

КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
им. И. К. Ахунбаева
КЫРГЫЗСКО-РОССИЙСКИЙ СЛАВЯНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. Б.Н. ЕЛЬЦИНА

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

Зурдинова Аида Аширалиевна

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

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор Вальдман Е.А.

Бишкек - 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Перечень условных обозначений	4
ВВЕДЕНИЕ	10
Глава 1 Реализация Концепции рационального использования лекарственных средств и принципов доказательной медицины для практического здравоохранения в вопросах улучшения качества медицинской помощи (обзор литературы).....	19
1.1 Проблемы реализации принципов рационального использования лекарственных средств и ее влияние на качество оказываемой лекарственной помощи.....	22
1.2 Роль клинических руководств в рационализации фармакотерапии и повышении качества лекарственной помощи с позиций доказательной медицины.....	38
1.3 Проблемы доступности основных лекарственных средств при фармакотерапии хронических неинфекционных заболеваний.....	58
Глава 2 Материалы и методы исследования	75
Глава 3 Аналитическая оценка отбора лекарственных средств в Перечень жизненно-важных лекарственных средств Кыргызской Республики (ПЖВЛС КР).....	85
3.1 Анализ гармонизации ПЖВЛС КР с Модельными СОЛС ВОЗ за период 2004-2018 годы с позиций доказательной медицины.....	85
3.2 Научное обоснование включения лекарственных средств в ПЖВЛС КР	107
3.3 Сравнительный анализ содержания ПЖВЛС КР с Модельным СОЛС ВОЗ по лекарственным средствам, применяемым при НИЗ (ГБ, ХОБЛ, СД) с позиции доказательной медицины.....	128
Глава 4 Экспертиза утвержденных клинических руководств и протоколов в Кыргызской Республике с позиций доказательной медицины.....	149
4.1 Ретроспективная оценка утвержденных Кр на	

	соответствие методологии их разработки и адаптации, анализ их использования в организациях здравоохранения КР за период 2009-2017 годы.....	149
4.2	Критическая оценка методологического качества утвержденных КР по НИЗ при помощи международного инструмента AGREE и AGREE II в КР за период 2009-2017 годы.....	172
4.3	Сравнительная оценка Кр и Кп, утвержденных МЗ КР, по НИЗ и международных КР, основанных на доказательной медицине.....	189
Глава 5	Оценка рационального использования лекарственных средств в организациях здравоохранения Кыргызской Республики (ОЗ КР).....	213
5.1	Фармакоэпидемиологический анализ использования лекарственных средств в ОЗ КР.....	213
5.2	Оценка рационального использования лекарственных средств по STOPP/START-критериям у пациентов пожилого и старческого возраста в ОЗ КР.....	223
5.3	Фармакоэпидемиологический анализ факторов, влияющих на использование лекарственных средств в ОЗ КР.....	238
Глава 6	Оценка физической и экономической доступности лекарственных средств при фармакотерапии неинфекционных заболеваний (ГБ, ХОБЛ, СД) в Кыргызской Республике.....	251
6.1	Доступность фармакотерапии ГБ по Кп	254
6.2	Доступность фармакотерапии ХОБЛ по Кп	270
6.3	Доступность фармакотерапии СД по Кр и оценка рациональности централизованных закупок инсулина.....	281
	Выводы	300
	Практические рекомендации	303
	Список использованной литературы	304
	Приложения	345

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ, СИМВОЛОВ, ЕДИНИЦ И ТЕРМИНОВ

