

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

На правах рукописи
УДК 616.24-002. 51-085.423:615.33

МОМУНОВА АЙГУЛЬ АБДЫКЕРИМОВНА

**Состояние использования антимикробных средств
в Кыргызстане и пути его коррекции**

14.00.25-«фармакология, клиническая фармакология»

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Бишкек- 2004

2004
19.00 (21)

Работа выполнена в Ошском Государственном Университете

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук,
профессор

А. З. Зурдинов

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук,
профессор

А.И. Елькин

Доктор биологических наук

В.Н. Кобзарь

Ведущая организация: ГУ НИИ фармакологии имени В.В. Закусова РАМН

Защита диссертации состоится «18» июня 2004г. в «15» часов на заседании Диссертационного совета К 14.04.235 при Кыргызской государственной медицинской академии, по адресу: 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Кыргызской государственной медицинской академии.

Автореферат разослан «17» мая 2004 года

Ученый секретарь Диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

 Т.С. Сабирова

Общая характеристика работы

Актуальность исследования. За последние десятилетия XX столетия возникла угроза для здоровья населения в глобальных размерах в связи с тем, что заболевания, которые считались исчезнувшими в развитых странах, возобновились с новой силой. К тому же, повсеместно нарастает полирезистентность возбудителей многих заболеваний и поэтому рост устойчивости микроорганизмов к антимикробным препаратам стала важнейшей проблемой планетарного масштаба.

Проведенные в последние годы исследования показывают, что антибиотикорезистентность достигла критического уровня и распространяется на новые препараты, которые еще широко не использовались в клинической практике (J. G. Bartlet et al., 1998; С.В. Яковлев и соавт., 1998; В.И. Покровский и соавт., 1999; Л.С. Страчунский и соавт., 2000). Это естественное непредотвратимое явление, которое обостряется, если противомикробными средствами злоупотребляют, используют их в чрезмерном количестве, либо неправильно выбирают препараты при лечении заболеваний человека и животных. Результаты фармакоэпидемиологических исследований по использованию антимикробных средств свидетельствуют, что проблема рационального использования этой уникальной группы лекарственных средств является на сегодняшний день приоритетной и ее решение позволит сдерживать процесс растущей антибиотикорезистентности (Л.С.Страчунский и соавт., 1997; А.Г. Чучалин и соавт., 1998; И.В. Отвагин, 1998; С.Н. Козлов и соавт., 2000; А.В. Пьерков, 2001).

Вышеприведенное свидетельствует о том, что изучение вопросов использования антибактериальных средств является чрезвычайно актуальной во всем мире. Проблема рационального использования антимикробных средств является одной из мало изученных также в Кыргызской республике.

Цель исследования. Изучить состояние использования антимикробных средств в южном регионе Кыргызстана и определить пути его коррекции.

Задачи исследования:

1. сбор и анализ данных по использованию антимикробных препаратов в южном регионе Кыргызстана;
2. провести фармакоэпидемиологический и фармакоэкономический анализ использования антимикробных препаратов;
3. провести мониторинг антибиотикорезистентности основных клинически значимых возбудителей заболеваний к антимикробным препаратам;
4. разработка мер вмешательства для улучшения использования антимикробных препаратов.

Научная новизна. Впервые проведены фармакоэпидемиологические исследования по изучению использования antimicrobных средств населением и лечебно-профилактическими учреждениями южного региона Кыргызстана. Определены пути оптимизации использования antimicrobных средств при различных нозологических формах.

Проведены фармакоэкономические исследования с использованием метода минимизации затрат, а также мониторинг резистентности микроорганизмов к antimicrobным средствам.

Практическая значимость. Результаты проведенных исследований дают истинное представление о состоянии использования antimicrobных средств (АМС) в южном регионе Кыргызстана. Аналитические данные фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических исследований могут использоваться для оценки рациональности использования antimicrobных средств и обоснования мероприятий по его коррекции, а также могут использоваться при разработке клинических руководств. Результаты данных исследований могут быть использованы в программах преподавания базисной и клинической фармакологии, клинической фармации, и других дисциплин.

Внедрение. Полученные данные используются в учебном процессе на кафедрах базисной и клинической фармакологии КГМА и медицинского факультета ОшГУ, учитывается Координационным советом МЗ КР при разработке клинических протоколов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. выяснены степень и особенности использования antimicrobных средств населением для самолечения;
2. практика лечения острых респираторных заболеваний в амбулаторных условиях, бруцеллеза, заболеваний дыхательного тракта, ЛОР органов и других в стационарах отличается от современных рекомендаций и является избыточной по суммарной лекарственной нагрузке, назначению антибактериальных и симптоматических средств;
3. фармакоэпидемиологический мониторинг антибактериальной терапии в практике стационаров позволяет устранить проблемы нерационального использования лекарств, такие как полипрагмазия, злоупотребление антибиотиками и инъекционным введением лекарственных средств;
4. фармакоэкономический анализ покупательской способности населения позволяет выработать рекомендации для проведения реформ по улучшению доступности медикаментов.

Апробация. Результаты проведенных исследований доложены на:

1. II съезде Российского Научного общества фармакологов «Фундаментальные проблемы фармакологии», Москва, 2003;
2. IX итоговой конференции молодых ученых, Бишкек, 2003;

3. Естественно - научной конференции ОшГУ «Развитие науки и образования под эгидой Кыргызской Государственности» Ош, 2003 ;
4. III международной конференции «Индия и Кыргызстан: Взаимодействие цивилизаций», Ош, 2003;
5. I съезде фармацевтических работников Кыргызстана «Актуальные проблемы и перспективы развития фармации», Бишкек, 2003;
6. Международной конференции посвященной 2200 - летию Кыргызской Государственности и 10-летию медицинского факультета ОшГУ, Ош, 2003;
7. XI Всероссийском национальном конгрессе «Человек и лекарство», Москва, 2004.

