

**КЫРГЫЗСКО-РОССИЙСКИЙ СЛАВЯНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
имени первого президента России Б.Н. Ельцина**

**КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
им. И.К. Ахунбаева**

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Проректор  
по научной и  
лечебной работе  
КГМА им. И.К. Ахунбаева,  
д.м.н., профессор  
Сопуев А.А.



«16» ноября 2018 г.

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Проректор  
по научной работе КРСУ  
им. Первого президента России,  
д.физ-мат.н., профессор  
Лелевкин В.М.



\_\_\_\_\_ 2018 г.

**ВЫПИСКА**

**из протокола № 5 заседания кафедры базисной и клинической  
фармакологии медицинского факультета  
КРСУ им. Первого президента РФ совместно с сотрудниками  
кафедр КРСУ, КГМА им. И.К Ахунбаева, МУК**

г. Бишкек

«12» ноября 2018 г.

**Председатель:** к.м.н., доцент каф. базисной и клинической фармакологии  
Шараева А.Т.

**Секретарь:** к.м.н., доцент каф. базисной и клинической фармакологии  
Урманбетова А.Д.

**Присутствовали:**

1	Сабилов И.С.	зав.кафедрой терапии №2 КРСУ, д.м.н., профессор
2	Койбагарова А.А.	доцент кафедры дерматовенерологии КРСУ, д.м.н.
3	Ермекбаева Б.А.	главный менеджер Департамента науки и образования Корпоративного фонда «University Medical Center» Университета Назарбаева, д.м.н., профессор (14.03.06)
4	Кутманова А.З.	профессор МВШМ МУК, д.м.н., профессор
5	Молдобаева М.С.	зав. кафедрой терапии с курсом эндокринологии КГМА, д.м.н., профессор
6	Зурдинов А.З.	зав. каф. базисной и клинической фармакологии КГМА, член-корр. НАН КР, д.м.н., профессор (14.03.06)

7	Тилекеева У.М.	д.м.н., профессор каф. базисной и клинической фармакологии КРСУ (14.03.06)
8	Куттубаева К.Б.	зав. каф. терапевтической стоматологии КГМА, д.м.н., профессор (14.03.06)
9	Махмудова Ж.А.	зав. кафедрой биохимии КГМА, д.м.н. (14.03.06)
10	Умарова С.И.	доцент кафедры терапии № 1 КРСУ, к.м.н.
11	Бобушева Г.С.	доцент кафедры терапии № 2 КРСУ, к.м.н.
12	Маатов Т.О.	доцент каф. базисной и клинической фармакологии КГМА, к.м.н.
13	Сабирова Т.С.	доцент каф. базисной и клинической фармакологии КГМА, к.м.н.
14	Кундашев У.К.	доцент каф. базисной и клинической фармакологии КГМА, к.м.н.
15	Шараева А.Т.	доцент кафедры базисной и клинической фармакологии КРСУ, к.м.н.
16	Исакова Ж.К.	доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 КГМА, к.м.н.
17	Назарбеков И.М.	к.м.н., преп. каф. базисной и клинической фармакологии КГМА
18	Исмаилов И.З.	доцент каф. базисной и клинической фармакологии КГМА, к.фарм.н.
19	Урманбетова А.Д.	доцент кафедры базисной и клинической фармакологии КРСУ, к.м.н.
20	Жолошева Т.А.	доцент каф. базисной и клинической фармакологии КРСУ, к.м.н.
21	Токтоналиева Н.У.	доцент каф. базисной и клинической фармакологии КРСУ, к.фарм.н.
22	Сатыбалдиева А.Т.	ст. преподаватель кафедры базисной и клинической фармакологии КРСУ
23	Киргизбаева Г.А.	ст. преподаватель кафедры базисной и клинической фармакологии КРСУ
24	Тыналиева Ж.М.	ст. преподаватель кафедры базисной и клинической фармакологии КРСУ

**Председатель:**

Глубокоуважаемые коллеги, гости!

**ПОВЕСТКА ДНЯ**

обсуждение диссертации к. мед. н., доцента, заведующей кафедрой базисной и клинической фармакологии КРСУ Зурдиновой А.А. 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.

Разрешите ознакомить Вас с краткой информацией о соискателе. Зурдинова Аида Аширалиевна в 1993 году с отличием окончила лечебный факультет КГМИ, в 2004 году успешно защитила кандидатскую диссертацию, с 2006 по 2009 гг. работала в Центре развития Здравоохранения МЗ КР, координатором отдела по доказательной медицине. С 2009 г. по настоящее время работает в КРСУ в должности зав. кафедрой базисной и клинической фармакологии. С 2016 года является внештатным клиническим фармакологом МЗ КР.

Зурдинова А.А. прошла обучение на сертифицированных международных курсах по фармаконадзору, клиническим исследованиям, фармакоэкономическому анализу, доказательной медицине, методологии организации медицинских исследований, оценке медицинских технологий, модульные курсы по практической медицине в BMJ, MEDSCAPE.

Научный консультант по диссертационной работе Зурдиновой А.З.: д.м.н., профессор Вальдман Елена Артуровна, зав. отделом подготовки научно-педагогических кадров, ведущий научный сотрудник лаборатории психофармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова".

Тема диссертации и научный консультант были утверждены 25 мая 2007 года решением Ученого Совета КГМА им. И.К. Ахунбаева.

Рецензенты:

1. Д.м.н., профессор Ермекбаева Бакытгуль Абкеновна - главный менеджер Департамента науки и образования Корпоративного фонда «University Medical Center» Университета Назарбаева (14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология);

2. д.м.н., профессор Сабиров Ибрагим Самижонович – заведующий кафедрой терапевтических дисциплин № 2 КРСУ (14.01.04 - внутренние болезни);
3. д.м.н., профессор Койбагарова Асель Алмазбековна – д.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии КРСУ (14. 01.10 - дерматовенерология).

### **СЛУШАЛИ:**

доклад доцента Зурдиновой А.А. с изложением основных положений диссертационной работы на тему: «Научное обоснование рациональной фармакотерапии при разработке и внедрении клинических руководств на основе принципов доказательной медицины».

### **Зурдинова А.А.**

Уважаемый председатель, уважаемые коллеги!

Разрешите представить Вашему вниманию работу на тему «Научное обоснование рациональной фармакотерапии при разработке и внедрении клинических руководств на основе принципов доказательной медицины» (слайд № 1).

Актуальность выбранной проблемы заключается в том, что смертность от потребления ЛС занимает в мире 3-е место после смертности от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, что обусловлено огромным количеством ЛС на фармацевтическом рынке, неэтичным продвижением ЛС, отсутствием качественной информации о ЛС, недостаточными знаниями и навыками критической оценки публикаций. Все это, в свою очередь, приводит к чрезмерному использованию ЛС, неадекватному выбору и назначению, использованию ЛС с недоказанной эффективностью, безопасностью, и избыточным использованием парентеральных путей введения.

По данным ВОЗ 50% ЛС назначаются и принимаются неправильно, имеется практика ненадлежащего самолечения, которому способствуют недоступные цены на ЛС. Для решения проблемы ВОЗ рекомендует реализовать 12 ключевых положений РИЛС, среди которых основными являются доступ к ОЛС, разработка Кр, основанных на принципах ДМ, обеспечение специалистов и потребителей качественной информацией о ЛС (слайд № 2).

**Целью нашего исследования** являлась разработка научно-обоснованных подходов к оптимизации рациональной фармакотерапии в процессе разработки клинических руководств и их внедрении в практическое

здравоохранение в контексте доказательной медицины (слайд №3). Разрешите на задачах, научной новизне, материалах и методах не останавливаться, они представлены Вам в раздаточном материале (слайды № 4, 5, 6, 7).

Результаты аналитической оценки гармонизации процесса отбора ЛС в ПЖВЛС КР с Модельными СОЛС ВОЗ показали, что в 2004 году соответствовали критериям ВОЗ 52,3% ЛС, в 2006 г. – 52,8%, 2009 г. – 49,3%, в 2012 г. – 66,1%, в 2018 г. – 88,2%. При пересмотре ПЖВЛС 2018 года были отобраны 409 ЛС. ЛС подразделены на 30 разделов по профилям применения, в отличие от предыдущих форматов, где ЛС указывались по фармакологическим группам. При этом особенностью новой редакции ПЖВЛС является указание отдельными символами ЛС по их особым указаниям (слайд № 8).

