А.З. Зурдинов, А.У. Джакубекова. – Бишкек, 2011. – 40 с.
25. **Зурдинова, А.А.** Отбор лекарственных средств в Перечень жизненно-важных лекарственных средств Кыргызской Республики [Текст]: методические рекомендации для работников здравоохранения / А.А. Зурдинова, Т.С. Сабилова, Г.А. Кулушова. – Бишкек, 2012. – 40 с.
26. **Зурдинова, А.А.** Клиническое руководство «Диагностика, лечение и профилактика вирусного гепатита С» [Электронный ресурс]: приказ М-ва здравоохранения Кырг. Респ. от 25 августа 2014 г. № 479. / А.А. Зурдинова, А.З. Кутманова, С.Т. Тобокалова, С.И. Умарова и др. – Режим доступа: <http://www.med.kg/ru/n-hr/kp-kr.html>. – Загл. с экрана.
27. **Зурдинова, А.А.** Клиническое руководство «Диагностика, лечение и профилактика вирусного гепатита В» [Электронный ресурс]: приказ М-ва здравоохранения Кырг. Респ. от 25 августа 2014 г. № 479. / А.А. Зурдинова, А.З. Кутманова, С.Т. Тобокалова, С.И. Умарова и др. – Режим доступа: <http://www.med.kg/ru/n-hr/kp-kr.html>. – Загл. с экрана.
28. **Зурдинова, А.А.** Клиническое руководство «Диагностика, лечение и профилактика энтеральных вирусных гепатитов А и Е» [Электронный ресурс]: приказ М-ва здравоохранения Кырг. Респ. от 25 августа 2014 г. № 479. / А.А. Зурдинова, А.З. Кутманова, С.Т. Тобокалова, С.И. Умарова и др. – Режим доступа: <http://www.med.kg/ru/n-hr/kp-kr.html>. – Загл. с экрана.
29. **Зурдинова, А.А.** «Острые и хронические вирусные гепатиты» [Текст]: Сборник клинических руководств для медицинских работников / А.А. Зурдинова, А.З. Кутманова, С.Т. Тобокалова, С.И. Умарова и др. –Бишкек, 2015. – 295 с.

30. **Зурдинова, А.А.** Клинические протоколы «Диагностика, лечение и профилактика вирусных гепатитов В, С и D» для всех уровней здравоохранения [Электронный ресурс]: приказ М-ва здравоохранения Кырг. Респ. от 18 января 2017 г. № 42. / А.А. Зурдинова, А.З. Кутманова, С.Т. Тобокалова, С.И. Умарова и др. – Режим доступа: <http://www.med.kg/ru/n-hr/kp-kr.html>. – Загл. с экрана.
31. **Зурдинова, А.А.** Использование лекарственных средств: основы фармакоэпидемиологии, фармакоэкономики и доказательной медицины [Текст]: учебное пособие 2-ое изд. доп. и перераб. / А.А. Зурдинова, А.З. Зурдинов, А.Т. Шараева. – Б.: Айат, 2018. – 296 с.
32. **Зурдинова А.А.** Причины низкой обращаемости мужчин с повышенным артериальным давлением за медицинской помощью [Электронный ресурс] / А.А. Зурдинова, А.Б. Абдраимова, А. Ильязова; Центр анализа и политики здравоохранения – Бишкек, 2016. – Режим доступа: http://hpac.kg/wp-content/uploads/2016/02/Men-PRP_updated-RUS.pdf. – Загл. с экрана.
33. **Зурдинова, А.А.** Assessment of regulatory impact on pharmaceutical promotion [Электронный ресурс] / А.А. Зурдинова, А. Абдраимова, А. Самиев; MeTa. – Бишкек, 2015. – Режим доступа: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22343en/s22343en.pdf>. – Загл. с экрана.
34. **Зурдинова А.А.** Ситуационный анализ заболеваемости хроническими болезнями почек и основных факторов риска ее развития и прогрессирования в Кыргызской Республике [Электронный ресурс] / А.А. Зурдинова, А.Б. Абдраимова, Д. Туменбаева; Центр анализа и политики здравоохранения – Бишкек, 2016. – Режим доступа: http://hpac.kg/wp-content/uploads/2016/02/CRFstudy_UPDATED.pdf. – Загл. с экрана.
35. **Zurdinova, A.A.** Guidelines on second and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus [Электронный ресурс] / A. Zurdinova, D. Beran, E. Gale, M. Lepeska et al; WHO, 2018. – Режим доступа: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272433/9789241550284-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. – Загл. с экрана.
36. **Zurdinova, A.A.** The road to free Insulin: Kyrgyzstan case study [Электронный ресурс] / A. Zurdinova, A. Abdraimova, A. Dunganova; Health Action International, 2017. – Режим доступа: <http://accisstoolkit.haiweb.org/public/filemanager/userfiles/Editor-Image/files/kyrgyzstan%20case%20study.pdf>. – Загл. с экрана.