Публикации. По материалам работы опубликовано 9 статей, 2 тезиса.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 115 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Текст диссертации иллюстрирован 16 рисунками, 26 таблицами. Библиографический указатель содержит 169 источников (100 стран СНГ и 69 зарубежных авторов).

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в три этапа и 1-й этап включал проспективное интервьюирование населения, в ходе которого путем посещения 400 семей и опроса одного из взрослых членов семьи выяснялись - какие антибиотики приобретаются самостоятельно, при каких заболеваниях и как долго их применяют, где они были куплены, и что им было известно об этих препаратах. Для его выполнения были разработаны специальные анкеты, состоящие из 16 вопросов.

Материалом для выполнения 2-го этапа исследований послужили 218 амбулаторных карт больных с диагнозом ОРВИ, получивших амбулаторное лечение в 2002 году.

3-й этап включал ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ 1236 историй болезней пациентов из стационаров южного региона Кыргызстана (Баткенской, Ошской и Джалалабатской областей).

Истории болезни, отвечающие требованиям включения/исключения были выкопированы в индивидуальную регистрационную карту (ИРК), где отмечались демографические данные пациента, основной диагноз и сопутствующие заболевания, назначенные лекарственные средства (ЛС) с указанием режима их применения (доза, кратность, путь введения, продолжительность лечения, побочные эффекты и стоимость препаратов). Критерии исключения - наличие у пациента в момент лечения других инфекционных заболеваний, требующих

назначения системных антибиотиков. Истории болезни отбирались в обратной хронологической последовательности, начиная с декабря 2002 года.

Фармакоэпидемиологический анализ проводился по следующим индикаторам с расчетом относительных статистических величин: объем лекарственной нагрузки на одного больного; частота назначения (%) лекарственных средств различных фармакологических классов; частота применения антимикробных средств в целом; доля антимикробных средств различных классов в общей структуре назначенных антибактериальных препаратов; частота парентеральных форм введения.

Проведенное исследование включало также элементы экономического анализа. В 10 аптечных учреждениях трех областных центров был проведен мониторинг розничных цен на антимикробные и другие средства, которые применяются при лечении таких заболеваний как пневмония, ОРВИ, бруцеллез. В исследования включались лекарственные средства из клинических протоколов.

Стоимость антибактериальной терапии, проводимой больным с диагнозом бруцеллез, была рассчитана методом минимизации затрат (Воробьев П.А., 2000). Анализ включал учет только прямых затрат (стоимость медикаментозного лечения), при этом показатель разности затрат - СМА (Cost Minimization Analysis) определяли как разность затрат при схеме лечения согласно клиническому протоколу (ДС1), и схеме лечения из доказательных источников медицины (ДС2): СМА = ДС1-ДС2, где ДС1 и ДС2 – прямые медицинские затраты (Direct Cost) при использовании первого и второго метода лечения.

Мониторинг антибиотикорезистентности проводился по результатам проведенных анализов в бактериологических лабораториях СЭС за 2002 год.

В работе использовалась классификация АТХ (Анатомо-терапевтически-химическая), разработанная для проведения исследований по лекарственной статистике. Статистическую обработку данных выполняли с использованием компьютерной программы, разработанной на основе базы управления данными «Microsoft Excel - 2000».

Результаты исследования и их обсуждение

На возможность приобретения и применения антимикробных средств (АМС), без назначения врача, из опрошенных 400 семей указывали 187 (46,8%). Самостоятельное применение антибиотиков было наиболее характерно для Ошской области – 66,7% и широко распространено в Карасуйском и Узгенском районах (75% и 72,7% соответственно).

Анализ показывает на то, что наиболее часто используются бензилпенициллин (28,9%), тетрациклин (18,7%), ампициллин (16,6%), котримоксазол (12,8%), хлорамфеникол (7,5%). Кроме этого, нередко респонденты указывали на возможность приобретения стрептоцида и фуразолидона. И наиболее часто респонденты отметили факт применения антибиотиков при ОРВИ.

В среднем антибиотики применяются в течение 3,5 дней и из них чаще всего ампициллин. Принимая решения о том, какой антибиотик использовать при ОРВИ у детей, 35% родителей обращались в аптеку, 40% принимали решения самостоятельно, а 25% следовали назначению врача. Среди семей, указавших на возможность приобретения инъекционных АМС без назначения врача, 35% (65/187) опрошенных отдавали предпочтение парентеральным препаратам, в частности бензилпенициллину 29% (54/187) и гентамицину 6% (11/187). При этом 60% антибиотиков были куплены у торговцев на рынке, 30% - в аптеке, 10% - в медучреждениях.

Таким образом, как показало наше исследование, население практически не имеет верных представлений о показаниях к назначению антибиотиков. Так, при наиболее часто указываемых респондентами состояниях (кашель, грипп, ОРВИ и простудные заболевания, расстройство кишечника, повышение температуры) вообще не следует применять антибиотики. Следовательно, это является результатом того, что в Кыргызстане качественной информации разъяснительного характера об антибиотиках недостаточно, и, как следствие, отмечается низкая информированность населения.