ЛС, рекомендованные к исключению (толперизон, цитиколин, нимодипин, пиритинол, аprotинин, урсодеоксихолевая кислота, теофиллин, аминофиллин, депротенинированный гемодериват, милдронат, алендронат, такролимус, амброксол, ацетилцистеин, кетотифен), которые не соответствуют критериям ВОЗ и ДМ были нами проанализированы в доступных международных базах данных NICE, SIGN, PubMed, Cochrane, TRIP, Medscape, FDA, WHO, HINARI, BNF, где был проведен поиск доказательств. При работе в PubMed и TRIP использовали метод PICO по ключевым словам, найденные публикации критически оценивали инструментом CATs для РКИ.

В результате проведенной оценки в ПЖВЛС нами были оставлены препараты амброксол, ацетилцистеин, аминофиллин, теофиллин, кетотифен, т.к. данные препараты указаны в Кп по пульмонологии, но с указанием, что к следующему пересмотру они будут исключены. Препарат такролимус был оставлен, а также дополнен препаратами эверолимус, микофеноловая кислота, микофенолат, т.к. данные ЛП назначаются при пересадке органов и имеют уровень достоверности доказательств 1 В и 2 В (слайд № 9).

Далее нами проводился сравнительный анализ содержания ПЖВЛС по гармонизации с Модельным СОЛС ВОЗ по ЛС, применяемым при НИЗ (ССЗ, ХОБЛ, СД). Результаты данного анализа показали, что по этим позициям среди включенных ЛС лидируют препараты, применяемые при ССЗ. При этом позиции ЛС, соответствующих критериям ВОЗ, составили в 2004 году 52,5%, в 2006 г. – 50%, в 2009 – 41,8%, в 2012 г. – 46%, в 2018 г. – 86,6%. Также были расхождения по лекарственным формам и дозам (слайд № 10).

При сравнительном анализе ЛС, применяемых при ХОБЛ, отмечаются расхождения с Модельным СОЛС, который в 2004 г. соответствовал критериям ВОЗ на 60%, в 2006 г. – 28,5%, в 2009 г. – 33,3%, 2012 г. – 26,6%, в 2017 г. – 50%. Также отмечаются тенденции несоответствия с критериями ВОЗ по лекарственным формам и дозам ЛС (**слайд № 11**).

Ретроспективный анализ ЛС, применяемых при СД, также показал, что позиции ЛС, соответствующие критериям ВОЗ с 2004 по 2009 годы были на уровне 50%, в 2012 г. – на 60%, в 2018 г. – 100%. Лекарственные формы и дозы были приведены в соответствие с критериями ВОЗ только в 2018 году (**слайд № 12**).

При изучении информированности 107 врачей относительно процедуры формирования ПЖВЛС, было установлено, что 73% респондентов знают о значении ПЖВЛС, но при этом 78% считают, что они составляются на основе формуляра, а 76% - указали на необходимость обучения врачей методологии составления ПЖВЛС. Респондентами были указаны критерии, которые следует учитывать при включении ЛС в ПЖВЛС: это эффективность в 75% случаях, безопасность в 58%, низкая стоимость в 50% (**слайд № 13**).

Результаты оценки утвержденных Кр и Кп показали, что за период с 2009 по 2017 годы утверждены 76 Кр и 159 Кп по разным профилям, которые представлены на диаграмме. Так как отдельные из них повторялись по профилям, их использования для анализа мы отобрали 48 Кр, которые оценивали на соответствии параметрам утвержденной методологии разработки и адаптации Кр МЗ КР (**слайд № 14**).

Согласно оценке по каждому параметру проходным баллом считалась сумма баллов выше 70%. Полученные данные показывают, что выше 70% были оценки по указанию сроков разработки и обновления, этапам оказания медицинской помощи и указанию рецензентов. Также следует подчеркнуть, что рекомендации с уровнями убедительности доказательств согласно утвержденной методологии были выставлены только в 30,4% Кр, в остальных указывались другие градации. При этом в 100% Кр отсутствует фармакоэкономическая оценка предлагаемых вмешательств. На данном слайде указаны Кр по нозологиям с набранными баллами, первым в этом рейтинге оказалось Кр по гепатитам (**слайды № 15, 16**).

Для критической оценки методологического качества утвержденных Кр по международным оценочным инструментам AGREE и AGREE II нами были отобраны 10 Кр по НИЗ. 6 Кр по ССЗ, 1 Кр по БА у детей, 1 Кп по

ХОБЛ, 2 Кр по СД 2 типа. Для Кр до 2016 года мы использовали инструмент AGREE, а для Кр 2017 года – AGREE II. Результаты оценки по 6 разделам опросника AGREE по ССЗ показали, что не по всем разделам Кр набрали 70% и выше, что указывает на проблемы в разделах ясности изложения и формы представления, участия заинтересованных сторон, возможности внедрения, тщательности разработки. В Кр по БА у детей имеются проблемы в области применения и цели, участием заинтересованных сторон, тщательности разработки, ясности изложения, возможности внедрения. В Кп по пульмонологии выявлены недостатки в разделах участия заинтересованных сторон, ясности изложения, возможности внедрения, независимости разработчиков (слайд № 17).

Кр по СД 2 типа мы оценивали по двум инструментам AGREE. Кр за 2010 год по AGREE, а 2017 года – AGREE II. Сравнительная оценка 2-х Кр показала, что в Кр за 2010 г. выявлены проблемы, связанные с участием заинтересованных сторон и возможностью внедрения. В Кр за 2017 год – по области применения и цели, участием заинтересованных сторон, тщательности разработки, применимости. Итоговая оценка Кр за 2017 год составила 67% (слайд № 18).

Также нами проводилась оценка содержания разделов фармакотерапии Кр по НИЗ – ГБ, ХОБЛ, СД 2 типа, которые мы сравнивали с международными Кр. Указанные в наших Кр рекомендации по применению ЛС во многом схожи с международными, но требуют обновления и дополнения по мониторингу лечения, мониторингу безопасности, особым указаниям в зависимости от сопутствующих патологий и возраста (слайд № 19).

Далее нами изучалась практика использования Кр и Кп врачами, в результате чего было показано, что 65% врачей Кр и Кп доступны, в 83% случаях в виде бумажных носителей и 76% респондентов указали на удобство их использования. На практике Кр и Кп используют 60% врачей, т.к. они прошли обучение по работе с Кр и Кп, 75% респондентов они помогают принимать клиническое решение. Но, при этом 53% респондентов указали, что наличие индивидуальных особенностей течения заболеваний не позволяет им выполнить рекомендации из Кр и Кп, 51% - не выполняют их из-за отсутствия необходимого оборудования, 47% - из-за отсутствия ЛС, 15% - из-за несогласия с содержанием Кр и Кп. Следует указать, что нами выявлена обратная корреляционная связь: чем больше стаж работы врача, тем ниже его приверженность к Кр и Кп (слайд № 20).

Изучение вопросов осведомленности 51 пациента о внедряемых Кр и Кп показало, что 16% из них знают, что есть Кр и Кп, 48% - указали, что врачи используют новые подходы в диагностике и лечении, 86% - удовлетворены компетентностью врача, 76% - удовлетворены оказываемыми услугами в ОЗ, 55% - считают, что тактика лечения изменится при использовании новых Кр и Кп. При этом 86% пациентов отметили, что при лечении в стационаре покупают ЛС за свой счет, и 75% пациентов указали, что благодарили врача за оказанные услуги добровольно (слайд № 21).

Для оценки рационального использования ЛС в ОЗ КР нами были отобраны 1378 ИБ в терапевтическом отделении одного из стационаров г. Бишкек, где среди основных лидировали 3 диагноза – сахарный диабет, дисциркуляторная энцефалопатия, диабетическая полинейропатия, а среди сопутствующих – гипертоническая болезнь, ожирение. В 61% случаев пациентами были лица пожилого и старческого возраста. Нами установлена прямая корреляционная связь: чем выше возраст, тем больше диагнозов; чем больше диагнозов, тем больше назначений (статистическая значимость,  $p < 0,05$ ) (слайд № 22).

