

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

На правах рукописи
УДК 615.779.9 + 616.24 - 002.5

ТИЛЕКЕЕВА УЛАНКУЛ МУКТАРОВНА

**АНАЛИЗ И ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ СРЕДСТВ
В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ**

14.00.25 - фармакология, клиническая фармакология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Бишкек 2007

Handwritten notes and signatures in the bottom right corner, including the number 33 and a signature.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Работа выполнена на кафедре базисной и клинической фармакологии Кыргызской государственной медицинской академии и Национальном центре фтизиатрии Кыргызской Республики.

Научный консультант:

член-корреспондент НАН
Кыргызской Республики
доктор медицинских наук, профессор Зурдинов Аширали Зурдинович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Вальдман Елена Артуровна
академик НАН Республики Казахстан
доктор медицинских наук, профессор Кузденбаева Раиса Салмаганбетовна
доктор медицинских наук, профессор Шаназаров Алмаз Согомбаевич

Ведущая организация: Российский Университет дружбы народов

Защита диссертации состоится 13 апреля 2007г. в 13 часов на заседании диссертационного совета К 14.06.326 в Кыргызской государственной медицинской академии по адресу: 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Кыргызской государственной медицинской академии по адресу: 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92.

Автореферат разослан 12 марта 2007 г.

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

 - Сабилова Т.С.

Актуальность темы

В 1999г ВОЗ, обобщив достижения в области здравоохранения во всем мире, представила стратегию глобального развития на ближайшие 10 лет, определив одним из основных приоритетов на 21 век повышение эффективности борьбы с заболеваниями, несущими тяжелое бремя болезни, к числу которых относится туберкулез (ТВ). В отчете ВОЗ «О возможностях радикальной победы в борьбе с туберкулезом» отмечено: «Редукция заболеваемости, распространенности и смертности от туберкулеза может быть достигнута к 2015 году в большинстве районов мира, но наибольшие трудности в достижении этой цели будут встречаться в Африке и Восточной Европе», что свидетельствует о масштабности и актуальности этой медико-социальной проблемы современного общества [ВОЗ, 2005].

Несмотря на достигнутые успехи, ситуация по туберкулезу в Кыргызской Республике (КР), как и в других странах Центральноазиатского региона, остается напряженной. Этому способствует ряд отягощающих факторов - сохранение резервуара инфекции в пенитенциарных учреждениях, высокие показатели уровня мультирезистентности, быстрый рост эпидемии ВИЧ/СПИДа, нерациональное распределение ресурсов и их использование и т.д., что требует дополнительного внимания и целенаправленной работы по совершенствованию подходов и методов успешной реализации национальных программ по борьбе с ТВ [ВОЗ 2003, 2005; Цогт Г., 2006].

За последние годы в Кыргызстане стратегия организации противотуберкулезной помощи была кардинально пересмотрена, и одним из ключевых её изменений является внедрение стратегии DOTS (Directly Observed Treatment Short course of chemotherapy), в основе которой лежит концепция стандартной терапии больных туберкулезом - краткосрочный контролируемый курс химиотерапии (ККХТ). Однако практика показывает, что даже самое интенсивное ее проведение не решает всех клинических и эпидемиологических проблем [Zumla A., 1998; Walley J.D. et al., 2001; Seung K.J. et al., 2004; Blumberg et al., 2005], что указывает на ограниченность возможностей классических подходов и ориентирует на разработку принципиально новых направлений поиска.

Новизна современного научного взгляда на инфекционный процесс заключается в признании его общепатологическим феноменом, базирующимся на единстве механизмов инициации каскада патологических изменений и роли адапционно-приспособительных реакций макроорганизма при микробной инвазии, направленных на срочную мобилизацию защитных механизмов [Пак С.Г., Малов В.А., 1998; Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 2000, Шепелев А.П., 2003]. В контексте вышеизложенного, одно из достижений современной медицины - признание универсального механизма повреждающего действия перекисного окисления липидов (ПОЛ) и его роли в патогенезе ряда инфекционных заболеваний [Шувалова Е.П. и соавт., 1996; Leib S.L. et al., 1996; Cohen M.S., 1994; Kim Y.M. et al., 1996; Oursler K.K. et al., 2002], в том числе при туберкулезе легких [Грачева М.П. и соавт., 1996; Абдуллаев Р.Ю., Мишин В.Ю., 1997; Куо Н.Р. et al., 1996; Oursler K.K. et al., 2002]. Установлено, что попадание в организм микобактерий туберкулеза активирует не только ПОЛ, но и образование цитокинов [Шербак И.В., 1992; Гергерт В.Я. и соавт., 1995; Кноринг В.Е. и соавт., 1998; Сиренко И. А., Шматко С. А., 2004], вызывает гипоксию клеток печени и нарушения антиоксидантной системы [Хышиктуев Б.С., 2004]. Установлена прямая связь между интенсивностью процессов ПОЛ и «нитроксидным взрывом» [Каминская Г.Ф., 2003]. Анализ взаимосвязи антимикробной терапии и ПОЛ показал, что при легочном туберкулезе повышается уровень окислительного стресса, сохраняющийся и после 6 месяцев очевидной успешной антимикробной химиотерапии [Plit ML et al., 1998]. При этом у больного развивается новая, стрессовая по своей природе реакция, подавляющая элиминацию возбудителя, рассасывание воспалительного инфильтрата, специфических гранул, заживление полостей распада и репарацию легочной ткани, что требует мобилизации систем защиты, адаптации и компенсации [Стенина М.А. и соавт., 2000; Каминская Г. Ф., 2006].

В связи с этим, уже на ранних этапах химиотерапии применяются многочисленные средства патогенетической и симптоматической терапии - стероидные и нестероидные противовоспалительные средства, антикининовые препараты, иммуномодуляторы, витамины, туберкулин, вакцина БЦЖ и др. [Белянин И.И., 1997; Сабадаш Е.В., 2003; Фесюк Е.Г., 2003; Девятков А.Е., 2005; Чуканов В.И., 2005]. Однако, они, как правило, затрагивают только одно звено патогенеза, в связи с чем, с практической точки зрения, важно выделить ключевые нарушения и проводить их коррекцию согласно общебиологическим принципам реабилитации больного организма, пораженного туберкулезным

процессом [Шевчук Д. В. и соавт., 2000; Гельберг И. С. и соавт., 2002; Карачунский М.А., 2004; Дитятков А.Е. и соавт., 2005; Жук Н.А., 2005].

В связи с утяжелением туберкулезного процесса решение задач современной фармакотерапии ТВ осложняется такими факторами как агрессивная высокодозная химиотерапия, полипрагмазия, значительным увеличением числа полиморбидных больных, лечение которых сопровождается назначением лекарственных средств (ЛС) из других фармакотерапевтических групп, что неизбежно ведет к увеличению частоты побочных реакций (ПР) [Белянин И.И., Абдуллаев Р.А., 1997; Убайдуллаев А.М., 1998; Беллендир Э.Н., 2003; Медунитчина Н.Д., 2003; Карачунский М.А., 2004; Mitchell I et al., 1995; Doyle M., 2002; Rougier F. et al., 2003].

Наряду с признанием важнейшей роли ЛС в здравоохранении, в ключевых документах ВОЗ неоднократно выражалась озабоченность в связи с продолжающимся нерациональным использованием лекарств. ВОЗ призвала улучшить доступность и надлежащее использование ЛС путем усиления мер по улучшению рационального использования лекарственных средств (РИЛС) и вовлечению в этот процесс всех слоев общества, включая работников здравоохранения, потребителей и производителей лекарств [ВОЗ, 1999, 2002, 2006].

Для всех Новых Независимых Государств (ННГ) вопросы РИЛС - наиболее сложный элемент лекарственной политики, обусловленный объективными факторами переходного периода и субъективными причинами, выходящими далеко за пределы обычной биомедицинской модели, влекущий за собой широкий спектр медико-социальных проблем, что определяет необходимость изменений стратегии и тактики РИЛС [Зурдинов А.З., 2001, 2003; ВОЗ 1997; 2000]. В Кыргызстане РИЛС - одна из важнейших задач государства, неотъемлемая часть охраны здоровья и один из путей повышения качества здравоохранения, реализуемая внедрением стандартных схем лечения, предоставлением независимой информации и обеспечением контроля использования ЛС [Государственная лекарственная политика КР, 1997; 2003]. Однако мировой опыт показывает, что на сегодняшний день, преобладает внимание к схемам и исходному вкладу в лечение, тогда как анализ практики назначений ЛС и исследования по выявлению общих проблем РИЛС, представляющие мощный инструмент повышения эффективности и безопасности фармакотерапии, остаются недооцененными [ВОЗ, 2003; 2005].

На сегодняшний день в Кыргызстане имеются лишь единичные исследования по вопросам РИЛС и качеству медикаментозной терапии в

реальной клинической практике [Момунова А.А., 2004; Кулушева Г.А., 2005]. Анализ литературных источников показал, что исследования по РИЛС при лечении туберкулеза также носят крайне ограниченный характер. При этом, в основном, они посвящены вопросам фармакоэкономического анализа, социальных аспектов лечения больных групп риска, оптимизации фармакокинетических свойств противотуберкулезных препаратов (ПТП) и способов их доставки к очагу поражения, создания новых ПТП и вакцин [Акорепанов А.А. и соавт., 1987; Курунов Ю.Н. и соавт., 1995; Paretson R., 2001; Zuger A., 2003; Santha T. et al., 2004; Breen R.A.M. et al., 2004; Carmona L, et al., 2005], а в Кыргызской Республике исследования такого плана вообще не проводились.

Таким образом, суммируя вышесказанное, следует признать, что поиск путей повышения эффективности, безопасности туберкулостатической терапии все еще остается одной из нерешенных проблем не только современной фтизиатрии, но и всего общества, что и определяет чрезвычайную актуальность избранной темы исследований.

Связь темы диссертации с плановыми исследованиями

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научных исследований, проводимых Кыргызской государственной медицинской академией по гранту Министерства образования, науки и молодежной политики (№ государственной регистрации 0002913), в рамках темы «Внедрение в клиническую практику новых фармакологических средств природного и синтетического происхождения. Анализ и пути оптимизации использования лекарственных средств в Кыргызской Республике».