Анализ использования антимикробных средств в амбулаторной практике был проведен в трех ГСВ Ошской области. При изучении 218 амбулаторных карт больных с диагнозом ОРВИ пациенты были условно разбиты на 2 группы. Пациенты первой группы (n=110) получали только симптоматическую терапию, а второй (n=108) - как симптоматические, так и антибактериальные препараты. Распределение лекарственных средств по группам приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Частота назначения лекарственных средств (%) при лечении неосложненных ОРВИ верхних дыхательных путей (M ± m)

Группы лекарственных средств	Коды АТХ	Группа 1	Группа 2
Антимикробные препараты для системного применения	J01	-	24,2 ± 2,8
Противокашлевые и отхаркивающие средства	R05, R05D	30 ± 2,7	25 ± 2,3
Анальгетические и антипиретические средства	N02B	89 ± 2,9	85,3 ± 1,7
Витаминные препараты	A11	45,2 ± 2,2	31,4 ± 2,9
Антисептики и препараты для лечения заболеваний горла	R02, D09	35,3 ± 1,4	43 ± 2,9
Препараты кальция	A12AX	8 ± 1,7	3 ± 2,5
Интраназальные средства	R01A	35,2 ± 1,8	18,7 ± 2,8
Антигистаминные средства	R06A	5,2 ± 1,3	6,7 ± 1,6

При этом выяснилось, что пациентам были назначены противокашлевые и отхаркивающие препараты (R05 и R05D), витамины (A11), интраназальные препараты (R05A – «пиносол», галазолин, нафтизин и другие). В 6,3 ±1,3% случаях противокашлевые и отхаркивающие средства были назначены одновременно, что неразумно с точки зрения их фармакодинамического взаимодействия (WHO Model Formulary, M.R. Couper, D.K. Mehta 2002). Два препарата (бромгексин, мукалтин) прописывались 25 раз, 3 средства (бромгексин, мукалтин, йодид калия) 6 раз.

Несмотря на то, что в исследование были включены только случаи неосложненных ОРВИ антибактериальные средства назначались во всех возрастных группах (24,2 ± 2,8% случаев). Тогда как в современных руководствах не рекомендуются использования антибактериальных препаратов при неосложненных формах ОРВИ. Одно АМС было применено в 89 случаях (из них 82% ампициллин). Также отдавалось предпочтение комбинации триметоприма с ко-тримоксазолом (36,3±2,7%). Применение этого препарата в качестве средства для лечения неспецифических заболеваний дыхательных путей признано нерациональным, в связи с высокой частотой резистентности к нему пневмококка, наиболее частого возбудителя бактериальных ОРВИ (Страчунский Л.С., Кречикова О.И., 1999). В 7,7% случаях была назначена комбинация АМС (ампициллин + гентамицин, ампициллин +ко-тримоксазол). Хотя применение гентамицина не оправдано с точки зрения спектра его антимикробного действия и высокой токсичности (Страчунский Л.С. 2002). Монотерапия пероральным антибактериальным препаратом назначалась в 65 случаях (60,2%) и чаще всего ампициллин (28 случаев), ко-тримоксазол (24), эритромицин (12), бензилпенициллин (10), оксациллин (3).

Из представленных данных следует что, при лечении ОРВИ врачами обследованных ГСВ допускается полипрагмазия. Назначаются антибактериальные препараты, которые не показаны для лечения неосложненных ОРВИ. Имеет место назначение ЛС с недоказанной эффективностью при ОРВИ (поливитамины, минеральные добавки), что приводит к росту затрат больного на лечение.

Практика назначения антимикробных средств в инфекционных отделениях.

Были изучены 178 истории болезней с диагнозом бруцеллез. Средний возраст пациентов 35 ± 7,3 лет, критерии включения - острое начало заболевания. Критерии исключения – наличие сопутствующих бактериальных инфекций.

Удельный вес использования отдельных антимикробных средств (АМС) при лечении бруцеллеза приводится в таблице 2.

В инфекционном отделении Джалалабатской областной больницы отмечалась кроме приведенных в табл. 2, высокая частота использования нистатина (60%), также имело место случаи назначения линкомицина (3 случая) и доксициклина (2 случая).

Таблица 2.

Частота использования АМС в инфекционных отделениях при лечении бруцеллеза

Антимикробные средства	Коды АТХ	Баткенская область		Ошская область		Джалалабатская область	
		N/п	%	N/п	%	N/п	%
Гентамицин	J01G	294/68	23%	110/10	9%	43/11	26%
Стрептомицин	J01G	294/70	24%	110/38	34%	43/7	20,5%
Ко-тримоксазол	J01E	294/56	19%	110/4	4%	43/2	4,6%
Тетрациклин	J01A	294/54	18%	110/12	11%	43/6	14%
Хлорамфеникол	J01B	294/24	8%	110/22	20%	43/6	14%
Ампициллин	J01C	294/8	3%	110/2	2%	43/2	4%
Цеклор	J01DA	294/8	3%	110/2	2%	43/1	2%
Рифампицин	J01X	294/4	1,3%	110/10	9%	43/2	4%

Поскольку при всех случаях заболевания предполагается комбинированное лечение данной патологии, то нами проводился качественный анализ использования отдельных препаратов в составе комбинированной терапии.

По Баткенской области наиболее часто встречались следующие три варианта сочетания препаратов:

- стрептомицин в/м + тетрациклин (тб) в течении 10 - 12 дней, с последующей заменой их на гентамицин в/м и ко-тримоксазол (тб) продолжительностью 10 - 12 дней (42% случаев);
- стрептомицин (0,5 г в/м) + тетрациклин (тб.) в течении 10 дней, с их заменой на гентамицин в/м и ко-тримоксазол (10 дней), а далее назначался рифампицин на 6 дней (8% случаев);
- стрептомицин(0,5 г в/м) + левомецетин (тб.) + цеклор (тб.) в течении 12 дней (9% случаев);

В Ошской ООКБ схема терапии имела несколько иную картину и наиболее часто использовались комбинации:

- стрептомицина (0,5г в/м.) и хлорамфеникола (22% случаев);
- стрептомицина с тетрациклином (11% случаев).

В Джалалабатской областной больнице наиболее часто встречаются другие комбинации препаратов:

- гентамицин (80 мг 2раза в/м)+хлорамфеникол + нистатин в течении 10 дней;

- стрептомицин (0,5г в/м 2 раза) +тетрациклин (0,3 г,4раза в день) + нистатин (по 1 таб. 4р).