Анализ структуры назначений проводился по первому назначенному ЛП, и выявил назначение 31 ЛП, при этом в 78% случаев с использованием торговых наименований, в 38,7% - назначением ЛС с недоказанной эффективностью, в 53% - с парентеральным путем введения. При этом 1 пациент в день получал в 67% случаях 6-10 ЛС (слайд № 23).

Так как 61% случаев составляли ИБ пациентов пожилого возраста, нами был проведен фармакоэпидемиологический ретроспективный анализ согласно принятым международным STOPP/START-критериям, которые указывают, какие ЛП следует избегать при назначении и, наоборот, какие следует назначить пожилым пациентам. Для данного анализа были отобраны 987 ИБ пациентов с НИЗ и ДЦЭ, который лидирует по частоте постановки в данной выборке. В этих ИБ отмечается 5996 назначений, из них 62 ЛС, нерекомендованные для пожилых (STOPP-критерии) и 19 ЛС, рекомендованные для пожилых (START-критерии). При СД проанализированы 425 ИБ, в которых было 2218 назначений из 23 ЛП, из них 8 ЛП со STOPP-критериями, 4 ЛП со START-критериями. При этом пациент в день получал 5,2 ЛП. При ГБ в 124 ИБ указаны 1011 назначений из 27 ЛП, из них 18 ЛП со СТОП-критериями, 6 ЛП со СТАРТ-критериями. В день пациент с ГБ получал 8,2 ЛП (слайд № 24).

Из 27 ИБ с ХОБЛ выкопировано 285 назначений из 26 ЛП, из них 11 ЛП со СТОП-критериями, 3 ЛП - со СТАРТ-критериями, при получении одним пациентом в день 10,5 ЛП.

Данные из 411 ИБ пациентов с ДЦЭ выявили 4821 назначение. При этом следует отметить, что данный диагноз отсутствует в МКБ-10, но, тем не менее, в качестве основного диагноза он выставляется. Из 31 ЛП 25 соответствуют СТОП-критериям, 6 ЛП – СТАРТ-критериям. В день 1 пациентс ДЦЭ получал 11,73 ЛП (слайд № 25).

Для изучения причин нерационального использования ЛС нами проводилось анкетирование и интервьюирование 200 врачей и 95 пациентов. Установлено, что основным источником информации о ЛС для 63% врачей являются семинары фармкомпаний, для 61% - листки вкладыши, для 58% - буклеты фармкомпаний. При этом чаще всего респонденты пользуются листками-вкладышами и материалами семинаров от фармкомпаний (по 25%). Они предпочитают данные источники, т.к. 71% врачей считают их более достоверными. Среди акций, проводимых фармкомпаниями, 61% опрошенных указали на полезность предоставляемых материалов, 51% - на организацию учебных мероприятий (слайд № 26). 79% врачей получают от фармкомпаний информацию о неизвестных ранее ЛС, при этом 52% врачей получают от фармкомпаний разные стимулы, и 57% врачей хотели бы получать бонусы в виде денежных выплат (слайд № 27).

Интервьюирование 95 пациентов показало, что основную информацию о ЛС они получают у семейного врача, в 52% случаях, когда приходят на прием к врачу, при этом 26% - занимаются самолечением. Также 58% респондентов указали, что врач им рекомендовал конкретную аптеку для покупки ЛС. Нами установлена прямая корреляционная связь между источником информации о ЛС и стажем работы: чем выше стаж работы врача, тем больше они используют информацию от фармкомпаний (слайд № 28).

Далее нами проводилась оценка физической доступности ключевых ЛС, применяемых при НИЗ, указанных в Кр, Кп и ПЖВЛС. Полученные данные показали, что у нас имеются проблемы с их физической доступностью, даже в г. Бишкек эти лекарства доступны только в 50% случаев. Экономическая доступность ключевых ЛС по отношению СМЗП показала, что иГКС, метформин и гликлазид являются экономически недоступными для населения (слайд № 29).

При оценке коэффициента экономической доступности также оказалось, что ЛС, применяемые при НИЗ с МДЗП являются экономически недоступными, но при этом многие из этих ЛП входят в ДП ОМС, и после их покрытия, становятся доступными для пациента, особенно АГС и бета-адреномиметики. Проведенная оценка показала, что экономически недоступными остаются иГКС, метформин, М-холиноблокаторы (слайд № 30).

Оценка рациональности проводимых централизованных закупок инсулина показала, что имеются проблемы с расчетами фактической потребности в инсулинах как аналоговых, так и человеческих (слайд № 31).

Разрешите на выводах не останавливаться, они представлены в раздаточных материалах.

Спасибо за внимание!

**Председатель:** доклад окончен. У кого есть вопросы соискателю? Пожалуйста, Гульназ Сейитказиевна.

**Бобушева Г.С., к.мед.н., доцент:**

*1 вопрос.* По Вашему мнению, почему у врачей низкая приверженность к назначению препаратов, которые указаны в Кр и Кп?

*2 вопрос.* Кто проводил экспертную оценку качества Кр и Кп?

*3 вопрос.* Чем Вы можете объяснить факты назначения одному пациенту в стационаре 8 и более лекарственных препаратов?

*4 вопрос.* Вы не считаете, что низкая приверженность врачей следовать Кр и Кп говорит о недостаточно хорошем качестве самих Кп? Может надо учитывать оснащенность наших организаций здравоохранения с учетом материальных возможностей нашей страны, как в России, например?

**Зурдинова А.А.** Уважаемая Гульназ Сейитказиевна, разрешите ответить на Ваши вопросы:

1. Низкая приверженность к назначению ЛС из Кр и Кп связана с тем, что процессы внедрения этих документов не проводятся, и связано это, в основном, с отсутствием финансирования данных мероприятий.
2. Экспертную оценку Кр проводили с привлечением специально обученных преподавателей КРСУ по инструменту AGREE и AGREE II.
3. Назначение большого количества ЛС связаны с наличием у пациентов полиморбидности, что влечет за собой назначение нескольких ЛС, но при этом следует отметить, что назначаются также параллельно ЛС с недоказанной эффективностью, что и ведет к полипрагмазии.

4. Да конечно, низкая приверженность врачей следовать Кр и Кп связана с тем, что не все вмешательства, указанные в них, имеются в ОЗ, и это еще раз подчеркивает необходимость проведения адаптации международных Кр к местным условиям с учетом имеющего потенциала ОЗ.

**Председатель:** у кого есть вопросы соискателю? Пожалуйста, Айнура Зарылбековна.

**Кутманова А.З., д.м.н. профессор.**

*1 вопрос.* Изучали ли Вы заинтересованность руководителей ОЗ, чтобы их специалисты были привержены к выполнению рекомендаций в Кр и Кп?

*2 вопрос.* Отмечают ли побочные эффекты, вызванные лекарственными средствами, в историях болезней?

*3 вопрос.* Каковы возможности внедрения результатов Вашей работы в практическое здравоохранение?

*4 вопрос.* Как Ваша седьмая задача отражена в выводах диссертации?

**Зурдинова А.А.** Уважаемая Айнура Зарылбековна, разрешите ответить на Ваши вопросы:

1. Да, руководители ОЗ заинтересованы во внедрении Кр и Кп, т.к. ежеквартально их проверяет ФОМС, у них есть комитеты качества, которые также проверяют истории болезни, но, тем не менее, из-за отсутствия стандартов и индикаторов, соответствующих Кп нет, поэтому у них возникает вопрос какими инструментами они должны руководствоваться при аудите.
2. К сожалению, ни в одной истории болезни мы не нашли записей о выявленных побочных эффектах, и не было ни одной заполненной желтой карточки.
3. При внедрении стандартизованных подходов к разработке Кр, Кп, стандартов и индикаторов, мы сможем получить реальные инструменты для мониторинга и аудита, что позволит улучшить качество оказываемой медицинской помощи, разработать стратегию внедрения Кр в практическое здравоохранение.
4. По седьмой задаче нами были разработаны методические рекомендации по научно-обоснованному подходу к разработке Кр, Кп, стандартов и индикаторов, они поданы в МЗ КР для рассмотрения и утверждения, но пока не прошли согласование со специалистами, и поэтому мы их в выводы не включили.

**Председатель:** У кого есть еще вопросы к соискателю? Пожалуйста, Тамара Семеновна.

**Сабилова Т.С., к.м.н., доцент:**

*1 вопрос.* Что Вам, как исследователю, дало изучение оценки использования Кп и Кр пациентами?