Цель исследования

Провести ретроспективный и проспективный фармакоэпидемиологический анализ использования противотуберкулезных средств в Кыргызской Республике и разработать пути рационализации фармакотерапии туберкулеза.

Задачи исследования

1. Осуществить комплексную оценку основных компонентов менеджмента противотуберкулезных препаратов в Кыргызской Республике.
2. Провести сравнительный ретроспективный и проспективный фармакоэпидемиологический анализ практики назначения ЛС больным туберкулезом легких в интенсивной фазе лечения на областном и республиканском уровнях.

3. Определить приоритетные направления деятельности по РИЛС во фтизиатрической службе Кыргызской Республики и научно обосновать механизмы изменения тактики назначения ЛС.
4. Изучить влияние препарата мексидол на эффективность и безопасность специфической противотуберкулезной терапии у больных с впервые выявленным туберкулезом легких в стационарных условиях и обосновать его применение.
5. Изучить состояние и провести сравнительный анализ результатов мониторинга безопасности ПТП, выявить проблемы и разработать стратегию вмешательств по улучшению ситуации в противотуберкулезной службе Кыргызской Республики.

Научная новизна

Впервые проведен многолетний ретроспективный и проспективный фармакоэпидемиологический анализ использования ЛС у больных туберкулезом легких в интенсивной фазе лечения на областном и республиканском уровнях противотуберкулезной службы. Структурированный подход, используемый при анализе использования ЛС у больных туберкулезом, позволил выявить не только общие, но и частные проблемы назначения ЛС из определенных фармакотерапевтических групп в условиях стационара.

Впервые проведен анализ и выявлены количественные и качественные показатели обеспеченности фтизиатров информацией о ПТП и других ЛС. Выявлен низкий уровень осведомленности взрослых, детей и подростков, больных туберкулезом, о своем заболевании, эффективности и безопасности противотуберкулезных препаратов.

Впервые проведено рандомизированное, плацебоконтролируемое клиническое исследование по изучению влияния препарата мексидол на эффективность и безопасность комбинированных противотуберкулезных препаратов с фиксированными дозами. Установлено его оптимизирующее действие на динамику клинического, рентгенологического, бактериологического, иммунного и психофизиологического статуса у больных с впервые выявленной инфильтративной формой туберкулеза легких.

Патогенетическая обоснованность применения мексидола подтверждена в экспериментальных исследованиях, где впервые в условиях низко- и высокогорья показано позитивное влияние мексидола на поведение, когнитивные функции ЦНС, течение экспериментально - моделируемого стресса и процессы свободно-радикального окисления.

Впервые проведено фармакоэпидемиологическое исследование состояния мониторинга безопасности противотуберкулезных препаратов у всех лиц с впервые выявленным туберкулезом, пролеченных в Кыргызстане в период 2002-2003гг, в ходе которого определены возможные механизмы повышения его эффективности. Впервые разработана комплексная программа повышения безопасности туберкулостатической терапии, показана ее эффективность и приемлемость для всех регионов Кыргызстана, что можно считать начальным этапом формирования системы фармаконадзора во фтизиатрической службе Кыргызской Республики.

Практическая значимость работы

Обоснована необходимость динамичной оптимизации компонентов лекарственного менеджмента (ЛМ) соответственно доминирующим проблемам, стандартам лучших методов клинического лечения, принципам доказательной медицины для эффективной реализации лекарственной политики КР. На основании полученных результатов создана платформа для долгосрочной реализации противотуберкулезной программы «Туберкулез», «Туберкулез-2» и «Туберкулез-3» в Кыргызстане. Полученные в ходе исследования данные по использованию ЛС позволят определить стратегические направления по РИЛС и оптимизировать фармакотерапию туберкулеза. Усовершенствована и внедрена в практику фтизиатрической службы электронная форма регистрационной карты наблюдения за больным туберкулезом «ТВ-01».

Установлено, что препарат мексидол повышает эффективность и улучшает переносимость туберкулостатической терапии и может быть рекомендован в качестве корректорного средства при лечении больных туберкулезом.

Разработанная и внедренная в практику стратегия мониторинга безопасности ПТП в КР повышает качество лечения и комплаентность к лечению.

Результаты работы внедрены в практику всех центров мониторинга при областных центрах борьбы с ТВ, а также в учебный процесс кафедр базисной и клинической фармакологии и фтизиатрии Кыргызской государственной медицинской академии и кафедры реабилитационной медицины Кыргызско-Российского (Славянского) университета.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Реальная клиническая практика использования ЛС для лечения больных туберкулезом в интенсивной фазе ККХТ в стационарных условиях на разных уровнях здравоохранения характеризуется нерациональностью,

что выражается в полипрагмазии, использовании медикаментов с недоказанной эффективностью.

2. Возможность долгосрочной реализации программ борьбы с туберкулезом и их эффективность находится в прямой зависимости от стратегически грамотно спланированной логистики основных механизмов лекарственного менеджмента ПТП.
3. Повышение эффективности терапии и комплаенса пациентов к лечению возможно путем повышения уровня их общей информированности, а также знаний о туберкулезе и его лечении.
4. На основании результатов экспериментально-клинических исследований предлагается использовать мексидол в качестве средства, повышающего эффективность и безопасность специфической фармакотерапии туберкулеза.
5. Повышение качества мониторинга безопасности фармакотерапии достигается мультидисциплинарным подходом, что предполагает привлечение старшего, среднего медицинского персонала и больных туберкулезом.
6. Обеспечение качества мониторинга и сбор объективных данных в привычной практике фтизиатра зависит от наличия приемлемых и удобных форм документации во фтизиатрической службе.
7. Реализация предложенных нами мер вмешательства в значительной степени способствовала решению проблем рациональной фармакотерапии туберкулеза и, несомненно, что в перспективе их результативность будет ещё более существенной.

Личный вклад соискателя в проведении исследования

Сбор и обработка экспериментально-клинического материала, систематизация полученных результатов, их анализ, обобщение и интерпретация проводились лично автором.

Апробация работы

Результаты работы доложены и обсуждены на X, XI, XIII Российских национальных конгрессах «Человек и лекарство» (Москва 2003, 2004, 2006); I Международном съезде фармацевтов Кыргызстана (Бишкек, 2003); съезде фармакологов России (Москва, 2003); Санкт-Петербургской Медицинской Ассамблее «Врач-Провизор-Пациент» (Санкт-Петербург, 2004), международной научно-практической конференции «Теория и практика

фармаконадзора» (Кишинев, 2005); международной научно-практической конференции «Побочные действия, мониторинг, фармаконадзор» (Алматы, 2004); научно-практической конференции с международным участием «Клиническая фармакология в России: достижения и перспективы» (Москва, 2004); международном конгрессе фтизиатров «10 - летний опыт внедрения стратегии DOTS в регионах Кыргызской Республики. Фармаконадзор во фтизиатрии» (Кыргызстан, 2005); 8th ECNP Regional Meeting (Moscow, 2005); 43rd Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (San Francisco, 2005); 8-ом Международном Славяно-Балтийском научном форуме «Гастро-2006» (Санкт-Петербург, 2005); 4-ой Российской конференции «Гипоксия, механизмы, адаптация, коррекция» (Москва, 2005); 2-ом Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания (Бишкек, 2005); 4-ой Международной конференции «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам» (Москва, 2006); заседании тематической группы по лекарственному менеджменту проекта «НОРЕ» (Алматы, 2006); Научно-практической конференции «Актуальные проблемы туберкулеза» (Бишкек, 2006).

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 37 печатных работ, из них - 2 монографии, 22 научных статьи, 15 тезисов.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 245 страницах компьютерного текста и состоит из введения, литературного обзора, материалов и методов исследования, 3 глав с описанием результатов собственных исследований, заключения и выводов. Список литературы включает 383 библиографических источников. Диссертация иллюстрирована 26 таблицами и 37 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В 1 главе представлен обзор и анализ научных публикаций отечественных и зарубежных авторов по проблемам повышения эффективности и безопасности фармакотерапии туберкулеза, вопросам рационального использования ЛС, роли ПОЛ в патогенезе, течении и исходе специфического туберкулезного процесса и возможности коррекции фармакотерапии ТВ. В итоге была аргументирована необходимость проведения всестороннего изучения вопросов использования ЛС в системе фтизиатрической службы и показана чрезвычайная актуальность разработки мер вмешательства по улучшению фармакотерапии туберкулеза в Кыргызстане.

Во 2 главе представлены сведения о материалах и методах исследования, использованных в работе. Фармакоэпидемиологический анализ практики назначения ЛС и безопасности ПТП проводился ретро- и проспективным изучением 729 историй болезни больных, с впервые выявленным ТВ органов дыхания, пролеченных в Национальном центре фтизиатрии (НЦФ) за 5 лет (1996-2000гг), а также 78 и 120 историй болезни больных, пролеченных соответственно, в Джалалабадской областной и Жетыюгузской районной больницах. Все больные находились в интенсивной фазе лечения ККХТ. Анализ использования ЛС осуществлялся без учета ПТП. Сбор данных проводился методом выкопировывания листов назначений и историй болезни в специально разработанную карту.

Для определения доступности информации о ЛС специалистам было проанкетировано 263 врача, что составляет 93,3% от всех практикующих фтизиатров КР. Анкета включала вопросы, касающиеся их профессиональной деятельности, в частности, о ПТП и других ЛС. Для изучения информированности о своем заболевании, ПТП и ЛС было проанкетировано 256 больных ТВ. Анализ степени осведомленности о ТВ, ПТП и ЛС изучался методом опроса независимым интервьюером 138 детей и подростков, находившихся на лечении в детских противотуберкулезных больницах г. Бишкека, Чуйской и Иссыккульской областей. Опрос проводился с помощью специальной анкеты, разработанной совместно с информационным центром Республики Молдова, Институтом потребителей - Consumer Institute for Medicines and Health (Kilen) в Швеции, кафедрой базисной и клинической фармакологии Кыргызской государственной медицинской академии, при консультативной поддержке Джорджтаунского университета (США).

Ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ безопасности ПТП, проведен на основе электронной базы данных о 8300 пациентах с впервые выявленным туберкулезом, пролеченных в 2002-2003гг в КР. Рутинная экспертная оценка заключалась в анализе документально оформленных данных 776 историй болезни больных с впервые выявленным ТВ, пролеченных в НЦФ. Клиническая часть работы выполнялась в дизайне рандомизированного, плацебоконтролируемого полного слепого исследования. От всех участников исследования было получено информированное согласие. Отбор больных проводился строго по критериям, указанным в таблице 1, которые затем были распределены по группам (табл. 2).