ААБ	-	альфа-адреноблокаторы
АБР	-	азиатский банк развития
АГ	-	артериальная гипертензия
АГП	-	антигипертензивные препараты
а-ГПП-1	-	агонисты глюкагоноподобного пептида-1
а-GLP-1	-	
АГС	-	антигипертензивные средства
АД	-	артериальное давление
АК	-	антагонисты кальция
АПФ	-	ангиотензин-превращающий фермент
АСК	-	ацетилсалициловая кислота
БА	-	бронхиальная астма
БАБ	-	бета-адреноблокаторы
БРА	-	блокаторы ангиотензиновых рецепторов
ВБ	-	всемирный банк
ВГА	-	вирусный гепатит А
ВГВ	-	вирусный гепатит В
ВГЕ	-	вирусный гепатит Е
ВГС	-	вирусный гепатит С
ВИЧ/СПИД	-	Вирус иммунодефицита человека/синдром приобретенного иммунодефицита
ВОЗ	-	Всемирная организация здравоохранения
ГБ	-	гипертоническая болезнь
ГКС	-	глюкокортикостероиды
ГЛП	-	государственная лекарственная политика
ГРЛС РФ	-	Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации
ГСВ	-	группа семейных врачей
ДАД	-	диастолическое артериальное давление
ДГПЖ	-	доброкачественная гиперплазия предстательной железы
ДДБАМ	-	длительного действия бета-адреномиметики
ДДМХБ	-	длительного действия М-холиноблокаторы

ДЛО и МТ	-	Департамент лекарственного обеспечения и медицинской техники
ДМ	-	доказательная медицина
ДП ОМС	-	Дополнительный Пакет Обязательного медицинского страхования
ДЦП	-	детский церебральный паралич
ДЦЭ	-	дисциркуляторная энцефалопатия
ЖВНЛС	-	жизненно-важные необходимые лекарственные средства
ЖКБ	-	желчекаменная болезнь
ЖКТ	-	желудочно-кишечный тракт
иSGLT-2/ иНГЛТ-2	-	ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа
иАПФ	-	ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБ	-	история болезни
ИБС	-	ишемическая болезнь сердца
ИГКС	-	ингаляционные глюкокортикостероиды
иДПП-4	-	ингибиторы дипептидилпептидазы -4
ИМ	-	инфаркт миокарда
ИПП	-	ингибиторы протонной помпы
ИТ	-	инсулинотерапия
КБС	-	коронарная болезнь сердца
КГМА	-	Кыргызская государственная медицинская академия
КДБАМ	-	короткого действия бета-адреномиметики
КДМХБ	-	короткого действия М-холиноблокаторы
КМП	-	качество медицинской помощи
КНФ	-	Казахский национальный формуляр
КП	-	клинический протокол/клинические протоколы
КР	-	клиническое руководство/клинические руководства
КРСУ	-	Кыргызско-Российский Славянский Университет
КЧЛ ОИЛС	-	карта чек-лист оценки использования лекарственных средств
ЛЖ	-	левый желудочек
ЛП	-	лекарственный препарат
ЛС	-	лекарственные средства
МДЗП	-	минимальная дневная заработная плата
МДРГ	-	мультидисциплинарная рабочая группа
МЗКР	-	Министерство здравоохранения Кыргызской

	Республики
МНН	- Международное непатентованное наименование
МП	- медицинская помощь
МФ	- метформин
НИЗ	- неинфекционные заболевания
НЛК	- Национальный лекарственный комитет
НЛП	- национальная лекарственная политика
НЛР	- нежелательные лекарственные реакции
НПВС	- нестероидные противовоспалительные средства
ОЗ	- организации здравоохранения
ОИМ	- острый инфаркт миокарда
ОЛЛ	- острый лимфобластный лейкоз
ОЛС	- основные лекарственные средства
ОТЗ	- оценка технологий здравоохранения
ОНМК	- острое нарушение мозгового кровообращения
ООН	- Организация объединенных наций
ОСН	- острая сердечная недостаточность
ПАП	- периоперационная антибиотикопрофилактика
ПГГ	- пакет государственных гарантий
ПЖВЛС	- Перечень жизненно-важных лекарственных средств
ПП	- Постановление Правительства
ПР	- психические расстройства
ПСМ	- производные сульфонилмочевины
РАС	- ренин-ангиотензиновая система
РИЛС	- рациональное использование лекарственных средств
РКИ	- рандомизированное контролируемое исследование
РМЖ	- рак молочной железы
РМИЦ	- Республиканский медико-информационный центр
РФ	- Российская Федерация
САД	- систолическое артериальное давление
СД	- сахарный диабет
СДЗП	- средняя дневная заработная плата
СМИ	- средства массовой информации
СМЗП	- средняя месячная заработная плата
СН	- сердечная недостаточность
СНГ	- содружество независимых государств
СНПК	- система непрерывного повышения качества