Зурдинова Аида Аширалиевнанын 14.03.06 – фармакология, клиникалык фармакология адистиги боюнча медицина илимдеринин доктuru окумуштуулук даражасын изденүүгө карата «Далилдөө медицинасынын принциптеринин негизинде клиникалык колдонмолорду иштеп чыгууда жана киргизүүдө рационалдуу дары-дармек менен дарылоону илимий негиздөө» темасындагы диссертациясына
КОРУТУНДУСУ

Түйүндүү сөздөр: ЖМДКТ, дары каражаттарын пайдаланууну баалоо, клиникалык колдонмолор, клиникалык протоколдор, физикалык жеткиликтүүлүк, экономикалык жеткиликтүүлүк

Изилдөөнүн максаты: КР Саламаттыкты сактоо уюмдарында медициналык жардамдын натыйжалуулугун жогорулатуунун сапаттуу жаңы жолдорун иштеп чыгуу зарылчылыгын илимий негиздөө үчүн дары-дармек менен дарылоо көйгөйлөрүнүн абалын изилдөө.

Изилдөөнүн объекттери: ЖМДКТ, НДКТ ВОЗ, Кр, 1378 ДКПБ КЧБ, 987ДКПБ КЧБ STOPP/START-чен белгилери боюнча, ЖЭОдагы 16 манилүү ДК.

Изилдөө методдору: аналитикалык, математикалык эсеп; социологиялык методдор (сурамжылоо, эксперттик баалоо, интервью алуу, дискуссия, фокус-топтор); статистикалык талдоо.

Изилдөөнүн алынган жыйынтыктарынын илимий жаңылыгы. КРда биринчи жолу ДСУ Моделдик НДКТ менен шайкештөөгө карата КР ЖМДКТ баалоо, бекитилген Кк, анын ичинде ЖЭО боюнча Кк методологиялык сапатын ретроспективдүү талдоо жана баалоо; ЖЭО боюнча эл аралык Кк менен дары-дармек менен дарылоо бөлүмүнүн мазмунуна салыштырмалуу талдоо; КР саламаттыкты сактоо уюмдарында ДК пайдалануунун аспектирин изилдөө боюнча фармакоэпидемиологиялык изилдөө жүргүзүлдү.

Алынган жыйынтыктар ЖМДКТде (2004-2012-жж.) натыйжалуулугу жана коопсуздугу далилденбеген, ДСУ чен белгилерине шайкеш келбеген ДК киргизилгенин көрсөттү. КР саламаттыкты сактоо уюмдарында ДК рационалдуу эмес пайдалануунун көйгөйлөрү аныкталды: полипрагмазия (100%), ДК киргизүүнүн парентералдык жолдору (53%), ДК соода аталышын пайдалануу (78%), натыйжалуулугу жана коопсуздугу далилденбеген ДК дайындоо (38,7%), ДК жөнүндө маалыматтын ишенимдүү булагынын жоктугу (73%), ДК жөнүндө берилген маалыматты сын көз менен баалоо боюнча билимдин жана көндүмдөрдүн жоктугу (100%), дарыгерлердин Кк жана Кп сактоого төмөнкү жактоочулугу (55%). Мында 30,4% гана Кк стандарттар жана индикаторлор, 26% - Кп, 28,2% - ремайндерлер менен бекемделген, 30,4%да -

SIGN боюнча градация деңгээлдери көрсөтүлгөн, 34,8%да – шилтемелер менен кийлигишүүлөр боюнча клиникалык сунуштар бөлүнгөн. Улгайган курактагы бейтаптарга сунушталбаган, далилденбеген, ЖДР өнүгүү тобокелдигин жогорулатышы мүмкүн болгон ДП дайындалат. ЖЭОда маанилүү ДК физикалык жана экономикалык жеткиликтүүлүгү, инсулиндин рационалдуу эмес борборлоштурулган сатып алуулар боюнча көйгөйлөр аныкталды.

Колдонуу чөйрөсү: клиникалык фармакология, саламаттыкты сактоо.

РЕЗЮМЕ

диссертации Зурдиновой Аиды Аширалиевны на тему «Научное обоснование рациональной фармакотерапии при разработке и внедрении клинических руководств на основе принципов доказательной медицины» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Ключевые слова: ПЖВЛС, оценка использования лекарственных средств, клинические руководства, клинические протоколы, физическая и экономическая доступность,

Цель исследования: - изучить состояние проблемы фармакотерапии в ОЗ КР для научного обоснования необходимости разработки качественных путей повышения эффективности медицинской помощи.