Таблица 1

Критерии включения и исключения, больных в клиническое исследование

| Критерии включения | | Критерии исключения |
|--------------------|--|---|
| Диагноз | Впервые выявленный инфильтративный туберкулез легких | <ul style="list-style-type: none"> • Деструктивные формы ТВ |
| Категория (DOTS) | 1 категория | <ul style="list-style-type: none"> • Мультирезистентный ТВ |
| Возраст | 20-60 лет | <ul style="list-style-type: none"> • Тяжелая сопутствующая патология • Группы риска |

Таблица 2

Характеристика групп больных

| Группа | Схема лечения, режим дозирования | Кол-во больных |
|-----------|---|----------------|
| Контроль | Изониазид (100мг) + рифампицин (150мг) + пиразинамид 500мг + этамбутол 400мг или стрептомицин 1,0 | 35 |
| Сравнения | Плацебо + ПТП | 27 |
| Целевая | ПТП + Мексидол, суточная доза 375мг в течение 14 дней | 36 |

Клинический диагноз выставлялся на основе комплекса клинических, бактериоскопических, рентгенологических показателей. Эффективность проводимого лечения оценивалась по динамике выраженности клинических проявлений болезни, сроков абациллирования больных и рентгенологической картины органов грудной клетки. Наряду с клиническим наблюдением у больных определялся комплекс стандартных биохимических лабораторных показателей. Для определения уровня реактивной и личностной тревожности использован тест Ч.Д. Спилбергера - Ю.Л. Ханина. Результаты оценивались по шкале: до 30 баллов - низкая тревожность, 41-45 баллов - умеренная, 46 и более - высокая.

Экспериментальная часть исследования выполнялась в летний сезон года на 530 белых беспородных мышах-самцах, массой тела 18-22г и 180 крысах-самцах, массой тела 180-200г в условиях низкогогорья (г. Бишкек, 760 м над уровнем моря), на 3 и 30 сутки пребывания в условиях высокогорья (перевал Туя - Ашу, 3200 м над уровнем моря). Во всех сериях исследований животные содержались в идентичных условиях вивария. Ориентировочно-исследовательское поведение изучалось в «открытом поле» путем регистрации общей двигательной активности, исследовательского поведения и эмоциональности. Мексидол вводили внутривенно в дозах 50 и 100 мг/кг

массы тела экспериментальных животных, а животным контрольной группы в эквивалентном объеме вводили физиологический раствор. Физиологический раствор и испытуемый препарат вводились животным за 30 минут до опыта.

Оценка влияния препаратов на когнитивные функции осуществлялась с применением методики амнезии условной реакции пассивного избегания (УРПИ) с последующим воспроизведением рефлекса через 24 часа. Антиамнестический эффект оценивался непосредственно после обучения в условиях двух экспериментально-моделируемых амнезий, путем «стирания» памятного следа максимальным электрошоком (МЭШ) через корнеальные электроды и внутривенным введением скополамина в дозе 1,5 мг/кг. Нарушения кратковременной памяти определялись по уменьшению латентного периода воспроизведения УРПИ и времени пребывания в темном отсеке. Тест на воспроизведение кратковременного памятного следа осуществлялся через 24 часа, а на процесс угасания памятного следа - на 7, 14 и 21 сутки после обучения и воздействия амнезирующего фактора (Дюмаев К.М. и соавт., 1995).

Стресспротекторный эффект препарата оценивали в условиях длительной жесткой иммобилизации (12 час). Оценивались количественные и качественные показатели поражения слизистой оболочки желудка крыс (Россоловский А.П., 1974).

Свободно - радикальные процессы в сыворотке крови крыс изучались *in vitro* с помощью хемилюминесцентного метода анализа (Владимиров Ю.А. и соавт., 1989). После взятия проб крови животных забивали и брали органы (печень, сердце, почки, надпочечники, селезенка) для морфологического исследования. Во всех исследованиях образцы органов и тканей были взяты в одних и тех же топографически строго локализованных участках и подвергались общепринятым стандартам оценки морфометрических параметров. Срезы окрашивались гематоксилином и эозином; азур II-эозином; по Ван-Гизону (Волкова О.В., Елецкий Ю.К., 1982).

Глава 3 содержит аналитические данные по оценке текущего состояния менеджмента ПТП в Кыргызстане и результаты оптимизации логистики лекарственного - менеджмента (ЛМ) по компонентам «Отбор» и «Использование».

В соответствии с законом «О лекарственных средствах», наличие ЛС в Списке Основных Лекарственных Средств (СОЛС) гарантирует их физическую и экономическую доступность. На этом основании, для успешной реализации стратегии DOTS, в первый СОЛС (1996г) были включены изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол и стрептомицин, т.е. ПТП для лечения впервые выявленных больных ТВ. Согласно рекомендациям ВОЗ, при отборе препаратов, приоритет должен быть отдан комбинированному ПТП с

фиксированными дозами, что позволяет усилить контроль приема туберкулостатиков, повысить приверженность больных к лечению, предотвратить кражу лекарств и т.д. В связи с этим было инициировано дополнение списка 2-х компонентным препаратом - рифампицин + изониазид (1998). Третий СОЛС (2001) был расширен за счет 3-х и 4-х компонентных ПТП (рифампицин + изониазид + пиразинамид и рифампицин+ изониазид+ пиразинамид+ этамбутол).

Для эффективного внедрения стратегии DOTS плюс, по лечению больных мультирезистентной формой ТВ, четвертый СОЛС (2004) был расширен качественно и количественно за счет включения препаратов резервного ряда (ципрофлоксацин, капреомидин, циклосерин, этионамид, офлоксацин, канамицин, амикацин, парааминосалициловая кислота).

Сравнительный анализ клинико-фармакологических характеристик ПТП выявил несоответствие их дозировок относительно доз, рекомендуемых ВОЗ [ВОЗ, 2003]. Также следует отметить, что не все ПТП были обозначены, как: «Средства, используемые в специализированных учреждениях», что не ограничивает их применение для лечения других неспецифических заболеваний, что может иметь негативные последствия.

Кроме того, отсутствие указаний педиатрических дозировок ПТП, включенных в СОЛС КР создает определенные трудности оптимального дозирования и рационального их использования для лечения детей (табл.3).

Таблица 3

Противотуберкулезные препараты, представленные в СОЛС КР

| Противотуберкулезные препараты | Дозировка |
|--|--|
| Пиразинамид * | 500 мг, 750 мг** |
| Изониазид * | 50 мг**, 100 мг, 150 мг**, 200 мг**, 300 мг, 100 мг/мл, 5 мл** |
| Этамбутол * | 100 мг, 400 мг, 250 мг** |
| Рифампицин+Изониазид * | 150 мг+75 мг, 150 мг+100 мг**, 300 мг+150 мг, 450 мг+300 мг** |
| Рифампицин+Изониазид+Пиразинамид * | 450 мг+ 300 мг+750 мг**, 150 мг+400 мг+ 75 мг*** |
| Рифампицин+Изониазид+Пиразинамид+Этамбутол * | 450 мг+ 300 мг+750 мг х 2+800 мг**, 150 мг+400 мг+ 75 мг+ 275 мг *** |
| Стрептомицин (S) | 0,5 г**, 1,0 г |
| Рифампицин (R) | 100 мг** 150 мг, 300 мг, 450 мг**, 600 мг** 100 мг/5 мл** |

Примечания: * ЛС, применяемые в специализированных лечебных учреждениях;

** несоответствие с Руководством ВОЗ (2003 г);

*** нет должного форматирования дозировок ПТП.

Таким образом, результатом проделанной работы явилось своевременное формирование реальной правовой базы обеспечения физической и экономической доступности ПТП и эффективного рычага реализации новых технологий борьбы с туберкулезом - DOTS и DOTS plus в КР.

В рамках компонента ЛМ «Использование» осуществлено ретро- и проспективное фармакоэпидемиологическое исследование привычной практики использования ЛС, без учета ПТП, за 5 лет (1996-2000гг). Был проведен анализ 729 историй болезни больных пролеченных в НЦФ, а также 78 и 120 истории болезней больных, пролеченных, соответственно в Джалалабадской областной и Джетыгоузской районной противотуберкулезных больницах (табл.4).

Таблица 4

Динамика показателей лекарственной нагрузки (без ПТП)

| Годы | Количество больных | Число назначений | Лекарственная нагрузка на 1 больного |
|------|--------------------|------------------|--------------------------------------|
| 1996 | 34 | 229 | 6,7 ± 0,53 |
| 1997 | 78 | 596 | 7,6 ± 0,38 |
| 1998 | 92 | 599 | 6,5; 5 ± 0,32 |
| 1999 | 94 | 693 | 7,4 ± 0,37 |
| 2000 | 111 | 853 | 7,7 ± 0,30 |

Показатели, отраженные в таблице 4, свидетельствуют о высоком уровне полипрагмазии на протяжении всего анализируемого периода.

Анализ количественных и качественных характеристик рациональности сочетанного использования ПТП с ЛС из других фармакотерапевтических групп выявил высокую степень нерациональности, ведущую к снижению эффективности и усилению нейротоксичности ПТП и других ЛС (табл. 5).

Таблица 5

Показатели нерациональности сочетаний ПТП и ЛС других фармакологических групп

| Годы | Число | | Эффект взаимодействия (%) | | |
|------|---------|--------------------------------|---------------------------|------|---------------------------|
| | больных | нерациональных сочетаний (абс) | снижение эффекта ЛС | ПТП | усиление нейротоксичности |
| 1996 | 36 | 71 | 83,1 | 39 | 11,3 |
| 1997 | 84 | 150 | 78,7 | 34,7 | 18,7 |
| 1998 | 94 | 135 | 87 | 40,2 | 20 |
| 1999 | 101 | 155 | 72,9 | 39,8 | 21,9 |
| 2000 | 119 | 242 | 66,5 | 41,6 | 29,8 |

На рис.1 представлены данные о количественных характеристиках ЛС различных фармакотерапевтических групп, наиболее часто используемых врачами-фтизиатрами.