СОЛС	-	список основных лекарственных средств
СПК	-	система повышения качества
ССЗ	-	сердечнососудистые заболевания
ССО	-	сердечнососудистые осложнения
ССР	-	сердечнососудистый риск
США	-	Соединенные Штаты Америки
ТБ	-	территориальные больницы
ТД/ТПД	-	тиазидные диуретики/тиазидоподобные диуретики
ТИА	-	транзиторная ишемическая атака
ТРИПС	-	соглашение по торговым аспектам прав интеллектуальной собственности
ТУ ФОМС	-	Территориальное управление Фонда обязательного медицинского страхования
УДД	-	уровни достоверности доказательств
УДХК	-	урсодезоксихолиевая кислота
УУР	-	уровни убедительности рекомендаций
ФАП	-	фельдшерско-акушерский пункт
ФОМС	-	фонд обязательного медицинского страхования
ФОР	-	финансирование на основе результатов
ХБП	-	хроническая болезнь почек
ХОБЛ	-	хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	-	хроническая сердечная недостаточность
ЦСМ	-	центр семейной медицины
ЧМТ	-	черепно-мозговая травма
ЭКГ	-	электрокардиограмма
ЭХОКГ	-	эхо-кардиография
ЯБЖ	-	язвенная болезнь желудка
ААС	-	American Association Cardiology
ABCD	-	Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes
ACTIVEextend	-	Abaloparatide Comparator Trial in Vertebral Endpoints
АСА/АНА	-	American College of Cardiology/American Heart Association
ADAPTE	-	Система адаптации клинических руководств к местным условиям
AGREE	-	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
AGREE II	-	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation II
AHRQ	-	Agency for Healthcare Research and Quality

ALLHAT	-	Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial
ANAES	-	Национальное агентство по аккредитации и оценке здравоохранения (Франция)
ARTEMIDA	-	A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-Blind Actovegin
ASCOT	-	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial
ATC/DDD	-	Anatomical therapeutics classification/ Defined daily dose
BNF	-	British National Formulary
BPLTTC	-	Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration
CAPP	-	The Captopril Prevention Project
CCS	-	Canadian Cardiovascular Society
CDA	-	The Canadian Diabetes Association
COBRIT	-	The citicoline brain injury treatment (COBRIT) trial
COMPUS	-	Canadian Optimal Medication Prescribing and Utilization Service
DDD	-	Defined daily dose
EPOC	-	Cochrane Effective Practice and Organization of Care group
ESH/ESC	-	European Society Hypertension /European Society Cardiology
FDA	-	Food and Drugs Administration
GCP	-	Good Clinical Practice
G-I-N	-	Guidelines International Network
GINA	-	Global Initiative for Asthma
GOLD	-	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
GRADE	-	Grading of recommendations assessment, development and evaluation
HbA_{1c}	-	гликолизированный гемоглобин
HOPE	-	Heart Outcomes Prevention Evaluation
HTA	-	Health Technology Assessment
ICTUS	-	International Citicoline Trial on acUteStroke
IMS	-	Международная информационная база по продажам лекарств
LIFE	-	Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study
MEDLINE	-	US National Library of Medicine. National Institutes of Health