*2 вопрос.* Что должно быть первичным при составлении ПЖВЛС: наличие препарата на рынке или он должен быть в Кп, или наоборот?

*3 вопрос.* Проводился ли фармакоэкономический анализ при составлении ПЖВЛС?

**Зурдинова А.А.** Уважаемая Тамара Семеновна, разрешите ответить на Ваши вопросы:

1. Изучение оценки использования Кр и Кп среди пациентов мы проводили для того, чтобы узнать осведомленность пациентов о проводимых реформах в области Кр и Кп. Т.к. согласно международной практике в МДРГ должны быть включены пациенты, которые являются лицами, адвокатирующими интересы пациентских сообществ, что дает им право знать, какие методы диагностики и лечения они должны получать в соответствии Кр и Кп.
2. Для включения ЛС в ПЖВЛС он должен быть включен в Кр и Кп.
3. При составлении ПЖВЛС только в 1996 году были проведены расчеты потребности и их стоимости, но это был не классический фармакоэкономический анализ как, например, «стоимость-эффективность» и др.

**Председатель:** У кого есть вопросы соискателю? Пожалуйста, Жылдыз Акматовна.

**Махмудова Ж.А., д.м.н., профессор:**

*1 вопрос.* В каких регионах проводилось исследование, и проводился ли сравнительный анализ полученных результатов?

*2 вопрос.* Сколько работ Вами опубликовано, в том числе за рубежом?

**Зурдинова А.А.** Уважаемая Жылдыз Акматовна, разрешите ответить на Ваши вопросы:

1. Исследование проводилось в 4-х областях: г. Бишкек, Чуйская, Ошская, Иссык-Кульская области. Сравнительный анализ по регионам проводился, и он отражен в данных по физической и экономической доступности. При фармакоэпидемиологическом анализе детерминант использования ЛС, мы по регионам их не сравнивали.
2. По результатам работы опубликовано 36 научных трудов, при этом 13 статей, в изданиях, рекомендованных ВАК КР.

**Председатель:** У кого есть вопросы соискателю? Пожалуйста, Исабек Зайлидинович.

**Исмаилов И.З., к.м.н., доцент:**

*1 вопрос.* Вы выявили многочисленные факторы агрессивного маркетинга лекарственных средств, какие пути борьбы с ним Вы можете предложить?

**Зурдинова А.А.** Уважаемый Исабек Зайлидинович, разрешите ответить на Ваш вопрос:

1. Для снижения агрессивного маркетинга необходимо принять Единый этический кодекс, согласно которому должны быть регламентированы все мероприятия фармкомпаний, работающих на территории нашей страны. Между МЗ КР и фармкомпаниями возможно рассмотреть принятие единой формы, определяющей рамки их сотрудничества .

**Председатель:** У кого есть еще вопросы соискателю? Пожалуйста, Марина Сатаровна.

**Молдобаева М.С., д.м.н., профессор:**

*1 вопрос.* Если нет возможности выполнять обследование пациента и его лечение в ОЗ, зачем их указывать в руководствах? Кто это контролирует? И как оценивается тогда их качество?

**Зурдинова А.А.** Уважаемая Марина Сатаровна, разрешите ответить на Ваши вопросы:

1. В КР можно предоставлять информацию более объемную и с перспективой на будущее, с приведением всех ссылок, из Кр необходимо предоставить Кп – краткий алгоритм действий врача, где уже должны быть указаны методы диагностики и лечения, доступные на сегодняшний день с учетом местных условий. Данный процесс должен контролироваться МЗ КР, и разработчики несут ответственность за предложенные рекомендации. Качество Кр и Кп оценивается в МЗ КР, но данная работа показывает, что в основном там оценивается клиническое содержание Кр и Кп. Я также не получила ответ на вопрос - кто оценивает их методологическое качество, на экспертных советах я не слышала обсуждения данного вопроса, в основном там обсуждаются клиническое содержание.

**Председатель:** У кого есть еще вопросы к соискателю? Пожалуйста, Светлана Ибрагимовна.

**Умарова С.И., к.м.н., доцент:**

*1 вопрос.* При расчете экономической доступности Вы рассчитывали стоимость оригинальных или генерических препаратов?

**Зурдинова А.А.** Уважаемая Светлана Ибрагимовна, разрешите ответить на Ваш вопрос:

1. Так как фармацевтический рынок у нас представлен в основном генерическими препаратами, при обходе аптек учитывали стоимость как генерических ЛП, так и генерических препаратов под торговыми наименованиями, цена которых тоже достаточно высока. К сожалению, из-за отсутствия в нашей стране политики ценорегулирования лекарств, стоимость препаратов-генериков под торговыми наименованиями в аптеках сильно не отличается от стоимости оригиналов.

**Председатель:** У кого есть еще вопросы соискателю? Пожалуйста, Уланкул Муктаровна.

**Тилекеева У.М., д.м.н., профессор:**

*1 вопрос.* Данные по фармакоэпидемиологическому анализу применения лекарственных препаратов в Бишкеке Вы получили в многопрофильном стационаре?

*2 вопрос.* Многопрофильные стационары были с хирургическими и реанимационными отделениями?

*3 вопрос.* Анализировались Кр у детей только по бронхиальной астме?

*4 вопрос.* Городской стационар – вторичный или третичный был уровень? Там по STOPP/START критериям необходимо было ориентироваться на разные анализы: по клиренсу креатинина или по клубочковой фильтрации. Там были эти анализы?

*5 вопрос.* Анкетирование врачей и пациентов тоже проводился в этом же стационаре?

*6 вопрос.* У нас есть какой-то правовой, регламентирующий документ о сроках обновления Кр и Кп?

*7 вопрос.* «Ключевые лекарственные средства» - где определена данная терминология, которую Вы используете в выводах?

**Зурдинова А.А.** Уважаемая Уланкул Муктаровна, разрешите ответить на Ваши вопросы:

1. Да, стационар был многопрофильным.
2. Конечно, в данном стационаре были и хирургическое и реанимационное отделения.
3. Да, мы оценивали только БА у детей для сравнения с Кп по пульмонологии у взрослых.
4. Городские стационары были и вторичного и третичного уровня. Клиренс креатинина и клубочковую фильтрацию необходимо измерять при

назначении дигоксина у пожилых пациентов, если доза превышает 125 мг/сутки. У нас таких ИБ было всего 8%, там были данные по креатинину, но расчетов СКФ не было.

- 5. Анкетирование пациентов мы проводили и в стационаре и на первичке. В стационаре в анкетировании участвовали пациенты, находящиеся на момент проведения исследования на стационарном лечении, а на первичке – на момент обращения за медицинской помощью.
- 6. Да, таким нормативным документом является утвержденная в 2008 году методология разработки и адаптации Кр.

**Председатель:** У кого есть еще вопросы соискателю? Вопросов больше нет. Разрешите мне зачитать отзыв научного консультанта, к сожалению, по уважительным причинам Елена Артуровна Вальдман не смогла приехать, но прислала свой отзыв. – зачитывает отзыв научного консультанта (отзыв прилагается).

Позвольте теперь предоставить слово рецензентам.

**ВЫСТУПЛЕНИЯ РЕЦЕНЗЕНТОВ**

**Эрмекбаева Б.А., д.м.н., профессор.** Уважаемый председатель, коллеги, разрешите представить Вашему вниманию рецензию на диссертационную работу Зурдиновой А.А. 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.

**Актуальность темы диссертации.** Рациональное использование лекарственных средств (ЛС) является одним из важнейших факторов, оказывающих существенное влияние на обеспечение доступности лекарственной помощи. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), принятому на международной конференции в Кении в 1985 г., «Рациональное использование ЛС означает, что пациенты их принимают надлежащим образом в соответствии с клинической необходимостью, в дозах, отвечающих их индивидуальным потребностям, в течение адекватного периода времени, при этом стоимость ЛС минимальна для пациентов и для общества в целом».