Рис. 1. Наиболее часто назначаемые лекарственные препараты (%)

Полученные нами данные свидетельствуют об изменении предпочтений врачей к назначению средств из этих групп. Так, в случае использования гемодеза и лидазы отмечена относительно стабильная динамика, за исключением достоверного снижения уровня использования гемодеза в 1999г, а лидазы в 2000г. Анализ использования преднизолона выявил иную картину - стабильно и достоверно повышался уровень назначения преднизолона до максимальных цифр в 2000г. В случае с тиосульфатом также складывалась аналогичная ситуация - число назначений этого препарата увеличилось в 9 раз. Снижением параметров использования всех указанных препаратов, за исключением гемодеза, отличился 1998год.

На следующем этапе оценки использования ЛС проведен детальный анализ наиболее часто используемых ЛС с акцентом на параметры: совместимость, режим дозирования, путь введения. Оценка удельного веса антимикробных препаратов (АМП) от общего числа назначений ЛС показала, что он равен 35%. Наиболее часто назначались ко-тримаксозол, хлорамфеникол, гентамицин, метронидазол, эритромицин. Анализ совместимости первых 3-х препаратов с ПТП указывает на нерациональность такого комбинирования. Сочетанный прием рифампицина с ко-тримаксозолом или с хлорамфениколом приводит к снижению антимикробного эффекта обоих

препаратов в результате фармакокинетической несовместимости, за счет усиления выведения ко-тримоксозола и значительного, до 85%, снижения плазменной концентрации хлорамфеникола.

В случае применения гентамицина на фоне лечения стрептомицином, значительно повышается ото- и нефротоксичность препаратов, т.к. они принадлежат к одной фармакотерапевтической группе. Рациональным признано сочетание ПТП с эритромицином или метронидазолом, т.к. при этом усиливается туберкулостатический эффект рифампицина [ВОЗ, 2004; The Extra Pharmacopoeia, 1996; BNF, 2002].

Второй по частоте и необоснованности назначения фармакотерапевтической группой, вызывающей повышенную настороженность и тревогу, являются витаминные препараты. Это объясняется широко распространенными и часто ошибочными представлениями, как пациентов, так и врачей, о витаминах, что порождает усиленное внимание и необычайно высокий спрос на препараты этой группы [Громова О.А., 2003; Boxtel Van C.J., 2002]. Полученные в ходе фармакоэпидемиологического исследования данные по использованию витаминов (рис.2) показывают, что по частоте назначения лидирует пиридоксин, что вполне объяснимо, т.к. традиционно, в силу сложившегося стереотипа, витамин В₆ назначают для профилактики нейропатий, вызванных изониазидом.

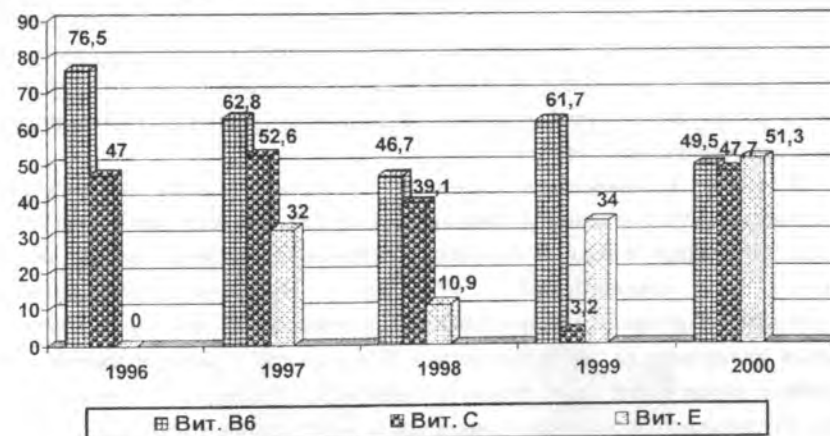


Рис. 2. Частота назначения витаминных препаратов (%)

Данные анализа адекватности режима дозирования пиридоксина и путей его введения показали нерациональность в 100% случаев. Препарат вводился в дозе 50 мг, внутримышечно, что само по себе уже достаточно для развития неврологических осложнений. В то время для предупреждения и коррекции нейропатий, вызванных изониазидом, рекомендуется доза 10 мг, перорально [ВОЗ, 2003; BNF, 2005].

Одной из широко распространенных ошибок является также бесконтрольное использование аскорбиновой кислоты - витамина С [Громова О.А., 2003]. Полученные нами данные согласуются с вышеуказанным фактом, витамин С прочно занимает 2 место после витамина В₆, а в 2000г его назначали даже чаще, чем пиридоксин. При этом следует отметить, что витамин С в 88,3% случаев вводился парентерально. С учетом взаимодействия витаминов между собой, такая практика использования витаминов нерациональна, т.к. витамин С увеличивает потери витаминов В₁₂, В₆ и В₂ из организма. Обращает на себя внимание динамика роста назначений витамина Е за 5 летний период от 0 до 51,3% соответственно в 1996г и 2000г.

Таким образом, на основании анализа результатов проведенного исследования, выявлены основные негативные стороны привычной клинической практики использования ЛС фтизиатрами. Установлена высокая степень полипрагмазии, избыточное применение antimикробных средств, витаминных препаратов, средств симптоматической и патогенетической терапии с недоказанной клинической эффективностью, высокий уровень нерациональных и небезопасных комбинаций, вкпе с неадекватным выбором режима дозирования, путей введения, а также отсутствием мониторинга эффективности фармакотерапии.

В главе 4 приводится клинко - экспериментальное обоснование возможности использования фармакокорректорных свойств мексидола при туберкулостатической терапии больных с впервые выявленным туберкулезом легких в стационарных условиях. В рандомизированном, плацебоконтролируемом, полном слепом клиническом исследовании изучено влияние мексидола на эффективность и безопасность туберкулостатической терапии в интенсивной фазе лечения в стационаре. Результаты, полученные в ходе клинического исследования, выявили положительное влияние мексидола на течение туберкулезного процесса, что выражалось в улучшении клинических, рентгенологических, микробиологических, иммунологических и

биохимических показателей, а также проявлялось в более раннем исчезновении признаков интоксикации, аускультативных симптомов и укорочением сроков абациллирования (рис.3).



Рис. 3. Влияние мексидола на клинические показатели больных ТБ

Изучение безопасности противотуберкулезной терапии на фоне мексидола показало, что в процессе лечения в контрольной группе больных неблагоприятные побочные реакции проявлялись в 14,3% случаев, в группе сравнения – в 11,1%, тогда как у пациентов получавших противотуберкулезную терапию на фоне мексидола побочные реакции не отмечались.

Оптимизирующее действие мексидола подтверждено и показателями абациллирования больных - по сравнению с группой сравнения препарат достоверно способствовал сокращению сроков бактериовыделения (рис. 4).



Рис. 4. Динамика абациллирования больных (%)

Известно, что постановка диагноза "туберкулез" и включение больного в длительный процесс лечения с изменением привычного образа жизни - мощный стрессорный фактор, формирующий различные варианты психоэмоциональных реакций на болезнь, которые часто сопровождаются повышением уровня тревожности, развитием субдепрессивных состояний, нарушениями в эмоциональной и волевой сферах, вегетоастениями, что еще усугубляется и нейротоксичностью ПТП [Валиев Р.Ш., 1998; Макиева В.Г., 1999; Бастрыкина О.В., 2005; Сухова Е.В. и соавт., 2006]. Все эти факторы обуславливают необходимость назначения данной категории больных психотропных препаратов, в частности, транквилизаторов, ноотропов, церебро- и ангиопротекторов. Однако, назначение традиционных психотропных средств во фтизиатрической практике проводится не всегда рационально, например, без учета имеющихся в их спектре дополнительных положительных или негативных эффектов. Поэтому с учетом благоприятного спектра фармакологического действия мексидола, нами изучалось его влияние на уровень тревожности больных.

Тестирование больных до начала лечения выявило одинаково высокий уровень как реактивной, так и личностной тревожности (табл. 6).

Таблица 6

Показатели тревожности больных туберкулезом (стартовое тестирование)

| Реактивная тревожность (%) | | Личностная тревожность (%) | |
|----------------------------|------|----------------------------|------|
| Высокая | 50 | Высокая | 51,1 |
| Умеренная | 41,7 | Умеренная | 34,7 |
| Низкая | 7,95 | Низкая | 14,2 |

На 15-ый день клинического исследования в контрольной группе увеличился удельный вес больных с высоким уровнем тревожности, уменьшилось число - низкотрещовных. В группе сравнения (ПТП + Плацебо) выявлено статистически незначимое увеличение числа высокотрещовных и значительное уменьшение количества больных с умеренной трещовностью.

Анализ данных, полученных у больных 3-ей группы, показывает, что при комбинированном применении туберкулостатиков и мексидола уменьшалось число пациентов с высоким уровнем реактивной трещовности, что сопровождалось увеличением группы умеренно - и низкотрещовных пациентов. Результаты исследований по оценке реактивной и личностной трещовности по отдельным группам больных в динамике представлены на рисунках 5 и 6.



Рис. 5. Уровень реактивной тревожности в динамике (%)



Рис. 6. Уровень личностной тревожности в динамике (%)

Анализ данных личностной тревожности показал, что мексидол уменьшает уровень высокой тревожности, способствуя переходу в умеренную и низкую тревожность.

Таким образом, в ходе исследования было выявлено положительное влияние мексидола на психофизиологическое состояние больных ТВ, что согласуется с данными, в которых были показаны присущие мексидолу сбалансированность выраженного активирующего и транквилизирующего эффектов, отчетливое вегетонормализующее действие и позитивное влияние на сон. Корреляционный анализ установил взаимосвязь терапевтической эффективности мексидола и его транквилизирующих и антиастенических свойств [Телешова Е.С., 2004].

Из вышеприведенных данных клинических исследований следует, что мексидол проявляет выраженные корректорные свойства и может быть рекомендован для широкого использования в системе противотуберкулезной службы с целью повышения эффективности и безопасности противотуберкулезной фармакотерапии.

С учетом того, что у больных туберкулезом немаловажную роль в течении заболевания, играет гипоксический фактор, и данный контингент больных может подвергаться терапевтическим вмешательствам в различных условиях окружающей среды, нами проводилось экспериментальное изучение отдельных свойств мексидола. Изучались влияние препарата на когнитивные функции ЦНС, ориентировочно-исследовательское поведение и стресспротекторный эффект.