MeSH	-	Medical Subject Headings
MILLSI	-	Исследование по изучению по применению Милдроната для выносливости физической нагрузки при стабильной стенокардии
MOSES	-	The Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared With Nitrendipine for Secondary Prevention
NHFA	-	National Heart Foundation of Australia
NHMRC	-	National Health and Medical Research Council
NHS Wales	-	National Health Service Wales
NICE	-	The National Institute for Health and Care Excellence
OSCE	-	objective structural clinical examination
PROGRESS	-	perindopril protection against recurrent stroke study
QALY	-	Quality-adjusted life years
SBU	-	Шведский государственный комитет по новой медицинской технике
SCOPE	-	The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly
SIGN	-	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SPICEpc	-	Scottish Practice-based Accreditation in Clinical Effectiveness
STOP-Hypertension	-	Шведское исследование по изучению новых АГП (иАПФ и антагонистов кальция) по сравнению с бета-блокаторами и диуретиками
STOPP/START	-	Screening Tool of Older Person's Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment)
SWOT	-	Strengths – сильные стороны, Weakness – слабые стороны, Opportunities – возможности, Threats – угрозы.
TZD/ТД	-	тиазолиндионы
TOMHS	-	Treatment of Mild Hypertension Study
TRIP	-	Turning Research Into Practice
VALUE	-	The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation
WHO	-	World Health Organization

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации. Проблемы нерационального использования лекарственных средств (ЛС) к настоящему времени в общемировом масштабе приобрели острейшую актуальность, в связи с тем, что ущерб от заболеваний и преждевременных смертей, ассоциированных с их потреблением, сопоставим с затратами на лечение распространенных заболеваний и превышает расходы на сами ЛС [1, 2]. Так, в США негативный эффект нерационального медикаментозного лечения оценивается в 100 млрд. долларов [3].

Один из основателей Кокрейновского Сотрудничества Питер К. Гётше подчеркивает, что в США и Европе употребление ЛС является третьей по численности причиной смерти после сердечно-сосудистых заболеваний и рака [4]. В связи с этим во всем мире уделяется особое внимание проблемам безопасности использования современных ЛС, т.к. ни одно ЛС не является полностью безопасным и имеет определенные риски развития НЛР [5]. Следует отметить, что нерациональное и небезопасное использование ЛС обусловлено огромным количеством ЛС, представленных на фармацевтическом рынке, их неэтичным продвижением фармацевтическими компаниями, отсутствием качественной достоверной информации о ЛС, недостаточными знаниями и навыками специалистов по критической оценке результатов клинических исследований, неадекватным выбором ЛС, назначением ЛС, не имеющих доказанную эффективность и безопасность, отсутствием инфраструктуры мониторинга, низкой доступностью качественных ЛС, реализацией рецептурных ЛС без рецепта врача [1, 6, 7].

По данным ВОЗ, более 50% всех ЛС назначаются, отпускаются или используются ненадлежащим образом, и каждый второй пациент принимает ЛС неправильно. Основными видами нерационального использования ЛС являются

чрезмерное их использование (полипрагмазия или политерапия), ненадлежащее использование антимикробных ЛС, избыточное использование инъекционных ЛС при наличии пероральных лекарственных форм, назначение ЛС вне связи с клиническими руководствами (Кр), основанными на доказательной медицине (ДМ), ненадлежащее самостоятельное применение ЛС [8]. В свою очередь нерациональный выбор ЛС, ошибки их отпуска, введения и мониторинга фармакотерапии относятся к лекарственным медицинским ошибкам [9].

Проблемами, препятствующими РИЛС, являются несоблюдение пациентами режимов фармакотерапии, которое имеет место у половины пациентов с хроническими НИЗ и резко увеличивается после первых 6 мес лечения [10, 11]. Следует указать, что важной составляющей РИЛС является обеспечение физической и экономической доступности качественных ЛС.

По определению ВОЗ [12] *«Рациональное использование лекарственных средств (РИЛС) требует того, чтобы пациенты получали лечение, соответствующее их клиническим потребностям, в дозах, которые отвечают их индивидуальным особенностям, в течение адекватного периода времени, и по самой низкой цене для них и для общества».*

При этом практически во многих странах существуют проблемы дефицита бюджета, связанные с высокой распространенностью хронических заболеваний и возрастанием стоимости ЛС. Чем больше эффективных ЛС становятся доступными для пациентов, тем весомее груз экономических затрат на фармакотерапию [13]. Поэтому отсутствие системы страхового покрытия расходов на ЛС и, при этом оплата из кармана пациента, могут препятствовать РИЛС и снижать их приверженность к назначенной фармакотерапии [14].