В настоящее время решение вопросов рационального использования лекарственных средств специалистами здравоохранения и всем населением играет ключевую роль как в снижении заболеваемости и смертности от инфекционных и неинфекционных болезней, так и в сдерживании роста

расходов на медикаменты, так как в мире более 50% ЛС назначают, отпускают или реализуют нецелесообразно, половина больных не применяет их должным образом, а треть населения мира не имеет доступа к необходимым медикаментам. Нерациональное использование лекарственных средств характерно для многих стран, в том числе и для Кыргызстана. Это связано с огромным количеством ЛС, представленных на фармацевтическом рынке, неадекватным выбором ЛС, назначением ЛС, без доказанной эффективности, безопасностью, агрессивным и неэтичным продвижением ЛС фармацевтическими компаниями, отсутствием качественной достоверной информации о ЛС, недостаточными знаниями и навыками критической оценки результатов клинических исследований, чрезмерной нагрузкой медицинских специалистов, а также недоступными ценами на ЛС.

Доказательная медицина (ДМ) в настоящее время рассматривается как основной инструмент продвижения Концепции рационального использования ЛС в практическое здравоохранение. Внедрение принципов ДМ в практическое здравоохранение означает применение на практике научно-обоснованных вмешательств при высоком соотношении эффективности для пациентов и стоимости для системы здравоохранения. Одним из основных методов внедрения ДМ в практическое здравоохранение является создание клинические руководства или протоколы (Кр, Кп).

Кр направлены на рациональный научно-обоснованный выбор конкретной медицинской технологии среди альтернативных, с целью улучшению качества медицинской помощи и способствуют внедрению наилучших научных доказательств в медицинскую практику. При этом необходимо учитывать реальную ситуацию с финансированием системы здравоохранения страны. Для этого нужно проводить фармакоэкономический анализ предложенных вмешательств. Также учитывать предложенные вмешательства при формировании и пересмотрах национальных перечней основных лекарственных средств, при оценке использования ЛС, проведении аудита и мониторинга оказываемых услуг на основе разработанных стандартов и индикаторов, обучения медицинских специалистов и населения.

Исходя из вышеизложенного, диссертационная работа Зурдиновой А.А. выполнена на актуальную тему, в которой были определены цели и задачи проведенного исследования, а также структура и логическое построение диссертационной работы.

**Структура диссертационной работы.** Научно-исследовательская работа, представленная на рецензию, изложена на 368 страницах

компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающей материалы и методы исследования, 4-х глав по результатам собственных исследований, выводов, практических рекомендаций. Список библиографических источников, включает 322 источников, в том числе 139 на русском и 183 на английском языках. Текст диссертации иллюстрирован 80 таблицами, 75 рисунками, 9 приложениями.

Соискателем опубликовано 13 статей в рецензируемых научных периодических изданиях, рекомендованных ВАК КР.

Работа имеет внутреннее единство и свидетельствует о личном вкладе автора в науку. Особо хочется отметить инициативность данной работы.

**Цель исследования поставлена** четко – разработать научно обоснованные подходы к оптимизации рациональной фармакотерапии в процессе разработки клинических руководств и внедрении их в практическое здравоохранение в контексте доказательной медицины.

Поставленные задачи соответствуют достижению поставленной цели.

В первой главе обзора литературы автором проведен анализ научной литературы, документов международных организации, таких как ВОЗ, NICE, AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality), SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), OCEBM (Oxford Center for Evidence-based medicine), BNF, законодательных документы Российской Федерации, Республики Казахстан, Республики Узбекистан, Республики Беларусь, Республики Кыргызстан по рациональному использованию и проблемам нерационального использования ЛС, по проблемам доступности основных ЛС при неинфекционных заболеваниях (НИЗ).

Диссертант, отмечая положительный опыт других стран, делает вывод о необходимости внедрения принципов ДМ в практику врачей КР и важности роли клинических руководств в улучшении качества медицинской помощи.

Вторая глава представлена **методами исследования**, позволившими в полной мере решить поставленные задачи. Подробно описаны 6 этапов исследования, включающие методы анализа процессов отбора ЛС в ПЖВЛС, анкетирования, критической оценки качества Кр и Кп, изучения детерминанты использования ЛС. Объем исследований вполне достаточен. Статистическая обработка материала проведена достаточно в полном объеме.

В третьей главе представлен собственный анализ оценки отбора ЛС в перечень жизненно важных лекарственных средств (ПЖВЛС) в Кыргызской Республике: гармонизация со списком ВОЗ с позиции ДМ, научное обоснование включения ЛС с доказанной эффективностью в ПЖВЛС КР,

сравнительный анализ препаратов из списка ЖВЛС КР с модельным списком ВОЗ по НИЗ с позиции ДМ. В результате проведенного анализа по рекомендации автора работы в 2018 году реализованы и утверждены внесенные предложения по существенной оптимизации дизайна и содержания новой редакции ПЖВЛС.

В главе 4 представлена экспертиза Кр и Кп в КР с позиции ДМ. Ретроспективно оценены утвержденные Кр и Кп на соответствие методологии их разработки и адаптации, анализ их использования в организациях здравоохранения КР за определенный период, при помощи международного инструмента AGREE и AGREE II проведена критическая оценка методологического качества утвержденных Кр по НИЗ, оценены Кр и Кп МЗ КР в сравнении с международными Кр, основанных на ДМ. Резюмируя данную главу, диссертант отмечает, что внесены рекомендации по имеющимся отдельным несоответствиям между Кр КР и международными Кр по НИЗ.

Пятая глава посвящена оценке рационального использования ЛС в организациях здравоохранения КР, в частности фармакоэпидемиологическому анализу использования лекарственных средств и факторам, влияющим на использование лекарственных средств, оценке рационального использования лекарственных средств по STOPP/START-критериям у пожилых пациентов в результате которых автор делает вывод об агрессивном продвижении ЛС фармацевтическими компаниями, полипрогмазии, политерапии и нерациональном расходовании бюджетных средств.

В шестой главе автор оценивает физическую и экономическую доступности ЛС при НИЗ в КР, где подробно описаны доступности фармакотерпии при ГБ, ХОБЛ и СД по Кр.

**Научная новизна.** Впервые с позиций ДМ проведен ретроспективный анализ и оценка реализации основных положений Концепции рационального использования ЛС ВОЗ в КР. Методологически обоснованы подходы к формированию ПЖВЛС, которые включали сравнительную оценку ПЖВЛС, утвержденных Постановлением Правительства КР, в плане гармонизации с списка основных ЛС ВОЗ и критический анализ ЛС, рекомендованных к исключению из последней редакции ПЖВЛС КР.

На основе изучения методологического качества утвержденных Кр и Кп МЗ КР и с учетом последних достижений в области оценки медицинских технологий (ОМТ) разработаны методические рекомендации по научно-

обоснованным подходам в написании Кр и Кп, стандартов, индикаторов, проведению мониторинга их внедрения в практическое здравоохранение, представлены отличительные особенности Кр и Кп, а также описаны возможности внедрения политики ОМТ в КР.

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

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, низкая приверженность врачей следовать Кр, низкая физическая и экономическая доступность отдельных групп ЛС, рекомендованных в Кр.

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

#### **Практическая значимость.**

Результаты проведенных исследований целесообразно использовать при пересмотрах ПЖВЛС, разработке Кр и 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:

- методическая рекомендация «Методология разработки и адаптации клинических руководств, основанных на принципах доказательной медицины» (Приказ МЗ КР № 253 от 30.05.2008 г.);
- методическая рекомендация для работников здравоохранения «Отбор лекарственных средств в Перечень жизненно-важных лекарственных

средств Кыргызской Республики», Бишкек, 2012. – 39 с. (Утверждено и рекомендовано МЗ КР);

- Положение о формировании ПЖВЛС (Приказ МЗ КР № 827 от 14.11.2016 г.);
- разработана методическая рекомендация «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 (ППКР) № 274 от 07.06.2018 г.

**Выводы** соответствуют оставленным цели и задачам.

#### **Рекомендации и вопросы:**

При рецензировании представленной работы возникли следующие вопросы:

1. Вы проводили анализ ПЖВЛС, Кр и Кп, по всем ли препаратам была доказательная база? Как обосновывали, если не было?
2. В качестве рекомендации: провести фармакоэкономический ABC/VEN анализ для повышения возможности закупа и использования препаратов с доказанной эффективностью.
3. В качестве пожелания: продолжать внедрения принципов доказательной медицины.