Из представленных данных следует, что при лечении бруцеллеза в профильных отделениях больниц трех областей юга республики используются неоднозначные схемы. В большинстве случаев они не сопоставимы с режимом лечения данной патологии, который считается наиболее эффективным (доксциклин 200 мг + рифампицин 600-900 мг (15 мг/кг) в день в течении 45 дней (уровень доказательности А), что приводится в доказательных источниках. Имеются и другие схемы лечения относящиеся к уровням В и С (Нанаева Г.К., 2002).

Как известно, прерывистые схемы лечения бруцеллеза в настоящее время не практикуются, также как и комбинация антибиотиков из группы аминогликозидов или их чередование.

Надо отметить, что разработанные вначале и тиражированные у нас клинические протоколы нуждаются в проведении соответствующего мониторинга. Очевидно, требуется активная коррекция клинического протокола по данной патологии с разработкой адекватных мер вмешательства.

Параллельно нами проводился фармакоэкономический анализ использования АМС при лечении бруцеллеза, где рассматривался только учет прямых затрат (стоимость медикаментозного лечения). При этом показатель разности затрат-СМА (Cost Minimization Analysis) определялся как разность затрат при схеме лечения согласно действующему у нас в республике клиническому протоколу (ДС1), и схеме лечения из источников доказательной медицины (ДС2).СМА = ДС1-ДС2, где ДС1 и ДС2 – прямые медицинские затраты (Direct Cost) при использовании первого и второго методов лечения.

Касательно стоимости антибиотикотерапии между предлагаемыми схемами, то разница небольшая (СМА = ДС1-ДС2= 609-585= 24 сома), однако, второй вариант предполагает преимущества схемы амбулаторного лечения и исключения перерыва между курсами. Во втором случае, лечение не приводит к увеличению бюджета на фармацевтические препараты, а со временем может дать экономию по другим параметрам, за счет сокращения затрат на госпитализацию и снижения потребности в наблюдении.

Таким образом, на основании представленных данных можно заключить, что в обследованных нами медицинских учреждениях практика химиотерапии бруцеллеза носит нерациональный характер, как по выбору препаратов, так и по используемой схеме.

Изучение практики назначений антимикробных средств в терапевтических отделениях. Анализ 165 историй болезней, отобранных согласно критериям включения- исключения по поводу внебольничной пневмонии (ВБП) показал, что у 42,6% больных уже проводилась антибактериальная терапия в амбулаторных условиях. Из них 48 % пациентов лечились по назначению врача, а остальные

условиях. Из них 48 % пациентов лечились по назначению врача, а остальные самостоятельно выбирали антибактериальное средство для лечения. В таблице 3 приведены данные о препаратах, которые были использованы пациентами по назначению врачей и в порядке самолечения.

Как видно из таблицы 3, наиболее часто врачи назначали аминогликозиды (36%) и ампициллин (25%). Население больше использует для самолечения ампициллин (39%) и триметоприм + сульфаметоксазол (36%).

Таблица 3.

Антибактериальная терапия ВБП в амбулаторных условиях

Препарат	Коды АТХ	Доля больных (%), получавших препарат	
		Назначение врача	Самолечение
Ампициллин	J01C	25	39
Тетрациклины	J01A	2	12
Ко- тримоксазол	J01E	3	36
Линкомицин	J01FF	2	0
Гентамицин	J01G	36	2
Макролиды	J01FA	6	0
Цефалоспорины	J01DA	4	0

При лечении ВБП в стационарных условиях назначались лекарственные средства из 16 групп. Их количество в различных лечебных учреждениях существенно различалось. Каждый пациент получал на курс лечения в среднем 5,9 ± 1,5 ЛС. В 100% случаев назначались АМС для системного применения, второй по частоте назначения группой ЛС были препараты для лечения кашля и простуды. Их назначали 73,5% пациентам, витаминные препараты получили 58% больных. Средняя длительность антибактериальной терапии составила 10,8± 5,2 дней.

Как показали наши исследования, частота назначения различных групп антибактериальных препаратов в терапевтических отделениях стационаров южного региона при лечении ВБП существенно отличается. Достаточно часто в стационарах Баткенской области (Айдаркенский филиал ООБ и Кадамжайская ЦРБ) использовались препараты пенициллина (46,7% и 40% случаев соответственно), а в Джалалабатской областной больнице их назначение отмечалось всего в 4,5% случаев. Аминогликозиды и пероральные цефалоспорины использовались в наибольшей степени в стационарах Джалалабатской области (30% и 11% случаях соответственно), в Кадамжайской ЦРБ их использование вовсе не отмечалось. Препарат сульфаметоксазол+триметоприм не используется в Ошской областной больнице, тогда как назначение метронидазола занимает ведущие позиции (18%).

В виде монотерапии в терапевтическом отделении Айдаркенского филиала Баткенской областной объединенной больницы используется бензилпенициллин Na (1 млн ЕД 4 р. в сутки, в течение 7-9 дней). Там же бензилпенициллин назначался в комбинации с бисептолом в течение 12–15 дней или же гентамицином (2 р. по 80 мг в/м) в течение 12 дней. Еще отмечались случаи, когда 7 дневное введение бензилпенициллина комбинировалось с бисептолом, с последующей заменой на гентамицин (в/м 2 р., по 80 мг) в течении 8 дней.

В аналогичном отделении Карасуйской ЦРБ наблюдается использование монотерапии бензилпенициллином (по 1 млн ЕД 4 р. в день, 10 дней) и его комбинации с ампициллином (по 0,5, 4р. в день) или же бензилпенициллин (по 1 млн ЕД 6 р.) с гентамицином (по 80 мг 3 раза) в течение 9-14 дней. Еще в качестве третьего препарата иногда использовался бисептол.

В инфекционном отделении Ошской ООКБ в качестве монотерапии назначался бензилпенициллин Na (1 млн ЕД 4 р. в сутки, в течение 7 дней), или ампициллин (по 500 мг, 4 раза в сутки) в комбинации с метронидазолом в течение 10 дней. Также бензилпенициллин (или ампициллин) назначался с гентамицином (80 мг 2 раза в сутки в/м), а в отдельных случаях со стрептомицином (по 0,5 г 2 раза в сутки в/м), в течение 8–10 дней.