Результаты проведенных экспериментов показали вариабельность фармакологического эффекта мексидола в зависимости от сроков адаптации к высокогорью. В ранние сроки адаптации препарат незначительно изменяет исследовательское поведение, угнетает двигательную активность, что, по-видимому, является адаптационной реакцией организма, позволяющей оптимально распределять имеющиеся ресурсы за счет ограничения двигательной активности и эмоциональности в ранние сроки адаптации. При долговременной адаптации препарат не вызывает неврологический дефицит, а ориентировочно-исследовательское поведение аналогично таковому в условиях низкогорья.

Результаты наших исследований при экспериментально моделируемых нарушениях памяти показали, что введение мексидола до сеанса обучения предупреждает развитие амнезии, вызванной МЭШ. При этом достоверно (в

3,2 раза) увеличивается время захода животных в «опасный отсек», и в 2,1 раза - период пребывания в «безопасном отсеке». При скополаминовой амнезии время пребывания животных в «опасном» отсеке под влиянием препарата уменьшалось по сравнению с контролем в 3,3 раза (табл. 7).

Таблица 7

Антиамнестический эффект мексидола, в условиях низкогорья (M±m)

| Группы | Латентный период захода в темный отсек | Время, пребывания в отсеках | |
|--------------------------|--|-----------------------------|------------|
| | | светлом | темном |
| Контроль без МЭШ | 79,6±12,4 | 81,8±10,6 | 38,1±5,3 |
| Контроль + МЭШ | 27,5±8,8 | 58,3±11,4 | 61,6±11,4 |
| Мексидол + МЭШ | 89,31±3,9** | 91,0±8,6** | 29,0±7,3** |
| Контроль без скополамина | 90,1 ± 8,7 | 103,2±7,9 | 16,8±6,4 |
| Контроль со скополамином | 25,9±4,4 | 45,0±3,2 | 73,9±5,7 |
| Мексидол + скополамин | 96,6±3,6* | 76,6±10,0* | 23,4±1,1* |

Примечание:** P < 0,01

Результаты изучения влияния мексидола на сохранность памятного следа показали, что препарат снижает показатели его угасания через 7, 14 и 21 сутки после обучения УРПИ. Положительное мнотропное действие мексидола сохраняется и в условиях кратко- и долгосрочной адаптации к естественному высокогорью.

Таким образом, мексидол в условиях адаптации к высокогорью оказывает позитивное нейро-, психо- и мнотропное действие, и представляет интерес как перспективное лекарственное средство для коррекции комплекса нарушений, вызванных туберкулопатиками при их использовании в условиях разных высот.

В главе 5 представлены результаты изучения состояния и сравнительного анализа мониторинга безопасности ПТП, выявленных проблем, а также стратегия и результаты вмешательств по улучшению ситуации во фтизиатрической службе Кыргызской Республики по фармаконадзору.

Проведенный ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ безопасности ПТП на основе электронной базы данных у 8300 пациентов с впервые выявленным туберкулезом, пролеченных в 2002-2003гг в КР, показал, что ПР на ПТП были выявлены всего лишь у 0,9% больных (рис. 7).

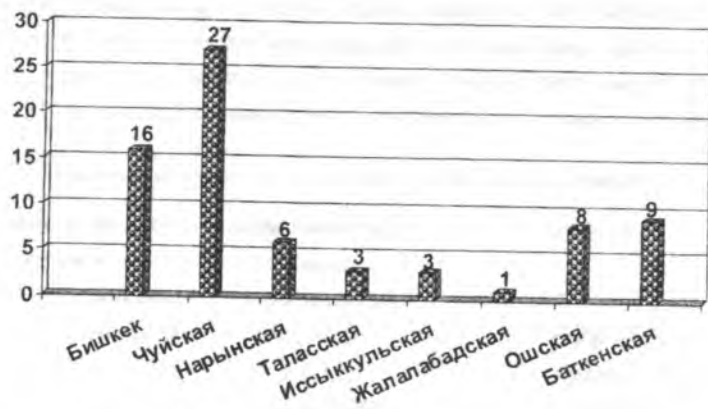


Рис. 7. Данные о ПР ПТП за 2002-2003 гг по регионам (абс)

На наш взгляд, это не отображает объективную реальность, т.к. согласно мировой статистике ПР развиваются у 10 - 40% пациентов [ВОЗ, 2005], и данные, полученные в ретроспективном исследовании, могут свидетельствовать о низком уровне мониторинга безопасности.

Для изучения параметров безопасности ПТП (диагностика, регистрация и мониторинг) в привычной практике фтизиатра проведена рутинная экспертная оценка 776 историй болезни больных с впервые выявленным ТВ, пролеченных в НЦФ, в ходе которой выявлены документально оформленные проявления ПР ПТП у 11,7% больных. Таким образом, полученные данные охарактеризовали реальную ситуацию по безопасности ПТП и явились базовой платформой для разработки стратегии вмешательств по улучшению мониторинга ПР ПТП в противотуберкулезной службе Кыргызской Республики.

С целью улучшения мониторинга безопасности ПТП на различных уровнях фтизиатрической службы были определены ключевые блоки приоритетных мер воздействия.

1. Административные вмешательства - введение в штатное расписание должности клинического фармаколога, в обязанности которого входит анализ фармакотерапии и оценка рациональности использования ЛС, работа с медицинским персоналом (врачи, медсестры), пациентами и их родными. Издание Приказа по фтизиатрической службе КР «Об улучшении работы медицинских учреждений по контролю и регистрации

побочных реакций при применении лекарственных средств» № 34, от 15.09.2003г.

2. Образовательные мероприятия - информирование, ознакомление фтизиатров и врачей ГСВ с приказом № 34 и «Желтой картой», обеспечение картами-сообщениями, проведение обучающих мероприятий.
3. Организационно-методические подходы - совершенствование электронной формы регистрации ПР в учетной документации - карта наблюдения за лечением больного туберкулезом - «ТВ-01» в системе электронного слежения; организация, оформление и доставка в центральную контрольно-аналитическую лабораторию Департамента лекарственного обеспечения и медицинской техники Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (ДЛО и МТ МЗ КР) «подозреваемого» материала (остатки лекарств, шприцы, растворители).

На первом этапе в НЦФ совместно с клиническим фармакологом проведено 14 образовательных мероприятий, включающих лекции, практические занятия с анализом историй болезней пациентов, получающих лечение в НЦФ, консультативно - разъяснительную работу по повышению качества и отработки навыка заполнения «Желтых карт». Результатом работы явилась регистрация и оформление 45 карт-сообщений о ПР и дальнейшая их передача в информационный центр ДЛО и МТ МЗ КР.

Далее работа в этом направлении была продолжена среди фтизиатров и врачей центров семейной медицины на областном и районном уровнях, на выездных семинарах, проведенных во всех регионах Кыргызской Республики (табл.8).

Таблица 8

Параметры образовательных мероприятий

| | 2004 г | 2005 г | 2006 г | Всего |
|------------------|--------|--------|--------|-------|
| Кол-во семинаров | 40 | 71 | 19 | 130 |
| Фтизиатры | 53 | 224 | 140 | 417 |
| Врачи ГСВ | 46 | 451 | 53 | 550 |
| Медсестры | 22 | 54 | 57 | 133 |
| Всего обучено | 121 | 729 | 250 | 1100 |

Организационно-методические мероприятия включали формирование и закрепление навыков заполнения карт-сообщений о ПР при регулярных выездных мониторингах (4 раза в год), проведение информационно-консультативной и разъяснительной работы среди фтизиатров и врачей семейной медицины.

Цифровые данные, представленные в табл.8, показывают, что по количеству семинаров и числу слушателей из числа фтизиатров и врачей ГСВ наиболее продуктивным был 2005 год, что отразилось на показателях эффективности работы. Анализ работы по мониторингу и регистрации ПР за 2005 год показал хорошую результативность - количество карт-сообщений возросло до 50. Знаменательным фактом явилось поступление сообщений о ПР из всех 7 областей Кыргызской Республики (рис. 8), что может быть расценено как начальный этап формирования системы фармаконадзора во фтизиатрической службе КР.

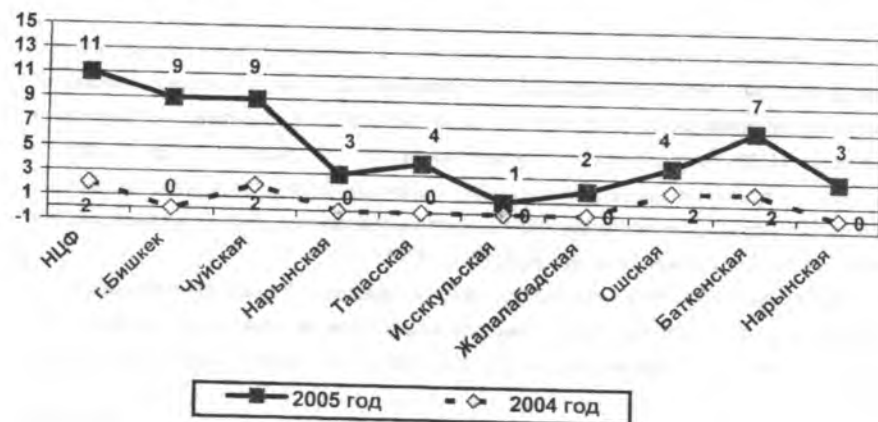


Рис. 8. Количество зарегистрированных ПР ПТП

В дальнейшем нами был рационализирован процесс сбора информации по безопасности в системе электронного слежения путем расширения электронной версии «ТВ-01» в графе «Побочное действие лекарств», что позволяет не только регистрировать ПР, но и фиксировать локализацию поражения - органы мишени токсического действия ПТП. Особо следует подчеркнуть, что предложенная форма регистрации ПР исключает ошибки при заполнении электронной карты техническим оператором, а главное, дает объективную информацию.

Таким образом, в результате проведенных исследований и реализации предложенных мер вмешательства отмечалось повышение уровня знаний врачей и медсестер противотуберкулезной службы, изменение их отношения к ПР и осознание значимости безопасности ПТП для эффективности туберкулостатической терапии, увеличилась вовлеченность фтизиатров в систему мониторинга безопасности ПТП на всей территории Кыргызстана, был оптимизирован процесс регистрации ПТП в системе электронного слежения.