#### **Замечания:**

1. Задачей номер 7 предполагалась разработка научно-обоснованных рекомендации по совершенствованию процессов разработки Кр и Кп, стандартов и индикаторов их внедрения в практическое здравоохранение, но в тексте работы они разбросаны по главам, желательно все рекомендации собрать в один документ.

**Заключение.** Таким образом, диссертация Зурдиновой А.А. «Научное обоснование рациональной фармакотерапии при разработке и внедрении клинических руководств на основе принципов доказательной медицины» по актуальности темы, объему проведенных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости, соответствует всем требованиям раздела II, пункта 10, предъявляемым к докторским диссертациям «Положением о порядке присуждения ученых степеней» ВАК Кыргызской

Республики и может быть рекомендована к защите в качестве диссертационной работы на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология после устранения замечаний.

**Председатель:** слово предоставляется Зурдиновой А.А. для ответов первому рецензенту.

**Зурдинова А.А.** Глубокоуважаемая Бакытгуль Абкеновна, позвольте выразить Вам благодарность за труд, проделанный Вами при рецензировании диссертационной работы. Разрешите ответить на Ваши вопросы.

1. По тем ЛС, по которым мы не нашли доказательства – они были исключены из ПЖВЛС с обоснованием, что нет доказанной эффективности и безопасности. Если ЛС были в Кр и Кп указаны, они были оставлены в ПЖВЛС, но рекомендованы к исключению к следующему пересмотру – это аминофиллин, теофиллин, амброксол, ацетилцистеин, кетотифен, т.к. на сегодняшний день по ним мы доказательств не нашли. Это подчеркивает, что данные Кр и Кп должны быть пересмотрены.

**Председатель:** Вы удовлетворены ответами, Бакытгуль Абкеновна?

**Эрмекбаева Б.А., д.м.н., профессор** – Да, спасибо.

**Председатель:** слово предоставляется второму рецензенту по работе Зурдиновой А.А. – д.м.н., профессору Сабирову И.С.

**Сабиров И.С., д.мед.н., профессор.**

Уважаемый председатель, коллеги!

**Актуальность** работы не вызывает сомнений, так как проблема рационального использования лекарственных средств является одной из наиболее актуальных в современной медицине. С одной стороны, это обусловлено тем, что лекарственная терапия играет основную роль в лечении большинства заболеваний. С другой - широта современного фармацевтического рынка и огромное количество на нем терапевтических и генерических аналогов являются как причинами неадекватного выбора лекарственных средств, так и предпосылками для внедрения, с целью улучшения клинических, социальных и экономических исходов заболеваний, системы управления в этой важнейшей сфере здравоохранения. Одним из главных требований, предъявляемых к фармакотерапии на современном этапе, является ее фармакоэкономическая (затратная) эффективность, которая определяется тремя основными факторами: эффективностью, безопасностью и стоимостью лечения. Таким образом, в идеале врач, назначая

лекарственное средство конкретному пациенту, должен выбирать из множества терапевтических и генерических аналогов препарат с оптимальным соотношением вышеперечисленных параметров. Эффективность лекарственных средств в соответствии с современными требованиями должна быть доказанной. Для того чтобы отбирать лекарственные средства, соответствующие высшему уровню доказательности, специалист здравоохранения должен быть в курсе всех клинических исследований практически во всех областях медицины, что абсолютно невозможно даже для профессиональных фармакологов, не говоря уже о специалистах, загруженных повседневной клинической работой или отпуском лекарственных средств в аптеке.

К наиболее распространенным врачебным ошибкам относятся назначение противопоказанных больному лекарств, опасных лекарственных комбинаций, неправильных доз, неадекватных по продолжительности курсов лечения, а также назначение лекарственной терапии в тех случаях, когда она не показана.

**Цель исследования:** «Разработать научно обоснованные подходы рациональной фармакотерапии в процессе разработки клинических руководств и внедрении их в практическое здравоохранение в контексте доказательной медицины» исходит из актуальности и сложившейся потребности, предусматривает вскрыть имеющиеся недостатки в реализации Концепции рационального использования лекарственных средств в организациях здравоохранения Кыргызской Республики и выявить причины их происхождения.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключения, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна.** Исследование проведено на достаточном количестве материала, проведен поиск доступной и объективной информации, изучены работы по проблемам рационального использования лекарственных средств, внедрению доказательной медицины в практическое здравоохранение, проведен сравнительный анализ процессов отбора лекарственных средств в перечень жизненно важных лекарственных средств со сравнительным анализом с Модельными списками основных лекарственных средств, дана критическая оценка качества клинических руководств и клинических протоколов, утвержденных МЗ КР при помощи международного инструмента AGREE и AGREE II. Проведен анализ 1373 карт чек-листов оценки использования лекарственных средств, изучено

«качество использования лекарственных средств» в стационарах при основных неинфекционных заболеваниях. Дана оценка физической и экономической доступности лекарственных средств из перечня жизненно важных лекарственных средств – 2018.

Исследование проведено на высоком методическом уровне с использованием современных и информативных методов.

Методологические подходы, статистическая обработка материала, уровень анализа полученных результатов свидетельствуют о достоверности научных положений и выводов диссертации.

*Научная новизна* исследования заключается в том, что автором впервые с позиций доказательной медицины проведен ретроспективный анализ и оценка реализации основных положений концепции рационального использования лекарственных средств в КР. Обоснованы методологические подходы к формированию перечня жизненно важных лекарственных средств в плане гармонизации со списком основных лекарственных средств ВОЗ. Разработаны методические рекомендации по научно-обоснованным подходам в написании клинических руководств и клинических протоколов. Проведен мониторинг их внедрения в практическое здравоохранение. Проведен фармакоэкономический анализ с выявлением проблем нерационального использования лекарственных средств, необоснованного назначения лекарственных средств больным пожилого возраста, определены факторы, влияющие на их использование, дана оценка по физической и экономической доступности лекарственных средств, рекомендованных в разработанных клинических руководствах.

**Научная и практическая значимость.** Работа имеет высокую научно-практическую ценность, поскольку ее результаты могут быть использованы при пересмотрах перечня жизненно важных лекарственных средств, разработке клинических руководств и клинических протоколов, для расчета потребности в лекарственных средствах.

Разработаны и внедрены рекомендации по рациональному применению лекарственных препаратов, такие как «Методология разработки и адаптации клинических руководств, основанных на принципах доказательной медицины», «Положение о формировании ПЖВЛС» и другие, которые ориентированы на решение крупной научно-практической проблемы в системе здравоохранения Кыргызской Республики.

**Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы с указанием предприятий и учреждений, где**

целесообразно их внедрить, а также с указанием научных коллективов, которым следует продолжить или развить соответствующие исследования по использованию материалов диссертации. Результаты работы рекомендуется внедрить при пересмотрах перечня жизненно важных лекарственных средств, разработке клинических руководств и клинических протоколов, для расчета потребности в лекарственных средствах, для оценки физической и экономической приемлемости рекомендуемой фармакотерапии, при разработке программ профессиональной подготовки медицинских специалистов и оптимального использования ограниченных ресурсов – в плане обеспечения доступности качественных медицинских услуг, в том числе лекарственных препаратов.

Работа, предоставленная на защиту, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 4 глав с описанием результатов собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и списка использованных источников литературы, который включает 322 наименований, из них 139 на русском и 183 источников на иностранных языках. Работа изложена на 365 страницах машинописного текста, иллюстрирована 80 таблицами, 75 рисунками и 9 приложениями. Работа имеет внутреннее единство и свидетельствует о личном вкладе автора в науку.

Выводы и практические рекомендации четко сформулированы, полностью вытекают из результатов исследования и являются вполне обоснованными.

Основные результаты исследования в полном объеме отражены в журнальных статьях и неоднократно доложены на международных конференциях.

В процессе ознакомления с работой возникли следующие замечания и вопросы:

Имеются стилистические, грамматические и терминологические ошибки, которые следует устранить.

В таблицу 4.3.4. рекомендуется внести изменения по использованию бета-адреноблокаторов.

В порядке дискуссии, хотелось задать следующие вопросы:

1. Разве для оценки методологического качества клинических протоколов не используется AGREE II?