В некоторых случаях производилась замена стрептомицина (в/м, 5 дней) на цефазолин (в/м по 1,0 2 раза в день) в течение 7 дней и вновь с заменой на ровамицин в течение 3 дней.

В терапевтическом отделении Джалалабатской ООКБ схема терапии несколько отличалась, где в качестве препарата для монотерапии назначался гентамицин (в/в по 160 мг, 1 раз в день). Данный препарат комбинировался с ампициллином (в/м по 0,5 г, 4 раза в день) и бисептолом в течение 12 дней. В других случаях гентамицин (по 160 мг, в/в, 1 раз в день) в течение 10 дней назначался в сочетании с бисептолом (в течении 9 дней) или ампициллином (в/м по 0,5 г, 4 раза в сутки) с включением цефлора (по 500 мг, 2 раза) продолжительностью 8 дней.

Несмотря на многочисленные сообщения о том, что аминогликозиды не обладают реальной антипневмококковой активностью, плохо проникают в бронхиальный секрет и, более того, не предусмотрены существующими рекомендациями (Чучалин А.Г. и соавт., 1998), гентамицин в обследуемых стационарах назначался как препарат выбора при лечении ВБП. Что касается ко-тримоксазола, то согласно современным рекомендация (Страчунский Л.С. и соавт. 1997), он не действует на атипичные возбудители и может привести к развитию серьезных нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Как показали результаты наших исследований число антибиотиков, выписанных одному больному, было различное. Обычно при проведении комбинированной антибактериальной терапии осуществлялось сочетание от 2^x до 3^x препаратов. Наибольшее использование

комбинированной химиотерапии, до 3^x препаратов, отмечалось в Джалалабатской ООКБ и Кадамжайской ЦРБ (до 50%).

Нами анализировались также 183 истории болезней пациентов с диагнозом обострение хронического бронхита (ОХБ). Средний возраст пациентов составил 51,6 + 13,7 года, 42 (22,9%) из них были старше 65 лет и на рисунке 1 приводится удельный вес отдельных групп препаратов, назначенных при указанной патологии.



Рис. 1 Лекарственные средства применявшиеся у пациентов с ОХБ (%).

Как видно из рисунка 1, антибиотики для системного применения использовались в 99,4% (182/183) случаях и среди них гентамицин занимал ведущие позиции (32,3%), несколько меньше использовались бензилпенициллина натриевая соль, аминопенициллины и ко-тримоксазол (соответственно 21%, 14% и 14%), что показано в таблице 4.

Таблица 4.

Частота применения АМС при обострении хронического бронхита (%)

Антимикробные средства	Коды АТХ	Обследованные лечебно-профилактические учреждения				
		Айдаркен ф. БООБ	Кадамж. ЦРБ	Карасуу ЦРБ	Ош ООКБ	Дж. ООКБ
Бензилпенициллин	J01C	55,7%	29,2%	14,3%	6,4%	-
Ампициллин	J01C	5%	8,3%	28,6%	19,4%	10%
Гентамицин	J01G	13,1%	33,3%	37,4%	27,6%	50%
Ко-тримоксазол	J01E	13,1%	16,7%	11%	27,6%	-
Метронидазол	J01XD	13,1%	4,2%	1,7%	4,2%	-
Цефлор	J01DA	-	8,3%	3,6%	2%	10%
Эритромицин	J01FA	-	-	1,7%	2%	-

Цефалоспорины относительно чаще (в 10% случаях) назначались врачами Джалалабатской областной больницы. При этом имелись и региональные особенности, например, назначение бензилпенициллина в Айдаркенской больнице (55,7%) и в Ошской - резко отличались (6,4%). В Джалалабатском стационаре отмечалось наибольшее использование гентамицина (50%) с режимом дозирования 160 мг, в/в, 1 раз в сутки.

Монотерапия антимикробными препаратами применялась у 43,2% (79/183) пациентов, а большинство - 56,8% (104/183) получали 2-3 антибактериальных препаратов (АБП) на курс лечения.

Кроме того, в обследованных стационарах большой удельный вес в назначениях занимают парентеральные формы антибиотиков, что несомненно ведет к увеличению «скрытых» затрат, связанных с приготовлением и введением препаратов, развитием постинъекционных осложнений, психотравмирующим действием на больного, затратой времени медицинского персонала.

Проведенный нами анализ показал, что практически во всех случаях ОХБ врачи прибегают к химиотерапии с использованием различных групп антибиотиков, независимо от целесообразности. Хотя из литературы известно, что инфекция является причиной обострения заболевания только в 50-60% случаев, а в остальном это может быть вызвано вирусами, воздействием табачного дыма и аллергенов.

Результаты нашего исследования показали, что в южном регионе Кыргызстана наиболее популярными АМС при лечении ОХБ оказались гентамицин, бензилпенициллин, ко-тримоксазол, цефлор, ампициллин. Достаточно редко (0,7%) применялись макролиды. Из них чаще всего назначался эритромицин, который в отличие от ряда современных макролидов (азитромицин, кларитромицин) характеризуется низкой активностью в отношении одного из наиболее вероятных возбудителей ОХБ - *H. influenzae*. Амоксициллин, обладающий существенными преимуществами перед ампициллином по биодоступности и профилю безопасности, применялся только у 2% пациентов, получавших АМС.

Высокая частота применения антигистаминных препаратов при ОХБ, противогрибковых средств, а также назначение БАДов и витаминов свидетельствуют о сохраняющейся практике широкого использования ЛС с недоказанной клинической эффективностью.

Таким образом, результаты наших исследований свидетельствуют о том, что врачами стационаров при лечении ОХБ практикуется назначение АМС без учета их активности в отношении наиболее значимых возбудителей, современных данных об антибиотикорезистентности и особенностей фармакокинетики отдельных лекарственных средств.