Для обеспечения РИЛС в странах, ВОЗ рекомендует реализовать 12 ключевых положений, которые оказывают существенное влияние на обеспечение доступности к основным ЛС (ОЛС). Сам же выбор ОЛС должен быть основан на Кр, представленных с позиций ДМ, которые являются инструментами в обеспечении доступа к качественной медицинской помощи и содействуют РИЛС [8, 15, 16]. В свою очередь Кр являются систематически

разрабатываемыми положениями, содействующими практическому врачу и пациенту принимать научно-обоснованные решения о соответствующем лечении при конкретных клинических ситуациях.

Применение Кр направлено на рациональный научно-обоснованный выбор конкретной медицинской технологии среди альтернативных, с целью улучшению качества МП и способствуют внедрению наилучших научных доказательств в медицинскую практику. Однако, объем МП с применением данных вмешательств должен соответствовать реальной ситуации с финансированием системы здравоохранения с позиции соотношения «эффективность-стоимость».

При разработке же формуляра ЛС необходимо учитывать фармакоэкономические аспекты их использования, позволяющие оптимизировать процесс закупок, использовать базы доказательной медицины Medline, Cochrane Library, Best Evidence, Clinical Evidence и другие ресурсы, содержащие достоверную информацию об эффективности и безопасности ЛС [17].

Для реализации Концепции РИЛС необходимо: разрабатывать и внедрять Кр, основанные на принципах ДМ, в практику, и на их основе проводить фармакоэкономический анализ предложенных вмешательств; формировать и пересматривать национальных перечни ОЛС; оценивать использование ЛС; проводить аудит и мониторинг оказываемых услуг на основе разработанных стандартов и индикаторов; обучать медицинских специалистов и населения, которые являются важными для системы здравоохранения. Такой подход рассматривается как научно-аналитический процесс сбора и обобщения всей доступной информации по рассматриваемым медицинским технологиям и создает площадку для развития системы Оценки технологий здравоохранения (ОТЗ, на англ. НТА – Health Technology Assessment) [18].

При этом следует подчеркнуть, что внедрение ОТЗ позволит обеспечить доступность ЛС путем разработки предложений по формированию перечня ОЛС, регулирования цен на них и включению в программы финансирования,

принятию управленческих решений, основанных на ДМ с оптимизацией затрат в системе здравоохранения с рациональным использованием бюджетных средств [13]. Система ОТЗ позволяет определить приоритеты финансирования, выдает рекомендации, какие медицинские технологии и ЛС должны использоваться в системе здравоохранения, а какие - нет.

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

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

Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, основными научно-исследовательскими работами

Работа выполнена в рамках темы научно-исследовательской работы кафедры базисной и клинической фармакологии Кыргызско – Российского Славянского Университета им Б.Н. Ельцина «Анализ и оценка использования ЛС в организациях здравоохранения Кыргызской Республики».

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

Задачи исследования

1. Исследовать, обобщить и систематизировать данные по проблемам нерационального использования ЛС и обосновать внедрение принципов ДМ в практическое здравоохранение.

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

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

Для совершенствования процессов разработки Кр обоснована необходимость методологической оценки качества Кр, утвержденных МЗ КР, с

использованием международного оценочного инструмента AGREE II. Научно обоснованы современные подходы по структурированию понятий по определению Кр, Кп, стандартов, индикаторов и возможности внедрения подходов ОТЗ в КР.

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

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

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

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

Практическая значимость полученных результатов. Результаты проведенных исследований целесообразно использовать при пересмотрах ПЖВЛС, разработке Кр и Кп, стандартов и индикаторов для улучшения качества оказания медицинской помощи; для расчета потребности в ЛС, для оценки физической и экономической приемлемости рекомендуемой

фармакотерапии; при разработке программ профессиональной подготовки медицинских специалистов. Кроме того, это необходимо для оптимального использования ограниченных ресурсов – в плане обеспечения доступности качественных медицинских услуг, и в том числе лекарств.