Приведенные выше данные позволяют констатировать, что выбранная стратегия и отработанная целевая тактика мониторинга безопасности ПТП является эффективной и оправданной, т.к. позволила постепенно, от начального повышения информированности врачей и медсестер противотуберкулезной службы, сформировать систему знаний по проблемам фармаконадзора.

Известно, что одним из действенных мер улучшения РИЛС является обеспечение специалистов объективной информацией о ЛС, и при этом качество информации о ЛС не должно уступать качеству самого фармацевтического продукта [ВОЗ, 1996]. Для выяснения уровня обеспеченности информацией о ЛС, проведено анкетирование 93,3% фтизиатров КР. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о нехватке или отсутствии информации о ЛС, связанной с профессиональной деятельностью, у 96% врачей, а 63,1% врачей не имеют никаких источников информации о ЛС.

Анализ источников информации показал, что 13,6% респондентов получают информацию из нескольких источников - книги, брошюры и периодические издания, а интернет упомянут в 2,2 % случаев. 67% анкетированных желают иметь сведения о взаимодействии туберкулостатиков с другими ЛС, 49,2% фтизиатров интересует вариабельность действия ПТП у больных групп риска (пожилые, беременные, кормящие, дети), 48,5% хотели бы получить информацию о ПР, 41,7% - о механизме действия и 22% - о путях введения ЛС. Более 75% опрошенных желают иметь информацию в письменной форме.

Таким образом, полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о дефиците информации о ЛС у врачей - фтизиатров и определяют актуальность проблемы по данному вопросу.

Для страдающих туберкулезом важным является понимание ими внутренней картины болезни и готовность к выполнению медицинских назначений [Шерстнева Т.В., 2002; 2006; Janmeja A.K., 2005]. Известно, что механизм использования лекарств сложен, а причины нерационального

использования коренятся в разнообразно взаимодействующих факторах. Каждый человек, от специалиста до уязвимого пациента, играет важную роль в обеспечении РИЛС и его нельзя рассматривать отдельно, т.к. этот процесс тесно взаимосвязан и определяет практическую сторону лечения. Поэтому с целью повышения эффективности и безопасности лечения необходимо владеть ситуацией об информированности больных о заболевании и ПТП.

Изучение информированности больных ТБ о своем заболевании и ЛС показало, что только 42% пациентов хорошо знают о причине, последствиях и опасности заболевания, в то время как 50% знают мало, а 8% - не знают ничего. На вопрос - «Пользуетесь ли Вы советами ваших друзей при выборе ЛС?», получены следующие ответы: никогда - 46,5%, редко - 44,1%, часто - 5,5% и всегда - 3,9%. Из всех опрошенных 32,4% приобретают ЛС в аптеке самостоятельно, без назначения врача, а остальные 67,6% этот факт отрицают. На вопрос - «Говорил ли Вам врач о возможных нежелательных реакциях при приеме ЛС?», ответили: 53% респондентов - да, редко и никогда - 20%, то есть 1/5 часть опрошенных практически не имеют представления о ПР (рис. 9).

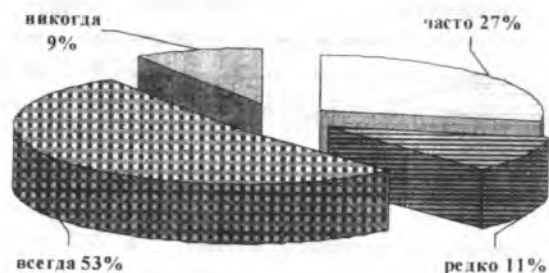


Рис. 9. Информированность больных о ПР ПТП

Третья часть опрошенных пациентов (32,4%) приобретают ЛС сами в аптеках, что указывает на высокий уровень самолечения и низкий уровень информированности пациентов о возможном вреде лекарств. Недоверие рекламе лекарственных средств высказали лишь 38,7% респондентов, но при этом большая их часть - 61,3% в основном ориентируется именно на рекламную информацию, которая часто имеет необъективный характер. Обращает на себя внимание то, что значительная часть (77,7%) опрошенных была в возрасте от 18 до 44 лет и находилась на лечении в стационаре, а значит, имела способность и возможность получения информации из различных источников (врачи, медперсонал, СМИ, печатные издания и т.д.).

Таким образом, настоящее исследование выявило у взрослых больных ТБ невысокий уровень знаний о своем заболевании и ПТП, что требует внимания и пересмотра вмешательств, т.к. выявленная ситуация может служить причиной низкого комплаенса к лечению.

Уровень осведомленности о ТБ, ПТП и их нежелательных эффектах изучен также у 138 больных ТБ детей и подростков женского и мужского пола (соответственно - 54,4%, и 45,6%), в возрасте от 6 до 17 лет, находящихся на лечении в детских противотуберкулезных больницах г. Бишкек, Чуйской и Иссыккульской областей.

Результаты опроса и анкетирования детей и подростков показали, что 53,6% пациентов не знают, что ТБ - заразное заболевание. При этом основным признаком туберкулеза назвали кашель (69,6%) и слабость (10,1%), а 20% респондентов не смогли указать ни одного симптома туберкулеза. Только 24% опрошенных знают, что ПТП «убивают» палочку Коха. Большинство пациентов (85,5%) уверены, что ПТП помогут вылечиться от ТБ, однако 14,5% сомневаются в этом. Изучение осведомленности пациентов о нежелательных эффектах ПТП, представлены на рисунке 10.

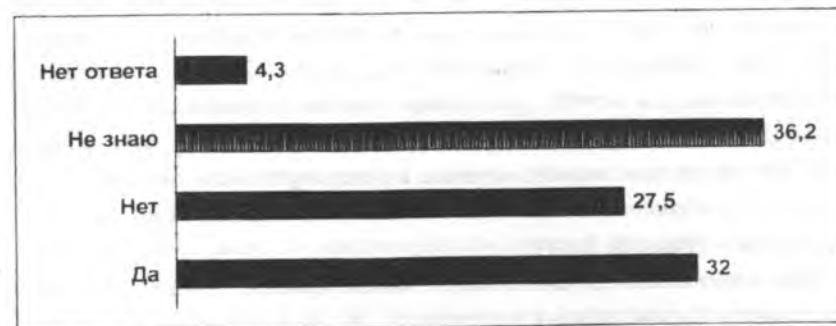


Рис. 10. Уровень информированности детей и подростков о ПР ПТП

Из полученных данных следует, что только 32% опрошенных знают о возможности развития ПР. Из 44 пациентов, информированных о ПР ПТП, 22,7% наиболее частым их проявлением считают тошноту, а 6,5% - головную боль.

Во время приема ПТП из 138 респондентов 26,8% когда-нибудь чувствовали себя плохо, но только 13,8% из них сообщили об этом медицинскому персоналу, 1,4% - родителям, 1 больной (0,7%) самостоятельно

прекратил прием препаратов, а 10,9% не сообщили никому о неприятных ощущениях.

Таким образом, наше исследование показало, что больные дети и подростки, получающие лечение в стационарных условиях, недостаточно информированы о своем заболевании и необходимости сообщать медицинскому персоналу о дискомфорте, возникающем после приема ПТП. Это свидетельствует о недооценке медицинским персоналом больных детей как личности, что указывает на необходимость повышения уровня знаний о проводимом лечении среди детей и подростков, и изменения стереотипов поведения и отношения к детям со стороны медперсонала и родителей.

На сегодняшний день практика показывает высокую эффективность образовательных мероприятий среди населения. В рамках программы по сокращению числа врачебных ошибок, ведущие организации, курирующие здравоохранение в США, обратились к пациентам с призывом как можно больше интересоваться данными о своем заболевании и тактикой лечения, а также выпустили специальные брошюры для распространения в больницах, в которых пациентам разъясняется важность деятельного участия в процессе собственного лечения. «Пациенты могут и должны играть важную роль в обеспечении собственной безопасности, если будут деятельными, информированными и активно участвовать в процессе лечения. Они должны чувствовать себя в центре команды, решающей задачу их собственного выздоровления, должны задавать вопросы, а в том случае, если они сами на это не способны - обращаться за помощью к близким, медицинскому персоналу или адвокатам» [Thiam S., 2007].

Резюмируя вышеизложенное можно констатировать, что для повышения эффективности фармакотерапии туберкулеза, как среди взрослых, так и среди детей и подростков, имеются определенные резервы повышения приверженности пациентов к лечению. Например, к ним относятся: поэтапное проведение групповых занятий, тематических лекций с больными, обучение врачей навыкам психологического консультирования и т.д. Основное, в чем всегда должен быть уверен пациент, что «туберкулез излечим», «достоверная информация об его заболевании и сроках лечения есть только у лечащего врача и никого больше».

В заключении диссертационной работы нами проанализированы и обобщены результаты собственных исследований, сформулированы выводы и практические рекомендации, вытекающие из содержания работы.

ВЫВОДЫ

1. Результаты проведенных исследований явились основанием для включения противотуберкулезных препаратов (ПТП) 2 ряда в Список Основных Лекарственных средств Кыргызской Республики, что позволило обеспечить эффективный лекарственный менеджмент и полноценное внедрение в Кыргызской Республике стратегии DOTS - плюс и решение клинико-эпидемиологических вопросов противотуберкулезной программы.
2. Установлена структура качественных и количественных характеристик нерационального использования ЛС, не относящихся к группе противотуберкулезных препаратов, что проявилось в полипрагмазии (средняя лекарственная нагрузка - $7,8 \pm 0,4$), нерациональном комбинировании, которое в 74,4 % случаев ведет к снижению эффективности лечения, а в 20,3% - к повышению нейротоксичности ЛС.
3. Выявлены часто назначаемые ЛС с недоказанной эффективностью (пиридоксина гидрохлорид, преднизолон, аскорбиновая кислота, тиосульфат натрия, токоферола ацетат, гемодез, лидаза, глюкоза, хлористый кальций, аспаркам), при этом отмечалось несоответствие режима дозирования и пути введения пиридоксина гидрохлорида, а также необоснованное назначение антибиотиков (в 30,3% случаев).
4. Основной проблемой РИЛС во фтизиатрической службе является отсутствие научно-обоснованной системы отбора лекарственных средств на основе принципов доказательной медицины и недостаточное использование знаний и положений клинической фармакологии. Исходя из этого, основными стратегическими направлениями оптимизации использования ЛС являются разработка регламентаций по выбору ЛС, мониторинг фармакотерапии, обеспечение медицинских работников объективной информацией о ЛС и внедрение постоянных образовательных программ для врачей по вопросам РИЛС применительно к фтизиатрии.
5. Применение мексидола в комбинации с противотуберкулезными препаратами положительно влияет на клиническую, рентгенологическую картину и бактериоскопические показатели у больных с впервые выявленным туберкулезом легких.
6. Введение в комплексную фармакотерапию ТВ мексидола предотвращает развитие побочных реакций ПТП: в контрольной группе ПР были

зарегистрированы в 14,3% случаев, в группе плацебо - 11,1%, а в группе больных, получавших ПТП на фоне мексидола побочные реакции не выявлялись.