Использование АМС в оториноларингологических отделениях.
Проанализировано 92 случая лечения острого синусита и 137 случаев острого

среднего отита у больных в возрасте от 20 до 65 лет. Каждый пациент получал на курс лечения в среднем 3-4 препарата.

Наиболее часто применявшейся группой ЛС были антибактериальные препараты, которые назначались всем пациентам при остром синусите (100%) и несколько реже при остром среднем отите (68% случаев). Далее по частоте назначения следовали препараты кальция (52% и 32%). Кроме того, применялись витамины (24% и 39%), антигистаминные средства для системного применения (9% и 25%), а также ненаркотические анальгетики (9% и 6%).

Лечение острого синусита и острого среднего отита в основном проводилось ампициллином (39% и 41% соответственно). Несколько меньше использовался ко-тримоксазол (32% и 31%), бензилпенициллин (22% и 10%), гентамицин (3,5% и 14%), эритромицин (2,3%) и амоксициллин (0,7%).

Комбинированная антибактериальная терапия применялась при остром синусите в 38% случаев, при остром отите - 58%. Самым распространенным было сочетание ампициллина с ко-тримоксазолом (38% и 64% случаев соответственно). Применялись также комбинации пенициллина и гентамицина с ко-тримоксазолом.

Анализ режимов дозирования проводился для наиболее часто назначавшихся антибактериальных препаратов. Ампициллин (в 100% случаев) назначался в разовой дозе 500 мг и его суточная доза не превышала 2000 мг. Адекватную суточную дозу ампициллина (4000 мг) не получал никто из больных. Доза ко-тримоксазола (в 100% случаев) составляла 1920 мг/сутки, гентамицина в/м по 160 мг в сутки. Средняя продолжительность антибактериальной терапии острого синусита и острого среднего отита составила в стационаре 4-5 дней.

Проведенное исследование позволило выявить ряд серьезных недостатков в лечении острого синусита и острого среднего отита. Одним из них является широкое применение ЛС с недоказанной клинической эффективностью (препараты кальция, антигистаминные ЛС, витамины). Подобная тактика, не улучшая исходы лечения, приводит к существенному увеличению его стоимости, повышает риск развития НЛР. Продолжительность антибактериальной терапии острого синусита (4-5 дней) в стационаре была меньше рекомендуемой (не менее 7-10 дней), необходимой для обеспечения эрадикации возбудителей и предупреждения развития рецидивов.

Таким образом, проведенное исследование выявило существенные отличия реальной практики применения ЛС при остром синусите и остром среднем отите от существующих стандартов терапии. К ним относятся необоснованный выбор антибактериальных препаратов, режимов их дозирования, частое применение ЛС с недоказанной клинической эффективностью, которые могут вести к хронизации процесса, способствовать росту антибиотикорезистентности, повышать риск неэффективности лечения.

Анализ назначения АМС в гинекологических отделениях. Критерии включения в исследование: истории болезни женщин 20-44 лет, находившихся на стационарном лечении с диагнозом 2^x сторонний хронический аднексит.

Для гинекологического отделения г. Кызыл-Кия характерно наибольшее использование бензилпенициллина (20%), а в Карасуйской ЦРБ ампициллина (20%) и ампиокса (11%), тогда как в обследованных отделениях больницы Оша и Кызыл-Кии ампициллин применяется в 8% и 5 % случаях соответственно.

Из аминогликозидов в Ошском роддоме в равной степени использовались гентамицин и канамицин (10%), в Кызыл-Кийском доминировало назначение гентамицина (23%, а канамицина 3%), также они назначались в Карасуйской ЦРБ (гентамицин -2% и канамицин -7%). В Кызыл-Кийском роддоме (13%) отмечено назначение эритромицина при данной патологии. Лекарственные формы и фармакокинетические свойства современных антибиотиков позволяют использовать принцип ступенчатой терапии, то есть начинать курс парентерального введения препаратов, а заканчивать его приемом таблетированных форм. При анализе схем лечения в обследованных нами отделениях отмечалось последовательное назначение различных лекарственных форм метронидазола (метрид 3-4 дня, с заменой на пероральную форму в течении 7-10 дней).

Наибольший удельный вес монотерапии отмечался в гинекологическом отделении Ошского областного роддома (в 32% случаях один из перечисленных препаратов: эритромицин, метронидазол, доксициклин, канамицин, гентамицин). Наибольшее использование комбинированной терапии наблюдалось в гинекологическом отделении Кызыл-Кийского роддома (94%), где имело место назначение на I больного 4^x препаратов (28%, бензилпенициллин в/м по 1 млн ЕД, 4 раза + гентамицин, в/м, по 80 мг 2 раза + метронидазол тб., +эритромицин тб., продолжительностью 7 дней).

При анализе данных по чувствительности возбудителей 239 штаммов, выделенных от стационарных больных условно определялись как «внутрибольничные» и 84 штамма, от амбулаторных больных и здоровых носителей - как «внебольничные» штаммы.

В результате проведенных исследований по изучению чувствительности стафилококков было установлено:

- наибольшую резистентность «внутрибольничные» штаммы проявляют в отношении полимиксина (96,9%), метициллина (92,1%), ристомидина (86,4%), пенициллина (77,1%), тетрациклина (71,9%), канамицина (67 %), левомицетина (66,5%), мандола (65,5%), доксициклина (64,5%), роцефина (62,5%), карбенциллина (61,2%), ампициллина (60,2%);
- по сравнению с «внебольничными» штаммами, резистентность «внутрибольничных» штаммов к канамицину, гентамицину, пенициллину, левомицетину и роцефину достоверно выше, а резистентность к азитромицину и цефобиду - достоверно ниже;

- внутрибольничные штаммы стафилококков характеризуются множественной устойчивостью к противомикробным препаратам, по сравнению с внебольничными штаммами.

Фармакоэкономический анализ назначения антимикробных средств.