На основании проведенных исследований разработаны и внедрены:

- методические рекомендации «Методология разработки и адаптации клинических руководств, основанных на принципах доказательной медицины» (Приказ МЗ КР № 253 от 30.05.2008 г.);
- методические рекомендации для работников здравоохранения «Отбор лекарственных средств в Перечень жизненно-важных лекарственных средств Кыргызской Республики», Бишкек, 2012. – 39 с. (Утверждено и рекомендовано МЗ КР);
- Положение о формировании ПЖВЛС (Приказ МЗ КР № 827 от 14.11.2016 г.);
- разработаны методические рекомендации «Научно-обоснованные рекомендации по подготовке клинических руководств и протоколов, стандартов и индикаторов, основанных на принципах доказательной медицины. Научное обоснование внедрения подхода оценки медицинских технологий в Кыргызской Республике»;
- по итогам внедрения Положения о ПЖВЛС проведен 8-й пересмотр ПЖВЛС и утвержден Постановлением Правительства Кыргызской Республики (ПП КР) № 274 от 07.06.2018 г.

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

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Гармонизация с Модельным СОЛС ВОЗ обеспечит более эффективный пересмотр ПЖВЛС и позволит улучшить качество отбора ЛС с учетом эффективности и безопасности с позиций ДМ.

2. Для повышения качества разрабатываемых Кр необходимо пересмотреть утвержденную методологию их разработки и адаптации, стандартизировать уровни достоверности доказательств, утвердить инструмент AGREE II для оценки их методологического качества, уточнить определение Кр, Кп, стандарты и индикаторы для их внедрения в практическое здравоохранение с целью повышения доступности и качества оказываемых услуг.
3. Итоги фармакоэпидемиологических исследований по изучению отдельных аспектов использования ЛС показали, что на стационарном уровне ОЗ КР имеются проблемы нерационального использования ЛС, такие как полипрагмазия, назначение ЛС с недоказанной эффективностью и безопасностью, неэтичный маркетинг ЛС, низкая приверженность врачей к Кр и Кп, назначение ЛС лицам пожилого и старческого возраста без учета STOPP-критериев, отсутствие достоверных качественных источников информации и низкая информированность врачей, пациентов о ЛС.
4. Оценка доступности 15 ключевых ЛС, включенных в ПЖВЛС-2018, продемонстрировала проблемы с их физической и экономической доступностью, что связано с отсутствием отдельных ЛС на фармацевтическом рынке страны.
5. Оценка коэффициента экономической доступности ЛС, рекомендованных в Кр и Кп по НИЗ, показала экономическую недоступность отдельных ЛС с учетом МДЗП и СДЗП.

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

Апробации результатов исследования. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Международной научно-практической

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

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

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа включает введение, литературный обзор, главу «Материалы и методы исследования», 4 главы с описанием результатов собственных исследований, выводы, практические рекомендации, список использованной литературы, который включает 331 источник, в том числе 141 на русском и 190 на английском языках.

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

ГЛАВА I

РЕАЛИЗАЦИЯ КОНЦЕПЦИИ РАЦИОНАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ПРИНЦИПОВ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В ВОПРОСАХ УЛУЧШЕНИЯ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ (обзор литературы)

XX век в истории человечества ознаменовался выдающимися успехами в области науки и новых технологий. Не затрагивая многочисленные гениальные достижения человеческого разума во всех областях научной мысли, хочется отметить только те, которые имеют отношения к медицине, к примеру, открытие химиотерапевтических средств, которые вкупе с вакцинами обеспечили ликвидацию отдельных инфекционных болезней и минимизацию вреда от многих из них. Были созданы высокоэффективные ЛС для лечения неинфекционных заболеваний, которые к XXI веку повсеместно стали ведущими причинами заболеваемости и смертности людей. Однако и к настоящему времени остаётся еще много болезней, с которыми ведется непрерывная борьба, в том числе, путем поиска и разработки эффективных ЛС. Поэтому в мировой экономике особое место занимает фармацевтическая и биотехнологическая отрасль, которая является высокотехнологической индустрией по объему абсолютных и относительных затрат на НИОКР (научно-исследовательские и опытно-конструктивные работы), обеспечивает доступ пациентов к современным ЛС и поддерживает стабильное развитие системы общественного здравоохранения. По прогнозу Frost & Sullivan в период 2016 – 2025 годы мировой рынок фармацевтики будет расти в среднем на 4,6%, а к 2025 году его объемы составят 1,7 трлн. долларов [18]. Надо отметить, что неудержимый рост рынка лекарств в значительной степени обусловлен также