7. Мексидол стабилизирует психофизиологический статус больных с впервые выявленной инфильтративной формой туберкулеза легких за счет изменения структуры реактивной тревожности - уменьшая число пациентов с высоким уровнем и повышая число умереннотревожных и низкотревожных пациентов.
8. При сравнительном анализе безопасности ПТП установлено несогласованность данных о ПР ПТП в системе электронного слежения и рутинного исследования, проведенного в Национальном центре фтизиатрии, что свидетельствует об имеющихся проблемах в регистрации ПР ПТП на различных уровнях противотуберкулезной службы.
9. Внедренные меры вмешательства краткосрочного и среднесрочного характера, нацеленные на изменение поведения и практики отношения к ПР медицинского персонала, способствовали решению ряда проблем рациональной фармакотерапии туберкулеза и формированию системы фармаконадзора во фтизиатрической службе Кыргызской Республики.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Эффективный лекарственный менеджмент, как часть секторального подхода, создает возможность для построения устойчивой системы реализации противотуберкулезной программы в КР. Для этого рекомендуется проводить отбор ПТП в соответствии с изменениями стандартов лечения, режимов дозирования на основе доказательных данных клинической фармакологии, расширить и отформатировать характеристики ПТП, соответственно возрастным и весовым категориям больных, что обеспечит физическую и экономическую доступность ПТП и повысит приверженность больных к лечению.
2. Лечение больных туберкулезом необходимо проводить с учетом современных достижений клинической фармакокинетики и фармакодинамики ПТП и ЛС из других фармакотерапевтических групп, с соблюдением принципов РИЛС, поэтому результаты исследования могут быть рекомендованы для использования их в повседневной фтизиатрической практике и служить основой для последующих разработок в области рационализации фармакотерапии туберкулеза.

3. Результаты клинико-экспериментальных исследований позволяют рекомендовать препарат из группы антиоксидантов - мексидол, имеющий выгодный спектр фармакологических свойств в качестве средства повышающего эффективность и безопасность туберкулостатической терапии.
4. Для повышения качества лечения и профилактики ТВ среди населения КР чрезвычайно важно иметь объективную информацию о качественных и количественных характеристиках безопасности туберкулостатиков, используемых в стране, с обязательной регистрацией ПР. Разработанная стратегия модернизации мониторинга безопасности ПТП, представляющая гармоничную систему с использованием кадрового потенциала, человеческого ресурса, технической базы, средств коммуникации на всех уровнях здравоохранения, позволит рационализировать лечение больных ТВ, сократить число неблагоприятных исходов лечения, предотвратить рост лекарственно-устойчивых форм микобактерий туберкулеза.
5. Результаты анализа доступа фтизиатров к объективной информации о ПТП и ЛС могут быть рекомендованы для пересмотра программ, форм обучения и содержания дидактического материала на до- и постдипломном этапах обучения. Повышение эффективности терапии и приверженности пациентов к лечению возможно путем повышения уровня их общей информированности, а также знаний о туберкулезе и его лечении.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Современная стратегия борьбы с туберкулезом (вопросы выявления и лечения). – Бишкек, 2003. - 112с. (соавт.: Алишеров А.Ш.).
2. Руководство по борьбе с туберкулезом. Под редакцией Алишера А.Ш.- Бишкек, 2006. - 313с.
3. Сравнительное изучение антиокислительной активности некоторых фармакологических средств методом хемиллюминесценции // Медицина и фармация. - 1999. - №1. - С.19-23 (соавт.: Зурдинов А.З., Атанаев Т.Б., Нанаева М.Т., Сейталиева Ч.Т.).
4. Некоторые клинико - фармакологические аспекты безопасного и эффективного использования рифампицина // Мат. международной научно-практ. конф. «Стратегия DOTS в Кыргызстане». - Иссык-Куль, 2000.- С.235-241 (соавт.: Зурдинов А.З.).

5. Качество фармацевтической продукции - основа оптимизации микробиологической диагностики и рациональной фармакотерапии туберкулеза // Мат. международной научно-практ. конф. «Стратегия DOTS в Кыргызстане». - Иссык-Куль, 2000.- С.241-245 (соавт.: Зурдинов А.З., Алишеров А.Ш., Шубина О.А.).
6. Некоторые аспекты борьбы с туберкулезом в Кыргызской Республике // Сб. Актуальные вопросы современной вузовской науки. - Бишкек, 2001. - С.172-178 (соавт.: Алишеров А.Ш., Зурдинов А.З.).
7. Причины неэффективности краткосрочных курсов химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом легких // Сб. Лекарства и здоровье населения. - Бишкек, 2002. - С.158-162 (соавт.: Алишеров А.А., Токтогонова А.А.).
8. Динамика внедрения DOTS в Кыргызской Республике // Сб. Лекарства и здоровье населения. - Бишкек, 2002. - С.374-378 (соавт. Алишеров А.Ш.).
9. Химиотерапия туберкулеза // Мат. Международной научно-практ. конф. «Туберкулез».- Бишкек, 2003. - С.172-176 (соавт.: Алишеров А.Ш., Токтогонова А.А.).
10. Анализ использования неспецифических антибактериальных средств у больных туберкулезом // Сб. Актуальные вопросы современной гистопатологии.- Бишкек, 2003. - С.84-91 (соавт. Сулайманова М.И.).
11. Рациональное использование витаминных препаратов у больных туберкулезом в условиях стационара // Мат. Международной научно-практ. конф. «Туберкулез». - Бишкек, 2003, С.126-130. (соавт.: Сулайманова М.И., Асанкадырова Н.А.).
12. Обеспечение фтизиатров Кыргызской Республики информацией о лекарственных средствах // Сб. Мат. I съезда фармацевтов Кыргызской Республики. - Бишкек, 2003. - С.224-228.
13. Эффективность лечения краткосрочным курсом химиотерапии в амбулаторных условиях больных с впервые выявленным туберкулезом легких // Сб. «Фундаментальные проблемы фармакологии» Тезисы докладов 2-го съезда Российского Научного общества фармакологов. - М., 2003. - С.221 (соавт.: Алишеров А.Ш., Чонорова О.А.).
14. Антиамнестический эффект СОП-1 при долгосрочной адаптации к высокогорью // Сб. «Фундаментальные проблемы фармакологии». Тезисы докладов 2-го съезда Российского Научного общества фармакологов. - М., 2003. - С. 187-188 (соавт. Зурдинов А.З., Оморова Г.М.).

15. Сравнительный анализ экономической эффективности различных схем химиотерапии туберкулеза в Кыргызской Республике // Сб. тезисов докладов X Российского Национального конгресса «Человек и лекарство». - М., 2003. - С.447 (соавт. Алишеров А.Ш.).
16. Эффективность краткосрочных курсов химиотерапии туберкулеза в Кыргызской Республике (экспериментальные районы) // Сб. тезисов докладов X Российского Национального конгресса «Человек и лекарство». - М., 2003. - С.447 (соавт. Алишеров А.Ш.).
17. Мониторинг безопасности противотуберкулезных препаратов у впервые выявленных больных туберкулезом в условиях стационара // Сб. мат. Международной научно-практ. конф. «Побочные действия лекарственных средств, мониторинг, фармаконадзор». - Алматы, 2004. - С.46-47 (соавт. Зурдинов А.З.).
18. Первый опыт работы клинических фармакологов во фтизиатрической службе Кыргызстана // Сб. мат. Санкт-Петербургской Медицинской Ассамблеи «Врач-Провизор-Пациент». - Санкт-Петербург, 2004. - С.80-81.
19. Рациональное использование лекарств у больных туберкулезом в условиях стационара // Сб. мат. Санкт-Петербургской Медицинской Ассамблеи «Врач-Провизор-Пациент». - Санкт-Петербург, 2004. - С.81-82.
20. Роль клинического фармаколога в реализации программы борьбы с туберкулезом в Кыргызской Республике // Сб. мат. научно-практ. конф. с междунар. участием «Клиническая фармакология в России: достижения и перспективы». - Москва, 2004. - С.256-258.
21. Анализ источников информации о лекарственных средствах среди фтизиатров Кыргызской Республики // Сб. тезисов докладов XI Российского Национального конгресса «Человек и лекарство». - М., 2004. - С.750.
22. Значимость списка основных лекарственных средств для успешной борьбы с туберкулезом в Кыргызстане // Сб. тезисов докладов XI Российского Национального конгресса «Человек и лекарство». - М., 2004. - С.47.
23. Пути оптимизации мониторинга безопасного использования лекарственных средств в противотуберкулезной службе Кыргызстана // Клиническая фармакология и терапия. - Казань, 2005. - №4. - С.83-84.