2. Проводился ли анализ соответствия перечня жизненно важных лекарственных средств Модельному списку основных лекарственных средств ВОЗ в странах СНГ?
3. По 3 пункту основных положений: О каких решениях идет речь, которые принимают специалисты при оказании медицинской помощи, если лечение на основе клинических руководств проводится только в 45% случаев?
4. На каком уровне здравоохранения по вашим данным больше всего происходит расхождение между рекомендациями клинических руководств и реальной ситуацией при назначении лекарственных препаратов?
5. Как можно снизить уровень отвлечения внимания специалистов в лечебных учреждениях?
6. Почему в анализируемых историях болезней пациентов терапевтических отделений преобладали больные сахарным диабетом и его осложнениями?
7. Проводился ли анализ частоты, качества назначения ступенчатой терапии антибиотиками?
8. Как часто используется в лечебном процессе «полипилы» - фиксированные комбинации гипотензивных, бронходилатирующих и других лекарственных средств?

**Заключение.** Работа Зурдиновой Аиды Аширалиевны «Научное обоснование рациональной фармакотерапии при разработке и внедрении клинических руководств на основе принципов доказательной медицины», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 – «Фармакология, клиническая фармакология», является законченным научно-практическим трудом, отличающимся новизной и практической значимостью, вносит существенный вклад в решение важной теоретической и практической задачи в области фармакологии и клинической фармакологии. По актуальности, методологии, предполагаемой научной новизне и практической значимости соответствует требованиям к диссертационным работам и может быть рекомендована на следующий этап рассмотрения в качестве диссертационной работы на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

**Председатель:** слово предоставляется Зурдиновой А.А. для ответов второму рецензенту.

**Зурдинова А.А.:** Глубокоуважаемый Ибрагим Самижонович, позвольте, выразить Вам благодарность за труд, проделанный Вами при рецензировании диссертационной работы. Разрешите ответить на Ваши вопросы.

1. Оценка методологического качества утвержденных Кр указывает на то, что при их утверждении не проводится их оценка с инструментом AGREE.
2. В странах СНГ нами были найдены публикации по гармонизации с Модельным СОЛС в Татарстане, но там авторы анализировали только позиции ЛС, но при этом не сопоставляли их по лекарственным формам и дозам.
3. Да на самом деле специалисты при принятии клинического решения в 75% случаях используют Кр и Кп, но на практике им следуют только 45%. Как показал корреляционный анализ по Спирману, имеется обратная корреляционная связь: чем выше стаж работы врачей, тем меньше они следуют Кр.
4. В рамках нашей работы мы анализировали только стационарный уровень.
5. Для снижения отвлечения врачей необходимо внедрять электронное здравоохранение в ОЗ.
6. Я могу только предположить, что возможно это связано с перегруженностью эндокринологических отделений.
7. Нет, мы не анализировали проведение ступенчатой антибиотикотерапии, т.к. это не входило в задачи нашего исследования.
8. В анализируемых ИБ мы не видели назначения фиксированных комбинаций, только у пациентов с ХОБЛ был назначен серетид в 11% случаев.

**Председатель:** Вы удовлетворены ответами, Ибрагим Самижонович?

**Сабиров И.С., д.м.н., профессор** – Да, вполне.

**Председатель:** слово предоставляется третьему рецензенту по работе Зурдиновой А.А. – д.м.н. Койбагаровой А.А.

**Койбагарова А.А. д.мед.н.:**

Уважаемый председатель, коллеги!

**Актуальность темы диссертации.** Проблемы нерационального использования лекарственных средств являются актуальными и важными для системы здравоохранения во всех странах мира. В результате нерационального применения лекарств развиваются нежелательные

лекарственные реакции (НЛР), вплоть до смертельного исхода. По данным Американского комитета по качеству медицинской помощи смертность от осложнений фармакотерапии входит в первую десятку среди всех причин летальности в общемировом масштабе.

В сообщениях ВОЗ указано, что более 50% всех лекарств назначаются, отпускаются или продаются ненадлежащим образом, и каждый второй пациент принимает лекарства неправильно.

Для реализации компонентов рационального использования лекарственных средств (РИЛС) необходимо внедрение в практическое здравоохранение принципов ДМ, которая является научно-обоснованным подходом в медицинской практике для принятия решения о применении диагностических, лечебных, профилактических мероприятий исходя из имеющихся данных по их эффективности и безопасности. При этом следует отметить, что качественную гарантированную медицинскую помощь нельзя обеспечить на должном уровне, если объем этой помощи не будет соответствовать реальной ситуации финансирования систем здравоохранения стран. Для обеспечения РИЛС ВОЗ рекомендует 12 основных мероприятий, среди которых особое внимание к себе требуют такие мероприятия как использование клинических руководств на практике, составление и использование национальных перечней основных лекарственных средств, использование независимой информации о лекарственных средствах.

Таким образом, внедрение концепций РИЛС, ДМ и ОМТ в практическое здравоохранение Кыргызской Республики также являются необходимыми и своевременными, учитывая ограниченные финансовые ресурсы здравоохранения.

Исходя из вышеизложенного, диссертационная работа Зурдиновой А.А. выполнена на актуальную тему, в которой были определены цели и задачи проведенного исследования, а также структура и логическое построение диссертационной работы.

**Структура диссертационной работы.** Научно-исследовательская работа, представленная на рецензию, изложена на 365 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающей материалы и методы исследования, 4-х глав по результатам собственных исследований, выводов, практических рекомендаций. Список библиографических источников, включает 322 источника, в том числе 139

на русском и 183 на английском языках. Текст диссертации иллюстрирован 80 таблицами, 75 рисунками, 9 приложениями.

Соискателем опубликовано 13 статей в рецензируемых научных периодических изданиях, рекомендованных ВАК КР.

Работа имеет внутреннее единство и свидетельствует о личном вкладе автора в науку. Особо хочется отметить инициативность данной работы.

**Цель исследования** поставлена четко - разработать научно обоснованные подходы к оптимизации рациональной фармакотерапии в процессе разработки клинических руководств и внедрении их в практическое здравоохранение в контексте доказательной медицины.

**Задачи исследования** рационально следуют исходя из поставленной цели.

**Методы исследования** позволяют в полной мере решить поставленные задачи. Объем исследований вполне достаточен. Статистическая обработка материала проведена достаточно в полном объеме. Сделанные выводы обоснованы, они вытекают из полноценного анализа полученных данных.

**Научная новизна.** Большинство результатов являются новыми и имеют высокую ценность для практического здравоохранения. Впервые с позиций ДМ проведен ретроспективный анализ и оценка реализации отдельных положений Концепции РИЛС ВОЗ в КР: научно обоснованы подходы к формированию Перечней жизненно-важных лекарственных средств Кыргызской Республики (ПЖВЛС КР), разработке клинических руководств (Кр), протоколов (Кп), стандартов и индикаторов. Обоснована необходимость проведения оценки методологического качества разрабатываемых клинических руководств по обновленному инструменту AGREE II. Автором выявлены проблемы нерационального использования ЛС, необоснованного назначения ЛС лицам пожилого возраста, определены факторы, влияющие на их использование, отсутствие достоверных качественных источников информации о ЛС, низкая приверженность врачей следовать Кр, низкая физическая и экономическая доступность отдельных групп ЛС, рекомендованных в Кр. Также проведена оценка физической и экономической доступности основных лекарственных средств, применяемых при хронических неинфекционных заболеваниях.

**Практическая значимость.**

Результаты проведенных исследований использованы при 8-м пересмотре ПЖВЛС, который утвержден Постановлением Правительства Кыргызской Республики (ППКР) № 274 от 07.06.2018 г.; на основе

полученных данных разработаны и внедрены методические рекомендации по методологии разработки клинических руководств, отбору лекарственных средств в ПЖВЛС.

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

**Выводы и рекомендации** вытекают из решения задач и подкреплены фактическими данными.

При рецензировании представленной работы возникли следующие вопросы:

1. В чем заключается разница между полипрагмазией и политерапией?
2. В главе 3 вами указано на отсутствие препаратов верапамила, дилтиазема, гидрохлортиазида, ипратропия бромид. С чем это связано и почему их нет, хотя в аптеках их можно купить?
3. Также в данной главе указано на отсутствие нифедипина. Почему его нельзя назначать при артериальной гипертензии?
4. Все ли диагнозы, которые указаны в главе 5, имеются в МКБ-10?
5. Оценивалось ли Вами содержание всех клинических руководств и протоколов? Оценивали ли Вы их содержание?
6. В чем разница между инструментами AGREE и AGREE II?
7. Как Вы видите процессы стандартизации по клиническим руководствам и протоколам? Чем отличаются руководства и протоколы? Какие стратегии Вы предлагаете для внедрения руководств?