Объекты исследования: 8-м редакций ПЖВЛС, СОЛС ВОЗ, 48 Кр, 1378 КЧЛ ОИЛС, 987 КЧЛ ОИЛС по STOPP/START-критериям, 16 ключевых ЛС при НИЗ.

Методы исследования: аналитический, математический расчет; социологические методы (анкетирование, экспертная оценка, интервьюирование, дискуссии, фокус-группы); статистический анализ.

Научная новизна полученных результатов исследования. Впервые в КР проведены оценка ПЖВЛС КР на гармонизацию с Модельными СОЛС ВОЗ, ретроспективный анализ и оценка методологического качества утвержденных Кр, в том числе по НИЗ; сравнительный анализ содержания раздела фармакотерапии с международными Кр по НИЗ; фармакоэпидемиологическое исследование по изучению аспектов использования ЛС в ОЗ КР.

Полученные результаты показали, что в ПЖВЛС (2004-2012 гг.) были включены ЛС с недоказанной эффективностью и безопасностью, несоответствующие критериям ВОЗ. Выявлены проблемы нерационального использования ЛС в ОЗ КР: полипрагмазия (100%), парентеральные пути ведения ЛС (53%), использование торговых наименований ЛС (78%), назначение ЛС с недоказанной эффективностью и безопасностью (38,7%), отсутствие достоверного источника информации о ЛС (73%), недостаток знаний и навыков по критической оценке предоставляемой информации о ЛС (100%), низкая приверженность врачей следовать Кр и Кп (55%). При этом только 30,4% Кр подкреплены стандартами и индикаторами, 26% - Кп, 28,2% -

ремайндерами, в 30,4% - указаны уровни градаций по SIGN, в 34,8% - выделены клинические рекомендации по вмешательствам со ссылками. Пациентам пожилого возраста назначаются ЛП нерекомендованные, с недоказанной эффективностью и безопасностью (согласно STOPP-критериям), которые могут повысить риск развития НЛР. Выявлены проблемы по физической и экономической доступности ключевых ЛС при НИЗ, нерациональным централизованным закупкам инсулина.

Область применения: клиническая фармакология, здравоохранение.

SUMMARY

Aida Zurdinova's dissertation on the subject "Scientific substantiation of rational pharmacotherapy in the development and implementation of clinical guidelines based on the evidence-based medicine principles" for the degree of Doctor of Medical Sciences by specialty 14.03.06 - pharmacology, clinical pharmacology

Key words: essential medicineslist, clinical guidelines, clinical protocols, physical accessibility, economic affordability, affordability ratio.

Research objective: - develop scientifically based approaches to optimize rational pharmacotherapy in the process of developing clinical guidelines and their implementation in practical health care in the context of evidence-based medicine.

Target of research: 8th EML KR, EML WHO, 48 clinical guidelines (CG), 1378 card checklist for evaluating the rational medicines use (CCL ERMU) by assignment structure and profile, 987 CCL ERMU by STOPP/START-criteria, 16 key medicines for NCD, physical and economic accessibility, affordability ratio.

Research Methods: data copying, analytical, statistical analysis, sociological methods (questioning, expert assessment, interviewing, discussions, focus groups); common statistical methods.

The scientific novelty of the research results. The first time in the Kyrgyz Republic, an assessment of the EML KR for harmonization with the WHO Model EML, a retrospective analysis and an assessment of the methodological quality of the approved CG, including on NCDs; comparative analysis of the content of the section of pharmacotherapy with international CG on NCDs; pharmacoepidemiological study on the aspects of the medicines use in the OHC KR.

The results showed that the EML (2004-2012) included drugs with unproven efficacy and safety that did not meet WHO criteria. The problems of the irrational use of drugs in OHC KR are revealed: polypharmacy (100%), parenteral ways of administering medicines (53%), using trade names (78%), prescription of medicines with unproven efficacy and safety (38.7%), lack of reliable source drug information (73%), lack of knowledge and skills to critically evaluate the information provided

about drugs (100%), low physician adherence to follow the CG and CP (55%). At the same time, only 30.4% of CG are backed up by standards and indicators, 26% are CP, 28.2% are remainders, 30.4% indicate levels of SIGN gradations, 34.8% highlighted clinical recommendations for interventions with references. Elderly patients are prescribed non-recommended, unproven drugs, which may increase the risk of developing ADR. Identified problems on the physical and economic accessibility of key drugs for NCDs, irrational centralized purchases of insulin.

Scope of application: clinical pharmacology, health care.