24. Влияние мексидола на поведение крыс в период срочной адаптации к условиям высокогорья // Сб. мат. 4-ой Российской конференции с междунар. участ. «Гипоксия, механизмы адаптации, коррекция». - Москва, 2005. - С.107-108.
25. Осведомленность детей больных туберкулезом о своем заболевании и лечении // Центральное-азиатский медицинский журнал. - 2005. - Т.11. - №6. - С.49-50 (соавт.: Patricia J. Bush, Чеботаренко Н.А., Сулайманова М.И., Асанканова К.С., Асанкадырова Н.А.).
26. Информированность больных туберкулезом о лекарствах // Центральное-азиатский медицинский журнал. - 2005. - Т.11. - №6. - С.51-53 (соавт.: Асанканова К.С., Сулайманова М.И.).
27. Оценка рациональности использования лекарств во фтизиатрии // Сб. тезисов докладов 2-го Национального Конгресса по болезням органов дыхания.-Бишкек, 2005. - С.72.
28. Stress protective effect of Mexidole on different levels of natural altitudes // The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology. Moscow, 2005. - V.15. - S.2. - P.209 (coauth.: Sitina L.I.).
29. The Effect to Human Genes of Resistance of Drugs of Patients with Multi Drug resistant Tuberculosis // 43rd Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America. - San Francisco, 2005. - P. 317 (coauth.: Razorilova S., Kitaev M., Alisherov A., Tarasenko O.).
30. Влияние мексидола на уровень тревожности больных туберкулезом // Здоровье и болезнь. - Алматы, 2006. - № 5 (54). - С.97-102.
31. Влияние мексидола на когнитивные функции экспериментальных животных в условиях низко- и высокогорья // Здоровье и болезнь. - Алматы, 2006.-№ 5 (54). - С.102-106.
32. Перспективы использования фармакокорректорных свойств мексидола при лечении больных туберкулезом // Наука и новые технологии. - 2006. - №2. - С.186-189.
33. Анализ ситуации и разработка путей оптимизации безопасного использования противотуберкулезных средств // Фармация Казахстана. - 2006. - № 7. - С.9-10.
34. Результаты мониторинга безопасности фармакотерапии туберкулеза // Фармация Казахстана. - 2006. - № 7. - С.11-12.
35. Изучение безопасности противотуберкулезных средств у больных туберкулезом в Кыргызстане на региональном уровне // Сб. тезисов

докладов XIII Российского Национального конгресса «Человек и лекарство». - М., 2006. - С.730.

36. Influence of Mexidol on morphological structure of myocardium at stress // Abstracts 4-th International Conference «Biological Basis of Individual Sensitivity to Psychotropic Drugs». - Moscow, 2006. - P.141 (coavt. Zurdinov A.Z.).
37. Гастропротекторный эффект мексидола // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. - 2006. - №1-2. - С.153.

У.М. Тилекееванын 14.00.25 - фармакология, клиникалык фармакология адистиги боюнча медицина илимдеринин доктору илимий даражасына талаккерликке «Кургак учукка каршы дары-дармектердин Кыргыз Республикасында колдонулуусун тескеп-териштирүү менен анын жакшыртылган ыкмаларын иштеп чыгуу жолдору» аттуу диссертациясынын КЫСКАЧА МАЗМУНУ

Негизги сөздөр: дары-дармек менеджменти, кургак учукка каршы дарылар (КУКД), фармакоэпидемиология (ФЭ), кургак учук (КУ), дары-дармектер (ДД), дарыларды туура эмес колдонуу, фармакокозөмөл, мексидол.

Изилдөөнүн максаты. Кыргыз Республикасында (КР) кургак учукка каршы ДДдин өткөн мезгилде жана азыркы учурда колдонулуусун тескеп-териштирүү менен КУту дарылоонун жакшыртылган ыкмаларын иштеп чыгуу.

Изилдөөнүн методдору. Өткөн жана азыркы учурду камтыган ФЭлык тескеп-териштирүү, клиника-биохимиялык, бактериоскопиялык, иммунологиялык, психофизиологиялык, эксперименталдык, морфологиялык, статистикалык.

Изилдөөнүн объектилери. медициналык иш кагаздары, чоң кишилер, балдар жана өспүрүмдөр, өпкөнүн КУгу менен ооругандар, тажрыйба жүргүзүлгөн жаныбарлар.

Изилдөөнүн жыйынтыктары. КРда өпкөнүн КУгу менен ооругандарды дарылоодо ДДди колдонуунун жалпы жана жекече байкалган көйгөйлүү маселелери аныкталды. КУ менен ооругандарды медикаментоздук дарылоону жакшыртуу боюнча сунуштар иштелип чыгылды жана колдонулууда. КУка каршы колдонулуучу жана башка дарылар жөнүндө баяндамалар менен фтизиодарыгерлер жетишсиз камсыздалгандыгы жана КУка дуушар болгон чоң кишилер, балдар менен өспүрүмдөр өздөрүнүн илдетти, КУКДдын

таасирдүүлүгү жана коопсуздугу жөнүндө түшүнүктөрү тайкы экендиги аныкталды.

Атайын тандалбастан жана плацебого салыштырмалуу көзөмөл менен өткөрүлгөн клиникалык изилдөөдө мексидолдун КУКДдын терс таасирлерин жокко чыгаруучу касиети бар экендиги биринчи жолу көрсөтүлдү.

КУКДдын коопсуздугуна байкоо жүргүзүүдөгү иш-чараларда кемчиликтер табылды жана аны сапат жана сан жагынан жакшыртуу үчүн КУКка дуушар болгондорду дарылоого электрондук байкоо жүргүзүүнүн каттоо картасы өркүндөтүлдү жана ишке киргизилди. КРнын бардык аймактары үчүн КУКДдын коопсуздугун арттыруу боюнча көп тараптуу аракеттерди ишке ашыруунун ыкмалары иштелип чыгарылып аракетке келтирилди. Иш жүзүндө анын натыйжалуулугу, алгылыктуулугу далилденип КРда КУТу дарылоо тармагында фармакокезөмөлдүн калыптануусун жана анын алгачкы жетишкендиктерин көрсөтөт.

Илимий жаңылыгы. КУКДдын колдонулуусун көп тараптуу тескеп-териштирүү иши алгачкы жолу жүргүзүлдү, КУКДдын коопсуздугуна баа берилди, КУТу дарылоонун ийгиликтүү ыкмалары жана аны жөнгө салуу боюнча кийлигишүү чаралары сунушталды, КУКа дуушар болгондорду айкалыштырган фармакодарылоонун натыйжалуулугуна жана коопсуздугуна мексидолдун оң таасири биринчи жолу далилденди.

Колдонуу тармагы: базистик, клиникалык фармакология, фтизиатрия.

РЕЗЮМЕ

диссертации Тилекеевой У.М. «Анализ и пути оптимизации использования противотуберкулезных средств в Кыргызской Республике» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.00.25 - фармакология, клиническая фармакология

Ключевые слова: лекарственный менеджмент, противотуберкулезные препараты (ПТП), фармакоэпидемиология (ФЭ), туберкулез (ТВ), лекарственные средства (ЛС), нерациональное использование лекарств, фармаконадзор, мексидол.

Цель исследования. Провести ретроспективный и проспективный фармакоэпидемиологический анализ использования противотуберкулезных средств в Кыргызской Республике (КР) и разработать пути рационализации фармакотерапии туберкулеза.

Методы исследования. Ретро- и проспективный фармакоэпидемиологический анализ, клинические, бактериоскопические, биохимические, психофизиологические, иммунологические, экспериментальные, морфологические и статистические.

Объекты исследования. Медицинская документация, взрослые, дети и подростки, больные ТВ органов дыхания, экспериментальные животные.

Результаты исследования. Выявлены общие и частные проблемы использования ЛС, при лечении больных ТВ легких в КР. Разработаны и внедрены рекомендации по улучшению медикаментозной терапии больных ТВ. Установлена недостаточная обеспеченность фтизиатров, информацией о ПТП и ЛС, а также низкий уровень осведомленности взрослых, детей и подростков, больных туберкулезом о своем заболевании, эффективности и безопасности ПТП.

Впервые в рандомизированном, плацебоконтролируемом клиническом исследовании показаны корректорные свойства мексидола на фоне приема ПТП.

Выявлены дефекты мониторинга безопасности ПТП в противотуберкулезной службе и для его качественного и количественного улучшения усовершенствована и внедрена в практику регистрационная карта электронного слежения за лечением больного ТВ. Разработана, внедрена и показана эффективность, приемлемость комплексного мультидисциплинарного подхода повышения безопасности ПТП для всех регионах КР, что свидетельствует о результативном формировании системы фармаконадзора во фтизиатрической службе КР.

Научная новизна. Впервые проведен многофакторный анализ использования ЛС и рекомендованы меры вмешательства по рационализации фармакотерапии туберкулеза, доказано позитивное влияние мексидола на эффективность и безопасность комбинированной фармакотерапии больных ТВ.

Область применения: базисная, клиническая фармакология, фтизиатрия.

SUMMARY

Of the Doctor of Medicine thesis by Tilekeeva U.M. «Analysis and means of optimization of antituberculous remedies use in the Kyrgyz Republic» in the specialty 14.00.25 – pharmacology, clinical pharmacology

Key words: drug management, antituberculous preparations (ATP), pharmacoepidemiology, tuberculosis (TB), medicinal agents (MA), unpractical use of drugs, pharmacovigilance, mexidol.

Research objective: To carry out retrospective and prospective analysis of antituberculous remedies use in the Kyrgyz Republic and to develop means of rationalization of tuberculosis pharmacotherapy.

Research methods: retrospective, prospective pharmacoepidemiological analysis, clinical- biochemical, bacterioscopic, immunologic, psychophysiologic, experimental, morphologic, statistical.

Subjects of research: medical documentation, adults, children and adolescents, pulmonary tuberculosis patients, experimental animals.

Results of the research: General and specific problems of medicinal agents use were determined when treating pulmonary tuberculosis patients in the Kyrgyz Republic. Recommendations for drug therapy of tuberculosis patients were developed and introduced.

For the first time remedial properties of mexidol were shown at the intake of antituberculous preparations in randomized, placebocontrolled clinical research. Defects in ATP safety monitoring in antituberculous service were detected and for its qualitative and quantitative improvement a registration card of electronic monitoring of tuberculosis patient treatment was upgraded and introduced in practice. The effectiveness, acceptability of comprehensive multidisciplinary approach to ATP safety increase for all regions of the Kyrgyz Republic was developed, introduced and proved, which is a sign of starting stage of pharmacovigilance system creation in tuberculous service of the Kyrgyz Republic.

Scientific novelty. The multivariate analysis of medicinal agents use was carried out, ATP safety was evaluated and interference measures for rationalization of tuberculosis drug therapy were recommended, positive mexidol effect on effectiveness and safety of combined drug therapy of tuberculosis patients was proved.

Field of application: basis, clinical pharmacology, phthisiology.



Бумага офсетная 80 гр. Формат А5.
Отпечатано на ризографе.
Тираж 100 экз.

Отпечатано в Издательском Центре КГМА
720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева 92, тел. 54 80 21