Замечания:

- В работе имеются незначительные орфографические и стилистические ошибки.
- Ссылки литературы, необходимо скорректировать и привести в соответствие согласно требованиям ВАК КР.

**Заключение.** Таким образом, диссертация Зурдиновой А.А. «Научное обоснование рациональной фармакотерапии при разработке и внедрении клинических руководств на основе принципов доказательной медицины» по актуальности темы, объему проведенных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости, соответствует требованиям ВАК Кыргызской и Республики и может быть рекомендована к защите в качестве диссертационной работы на соискание ученой степени доктора медицинских

наук по специальности 14.03.06 – «фармакология, клиническая фармакология» после устранения имеющихся ошибок и замечаний.

**Председатель:** слово предоставляется Зурдиновой А.А. для ответов третьему рецензенту.

**Зурдинова А.А.:** Глубокоуважаемая Асель Алмазбековна, позвольте, выразить Вам благодарность за труд, проделанный Вами при рецензировании диссертационной работы. Разрешите ответить на Ваши вопросы.

1. Полипрагмазия – это назначение 5 и более ЛС без учета взаимодействия, показаний к применению. Политерапия – это назначение разных ЛС для лечения разных заболеваний, например при полиморбидности – назначают ЛС от каждого заболевания, но при этом также не учитывают их совместное применение.
2. Данные ЛС на момент проведения исследования отсутствовали в Государственном реестре ДЛО и МТ, и на данный момент находятся на перерегистрации и на рынке отсутствуют. Скорее всего, они в продаже в аптеках были в качестве контрабандной продукции.
3. На самом деле, на рынке имеется только обычная форма нифедипина в дозе 10 мг, которая применяется в качестве токолитика в акушерстве-гинекологии. А при АГ используют ретардные формы нифедипина, а их на рынке нет, и в Реестре тоже на момент проведения исследования отсутствовали.
4. В МКБ-10 отсутствует диагноз ДЦЭ.
5. Клиническое содержание Кр мы не оценивали, только методологическое качество анализировали.
6. Оба инструмента содержат 6 разделов, в каждом разделе AGREE II были сделаны обновления – например, вместо раздела возможность внедрения заменили применимостью. Также в данном инструменте по сумме баллов выставляется общая оценка за Кр. В AGREE данный пункт отсутствовал.
7. Процесс стандартизации предполагает – надо дать четкое определение Кр, Кп, стандарт, индикатор. Стандартизовать уровни градаций доказательств – они должны быть единые, при использовании иных градаций их надо адаптировать под принятую градацию. Кр представляет из себя объемный документ, с описанием всех методов разработки, ссылками, Кп же является «выжимкой» из этого Кр. При этом каждое Кр должно быть подкреплено ремайндерами для специалистов и пациентов. А Кп – стандартами и индикаторами для мониторинга и аудита. Для

внедрения Кр я бы предложила проводить обучение, мониторинг и аудит по разработанным стандартам и индикаторам.

**Председатель:** Вы удовлетворены ответами, Асель Алмазбековна?

**Койбогарова А.А., д.м.н. – Да, спасибо.**

**Председатель:** Переходим к дискуссии. Кто желает выступить?

**ОБСУЖДЕНИЕ**

**Маатов Т.О., к.мед.н., доцент:**

Уважаемый председатель, уважаемые коллеги! Тема данной работы очень актуальна, поскольку впервые в Кыргызстане проведен анализ и оценка клинических руководств и клинических протоколов с помощью международных оценочных инструментов.

Представленная на обсуждение диссертация Зурдиновой А.А. главной целью имеет научное обоснование рациональной фармакотерапии при разработке и внедрении клинических руководств на основе принципов доказательной медицины. Цели, поставленные автором, в целом, достигнуты. По объему выполненных исследований, полученным результатам диссертация Зурдиновой А.А. соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Считаю, что данную диссертационную работу можно рекомендовать к защите.

**Кутманова А.З., д.м.н., профессор.**

Уважаемые коллеги! Диссертационная работа Зурдиновой А.А. очень актуальна. Нерациональное использование лекарственных средств — это большая проблема современности и с помощью данной работы можно устранять недостатки в Кр и Кп. Работа очень объемная, многосторонняя и охватывает проблему рационального использования лекарственных препаратов с разных сторон. Желаю успехов в продвижении Вашей работы на следующих этапах рассмотрения. Я присоединяюсь к высказанному предложению моего коллеги, считаю, что диссертация Зурдиновой А.А. соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям и работу можно рекомендовать на защиту.

**Бобушева Г.С., к.м.н., доцент.**

Уважаемый председатель, коллеги! Диссертационная работа Зурдиновой А.А. имеет грамотно поставленную цель исследования, выполнена с использованием современных методов исследования, необходимых для решения поставленных научных задач и адекватной оценки

полученных результатов. Я считаю, что обоснованность и достоверность результатов, основных положений, выводов, сформулированных автором, сомнений не вызывает.

Оценивая в целом работу положительно, хочу обратить внимание автора на некоторые моменты: подчеркните в презентации практическую значимость вашей работы участие в этом клинических фармакологов, работающих в ОЗ КР.

В целом, считаю работу Зурдиновой А.А. 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, соответствующей основным требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, которую можно рекомендовать на следующий этап публичного обсуждения.

**Председатель:** есть еще желающие выступить? – слово предоставляется профессору Тилекеевой У.М.

**Тилекеева У.М., д.м.н., профессор.**

Уважаемый председатель, коллеги! Работа Зурдиновой А.А. очень объемная, анализ проводился с 2004 года, актуальность не вызывает сомнения. Хотелось отметить свои пожелания и замечания: в основных положениях, определитесь, лекарственный препарат или лекарственное средство. У нас в основных документах используется термин «лекарственное средство». В четвертом положении индикаторы, рекомендованные ВОЗ, посмотрите их новые рекомендации для вторичного уровня здравоохранения. В выводах только в третьем у вас есть статистические данные. Может нужно добавить статистики, учитывая богатую статистику в диссертации, а иначе теоретические выводы носят декларативный характер. Надо усилить выводы цифрами. Внедрения тоже конкретизируйте, на мой взгляд. В целом, считаю работу Зурдиновой А.А. 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, соответствующей основным требованиям ВАК КР, предъявляемым к докторским диссертациям, которую можно рекомендовать на следующий этап публичного обсуждения.

**Председатель:** есть еще желающие выступить? – желающих больше нет.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Заслушав доклад соискателя Зурдиновой А.А., ответы на заданные вопросы, выступления рецензентов и участников дискуссии, участники заседания пришли к следующему заключению.

Диссертационная работа Зурдиновой А.А. 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 представляет собой законченный научный труд, в котором описаны пути решения актуальной проблемы рациональной фармакотерапии при разработке и внедрении Кр на основе принципов ДМ. Полученные результаты исследования имеют большое научно-практическое значение.

По актуальности, научной новизне и практической ценности диссертационная работа Зурдиновой А.А. «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 соответствует требованиям ВАК КР, предъявляемым к докторским диссертациям и, после устранения вышеуказанных замечаний, может быть представлена к следующему этапу рассмотрения.

**Председатель:** предлагаю провести голосование для рекомендации к защите диссертационной работы Зурдиновой А.А.: «Научное обоснование рациональной фармакотерапии при разработке и внедрении клинических руководств на основе принципов доказательной медицины»

### **Результаты голосования:**

«за» - единогласно;

«против» - нет;

«воздержавшихся» - нет.

### **ПОСТАНОВИЛИ:**

решением заседания, признать диссертационную работу Зурдиновой А.А. 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 соответствующей требованиям ВАК Кыргызской Республики, и рекомендовать её к следующему этапу рассмотрения защиты согласно положениям ВАК.

**Председатель:**

доцент кафедры базисной и клинической фармакологии КРСУ, к.м.н.



**А.Т. Шараева**

**Секретарь:**

доцент кафедры базисной и клинической фармакологии КРСУ, к.м.н.

**А.Д. Урманбетова**