Изучение цен на лекарственные средства, включенные в клинические протоколы для лечения мониторируемых заболеваний показало, что цены в разных регионах варьируют (табл. 5).

Таблица 5

Средняя стоимость курса антибактериальной терапии при пневмонии (сом)

Наименование региона	Феноксиметилпенициллин	Ампициллин	Амоксициллин	Эритромицин	Ко-Тримоксазол	Цефаклор
Ошская обл.	29,7	27,8	139,2	54,6	118,5	130,6
Джалал. обл.	32,8	32,3	140,3	57,7	120,5	138,3
Баткенская обл.	30,3	34,8	145,9	58,6	123,3	136,7

Средняя стоимость курсового лечения пневмонии по обследованным регионам составляет: ампициллином-32,6 сома, феноксиметилпенициллином -30,6 сома, амоксициллином-140,8сома, эритромицином -56,8 сомов, ко-тримоксазолом -120,4 сомов, цефаклором 135,8 сомов.

Мониторинг цен на лекарственные препараты применяемые при лечении острых респираторных вирусных инфекций показал, что их цены также отличаются. При лечении ОРВИ средней тяжести в соответствии с клиническими протоколами рекомендуется комбинировать жаропонижающие препараты (парацетамол) с бронхолитиками (сальбутамол, аминофиллин) (таб.6).

Таблица 6.

Стоимость ЛС для курсового лечения ОРВИ (сом)

Регион	Парацетамол	Сальбутамол	Аминофиллин	Средняя стоимость лечения (парацетамол+сальбутамол)	Средняя стоимость лечения (парацетамол+аминофиллин)
Ошская обл.	5,3	73,6	19,3	78,9	24,6
Джалал. обл.	5,3	80,7	22,6	86	27,9
Баткен. обл.	5,8	78,3	20,7	84,1	26,5

Курсовое лечение парацетамолом в комбинации с аминофиллином в среднем по южному региону республики составляет 25,3 сома, в то время как затраты на

курсовое лечение парацетамолом в комбинации с сальбутамолом дороже и в среднем составляет 83,1 сомов.

Из представленных данных следует, что цены на мониторируемые лекарственные препараты имеют некоторые различия между областями южного региона, которые, очевидно, обусловлены затратами на доставку. Что касается стоимости курса лечения отдельными препаратами, то в целом различие составляет 3-4 кратных размеров. Поэтому выбор препарата необходимо проводить исходя из чувствительности предполагаемых возбудителей в каждом регионе, чтобы обеспечить наиболее приемлемый коэффициент «затраты / эффективность».

Таким образом, проведенные нами исследования позволили определить реальную картину антибактериальной терапии выбранных заболеваний с точки зрения рациональности и определить меры вмешательства для ее оптимизации.

Выводы

1. 46,8% населения южного региона Кыргызстана использует antimicrobные средства для самолечения, что увеличивает риск развития полирезистентности возбудителей.
2. Врачи ГСВ Ошской, Джалалабатской и Баткенской областей в 24,2% случаев при ОРВИ назначают antimicrobные средства, а также лекарственные средства с недоказанной эффективностью (поливитамины, БАДы), допускают полипрагмазию.
3. При лечении бруцеллеза в профильных отделениях трех областей юга республики используются неоднозначные схемы, не соответствующие рекомендуемым в доказательных источниках режимам терапии данной патологии.
4. В южных регионах Кыргызстана при лечении внебольничной пневмонии и обострении хронического бронхита врачами практикуется назначение antimicrobных средств без учета их активности в отношении наиболее значимых возбудителей, данных антибиотикорезистентности, а также допускается необоснованное применение лекарств из других групп.
5. В оториноларингологических и гинекологических отделениях юга республики при остром синусите, остром среднем отите и 2^х стороннем хроническом аднексите реальная практика применения медикаментов существенно отличается от существующих стандартов терапии, что может привести к хронизации процесса, способствовать росту антибиотикорезистентности и развитию нежелательных лекарственных реакций.
6. Крайне необходимо налаживание системы мониторинга антибактериальной устойчивости микробов, обязательный учет резистентности возбудителей при

назначении препаратов, ограничение свободной торговли antimicrobных средств и придание им статуса только отпускаемых по рецепту врача.

7. Внедрение методов фармакоэкономического мониторинга в практику учреждений здравоохранения, фармакоэпидемиологический анализ использования, разработка механизмов ценорегулирования на медикаменты, систематическое проведение обучающих курсов для специалистов и населения являются неотложными мерами оптимизации использования лекарственных средств.

Практические рекомендации

1. Вопросы рационального назначения antimicrobных препаратов должны быть внедрены в программы додипломного и последипломного обучения врачей, а разработанные и тиражированные клинические протоколы требуют проведения соответствующего мониторинга.
2. Необходим тесный контакт между специалистами для правильного выбора лечебной тактики, и формирование постоянно действующих комитетов по пересмотру протоколов этиотропной терапии с учетом резистентности бактерий. В каждом лечебно-профилактическом учреждении необходимо иметь локальные данные по резистентности (паспорт резистентности). В первую очередь это относится к отделениям с высокой частотой применения antimicrobных средств.
3. Предлагается дальнейшее внедрение фармакоэпидемиологического мониторинга и осуществление фармакоэкономической экспертизы использования лекарственных средств для внедрения адекватных мер вмешательств в целях рационального их назначения и оптимизации лечения.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. О роли врача в системе использования лекарственных средств // Сб. науч. тр. «Лекарства и здоровье населения» - Бишкек, 2002.-С.162-167. (Соавт. Кулушева Г.А., Кундашев У.К., Айдыралиева А.Т.).
2. Изучение резистентности «внутрибольничных» штаммов стафилококков к антибактериальным средствам // Матер. II Съезда Российского Научного общества фармакологов - Москва, 2003.-С.160. (Соавт. Джумалиева Г.А., Кравцов А.А., Воробьева И.В.).
3. Самостоятельное использования лекарственных средств населением в Кыргызстане // Центрально-Азиатский Медицинский Журнал. - Бишкек, 2003.- №9.-С.208-210. (Соавт. Атабаев И.Н.)
4. Использование лекарственных средств при вирусных заболеваниях дыхательных путей // Центрально-Азиатский Медицинский Журнал. - Бишкек, 2003.-№9.-С.210-212.
5. Состояние использования antimicrobных препаратов населением южного региона Кыргызстана // Вестник ОшГУ. - Ош, 2003. -№6.-С.101-104. (Соавт. Зурдинов А.З., Атабаев И.Н., Худайбердиева Р.С.).