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ, СИМВОЛОВ И ТЕРМИНОВ

ААБ	-	альфа-адреноблокаторы
а-ГПП-1	-	агонисты глюкагоноподобного пептида-1
АГС	-	антигипертензивные средства
АГТ	-	антигипертензивная терапия
АК	-	антагонисты кальция
АСК	-	ацетилсалициловая кислота
БА	-	бронхиальная астма
БАБ	-	бета-адреноблокаторы
БРА	-	блокаторы ангиотензиновых рецепторов
ВГА	-	вирусный гепатит А
ВГВ	-	вирусный гепатит В
ВГЕ	-	вирусный гепатит Е
ВГС	-	вирусный гепатит С
ВОЗ	-	Всемирная организация здравоохранения
ГБ	-	гипертоническая болезнь
ГРЛС РФ	-	Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации
ГРЛС ДЛО и МТ	-	Государственный реестр лекарственных средств Департамента лекарственного обеспечения и медицинской техники
ДГПЖ	-	доброкачественная гиперплазия предстательной железы
ДДБАМ	-	длительного действия бета-адреномиметики
ДДМХБ	-	длительного действия М-холиноблокаторы
ДМ	-	доказательная медицина
ДП ОМС	-	Дополнительный Пакет Обязательного медицинского страхования
ДЦЭ	-	дисциркуляторная энцефалопатия
ЖКТ	-	желудочно-кишечный тракт
иНГЛТ-2	-	ингибиторы натрий-глюкознокотранспортера 2 типа
иАПФ	-	ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБ	-	история болезни
иГКС	-	ингаляционные глюкокортикостероиды
иДПП-4	-	ингибиторы дипептидилпептидазы -4
ИПП	-	ингибиторы протонной помпы
ИТ	-	инсулинотерапия
КМП	-	качество медицинской помощи
Кп	-	клинический протокол/клинические протоколы
Кр	-	клиническое руководство/клинические руководства
КРСУ	-	Кыргызско-Российский Славянский Университет
КЧЛ ОИЛС	-	карта чек-лист оценки использования лекарственных средств
ЛП	-	лекарственный препарат
ЛС	-	лекарственные средства
МДЗП	-	минимальная дневная заработная плата
МДРГ	-	мультидисциплинарная рабочая группа
МЗ КР	-	Министерство здравоохранения Кыргызской Республики
МНН	-	Международное непатентованное наименование
МП	-	медицинская помощь
МФ	-	метформин
НИЗ	-	неинфекционные заболевания

НЛР	-	нежелательные лекарственные реакции
НПВС	-	нестероидные противовоспалительные средства
ОЗ	-	организации здравоохранения
ОЛС	-	основные лекарственные средства
ОТЗ	-	оценка технологий здравоохранения
ОСН	-	острая сердечная недостаточность
ПЖВЛС	-	Перечень жизненно-важных лекарственных средств
ПП	-	Постановление Правительства
ПСМ	-	производные сульфонилмочевины
РАС	-	ренин-ангиотензиновая система
РИЛС	-	рациональное использование лекарственных средств
РКИ	-	рандомизированное контролируемое исследование
СД	-	сахарный диабет
СДЗП	-	средняя дневная заработная плата
СН	-	сердечная недостаточность
СОЛС	-	список основных лекарственных средств
ССЗ	-	сердечнососудистые заболевания
ССО	-	сердечнососудистые осложнения
ССР	-	сердечнососудистый риск
США	-	Соединенные Штаты Америки
ТД/ТД	-	тиазидные диуретики/тиазидоподобные диуретики
УДХК	-	урсодезоксихолиевая кислота
ХБП	-	хроническая болезнь почек
ХОБЛ	-	хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	-	хроническая сердечная недостаточность
ЯБЖ	-	язвенная болезнь желудка
ADR	-	adverse drug reaction
AGREE	-	Appraisal of guidelines for research & evaluation
CG	-	clinical guideline
CP	-	clinical protocol
CCL ERMU	-	card checklist for evaluating the rational medicines use
DDD	-	Defined daily dose
EML	-	essential medicines list
G-I-N	-	Guidelines International Network
GINA	-	Global Initiative for Asthma
GOLD	-	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HTA	-	Health Technology Assessment
KR	-	Kyrgyz Republic
MEDLINE	-	US National Library of Medicine. National Institutes of Health
MeSH	-	Medical Subject Headings
NCD	-	non-communicable disease
NICE	-	The National Institute for Health and Care Excellence
OHC	-	organization health care
SIGN	-	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
STOPP/	-	Screening Tool of Older Person's Prescriptions/Screening Tool to
START	-	Alert doctors to Right Treatment)
TZD/ТД	-	тиазолидионы
TRIP	-	Turning Research Into Practice
WHO	-	World health organization

Отпечатано в ОсОО «Соф Басмасы»
720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева 92.
Тираж 100 экз.