6. Фармакоэкономический анализ использования лекарственных средств в южном регионе Кыргызстана//Матер. III международной конференции «Индия и Кыргызстан: Взаимодействие цивилизаций». - Ош, 2003.-С.174-178.
7. Резистентность микроорганизмов к антимикробным препаратам //Вестник ОШГУ. - Ош, 2003.-№6-С.99-101. (Соавт. Зурдинов А.З., Кудайбердиева И.К., Сариева Ж., Байгасиева А.).
8. Фармакотерапия острого отита и синусита: Результаты фармакоэпидемиологического исследования//Сб. научных тр. «Актуальные проблемы и перспективы развития фармации». - Бишкек, 2003.-С.41-46. (Соавт. Зурдинов А.З.).
9. Мониторинг резистентности микроорганизмов к антимикробным средствам //Сб. науч. тр. «Актуальные проблемы современной медицины» Ош, 2003.- С.81-86. (Соавт. Кудайбердиева И.К., Сариева Ж., Байгасиева А., Уркумбаева К.).
10. Анализ использования антимикробных средств при лечении бруцеллеза в Кыргызстане//Матер. XI Всероссийского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва, 2004.-С.167-168. (Соавт. Зурдинов А.З.).
11. О проблемах химиотерапии бруцеллеза //Журнал «Известия Вузов», Бишкек, 2004.-№2.-С.66-68. (Соавт. Зурдинов А.З.).

АННОТАЦИЯ

диссертации Момуновой Айгуль Абдыкеримовны «Состояние использования антимикробных средств в Кыргызстане и пути его коррекции» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.00.25- «фармакология, клиническая фармакология»

В диссертации представлены данные об использовании антимикробных препаратов населением в целях самолечения и в лечебно-профилактических учреждениях южного региона Кыргызстана.

Установлено, что при лечении бруцеллеза, внебольничной пневмонии, обострения хронического бронхита, острого синусита, острого среднего отита и 2^х стороннего хронического аднексита используются неоднозначные схемы, практикуется назначение антимикробных средств без учета их активности в отношении наиболее значимых возбудителей, данных антибиотикорезистентности, а также допускается необоснованное применение лекарств из других групп.

Врачи обследованных ГСВ при лечении ОРВИ неоправданно назначают антимикробные средства, медикаменты с недоказанной эффективностью, а также допускают полипрагмазию.

На основании проведенных исследований предложены меры вмешательства, направленные на преодоление причин нерационального использования антимикробных средств.

ANNOTATION

of the dissertation «State of antimicrobial drug using in Kyrgyzstan and ways of its correction» presented by Momunova A.A. for getting the degree of candidate of biological sciences in speciality 14.00.25- «pharmacology, clinical pharmacology»

There are presented data of antimicrobial drug use by people for self-therapy and in clinical institutions in the Kyrgyzstan south region in the dissertation. It was estimated that different schemes of antimicrobial therapy are used in the therapy of brucellosis, out-clinical pneumonia, chronic bronchitis, acute sinusitis, acute middle otitis and both sided chronic salpingooforitis.

There were determined administration of antimicrobial drugs without definition of their activity in relation of more important causative microorganisms and data of resistency to antibiotics. There is also ungrounded use of drugs from other pharmacologic classes. Phisicians in investigated Family Doctor Groups unjustifiedly administer antimicrobial drugs without estimated effectivity and also allow polypragmasy.

On basis of carried out investigations the ways of intervention directed on getting over causes of irrational antimicrobial drug use were offered.

Момунова Айгүл Абдыкеримовнанын

«Микробдорго каршы таасир кылуучу дары - дармектердин Кыргызстанда колдонулушунун абалы жана аны ондоо жолдору» темасындагы 14.00.25- «фармакология, клиникалык фармакология» адистиги боюнча биология илимдеринин кандидаттыгына изденүүчү диссертациясынын КЫСКАЧА МАЗМУНУ

Диссертацияда Кыргызстандын түштүк жергесинде микробдорго каршы дары – дармектерди калктын өз алдынча жана саламаттыкты сактоо мекемелери тарабынан колдонуусун изилдөөлөрдүн жыйынтыгы берилген.

Бруцеллезду, өпкөнүн сезгенүүсүн, созуктурулган бронхитти, кулак жана мурун көңдөйчөсүнүн катуу сезгенүүсүн жана созуктурулган эки жактуу аднексит ооруларын дарылоодо туура келбеген ыкмалар колдонуу, дары- дармектердин микробдорго каршы таасирдүүлүгүн эске албоо, антибиотиктерге туруктуулук жөнүндө маалыматтарга көңүл бурулбай,

гаасирсиз жана негизсиз дары заттарын колдонуулар кенири таралганы белгиленди.

Изилденген үй-бүлөлүк дарыгерлер топтору сасык тумоо вирустук инфекция оорусун дарылоодо микробдорго каршы медикаменттерди, ошондой эле гаасирдүүлүгү такталбаган, орунсуз болгон көптөгөн дарыларды колдонуулары аныкталды.

Жүргүзүлгөн изилдөөлөр микробдорго каршы таасир кылуучу дары - дармектерди туура эмес колдонуунун себептерине каршы чараларды иштеп чыгууга негиз болот.