интересами бизнеса, поскольку по показателю прибыльности лекарственный бизнес занимает 2-4 позиции. Как бы то ни было, задолго до вступления в 21-й век перед человечеством, прежде всего медициной, возникла чрезвычайно серьезная проблема, связанная с использованием лекарств. Поэтому, учитывая тенденции к нарастанию этого процесса и его архиважность для здоровья людей, в 70-е – 80-е годы со стороны ВОЗ были разработаны Программа по основным лекарственным средствам и Концепция по рациональному использованию лекарств. В действительности, в связи увеличением потребления лекарств актуальными стали вопросы не только эффективности, но и безопасности фармакотерапии. Исследователи отмечали, что зачастую назначения лекарств оказываются ненужными, неадекватными или нерациональными [19]. В результате нерационального применения лекарств развиваются нежелательные лекарственные реакции (НЛР), вплоть до смертельного исхода. По данным отдельных авторов, только в США ежегодно регистрируется более 2 млн. НЛР и, по этой причине, только в этой стране погибает более 100 000 человек [20, 21]. По данным Quality of Health Care in America Committee в общемировом масштабе, смертность от осложнений фармакотерапии входит в первую десятку среди всех причин летальности [22]. Данные о ситуации с врачебными ошибками в РФ, представленные Лепахиным В.К. и соавторами (2002), показали, что по результатам анализа 565 сообщений на долю сведений о лекарственных осложнениях вследствие врачебных ошибок приходится 27,4% случаев. Данные ошибки были связаны с непереносимостью ЛП в прошлом, неоправданным выбором ЛС, в том числе в результате их назначения при наличии противопоказаний к применению; ошибками дозирования препарата, включающие передозировку в случае назначения одного и того же препарата под разными названиями, либо превышением суточной дозы в условиях монотерапии; одновременным применением двух и более препаратов одной группы без учета их взаимодействия [23].

Данные Feil M. (2013) показывают, что высокие уровни отвлечения внимания в медицинских учреждениях создают постоянную угрозу

безопасности пациентов, т.е. новые технологии увеличили количество и типы отвлекающих факторов, которые ведут к врачебным ошибкам в 60% случаях, в 28% - ошибки при лечении или проведении процедур [24]. По данным, опубликованным в журнале «Journal of Patient Safety» (Безопасность пациентов, 2013) ежегодно от врачебных ошибок умирает 210 тыс. – 440 тыс. американцев, и это делает врачебные ошибки третьим из распространенных в США причин смерти после ССЗ и рака. Также Джон Джеймс, руководитель некоммерческой организации «Безопасность американских пациентов» указал, что небрежность и низкая квалификация врача являются причиной каждой 6-й смерти в США [25]. Но, по данным FDA (U.S. Food and Drug Administration, FDA), примерно 7 тыс. пациентов ежегодно умирают вследствие ошибок при использовании ЛС [5]. В Великобритании Национальная служба здравоохранения (NHS) указала 12500 смертей от врачебных ошибок (2014), Германии – 30 тыс., Канаде – 9-24 тыс., Болгарии – 7 тыс., Нидерланды – 2 тыс. [5, 26-29]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 8 - 12% от общего количества пациентов испытывают последствия врачебных ошибок и 10% населения мира затронули врачебные ошибки [30].

Как отмечается в сообщениях ВОЗ, более 50% всех лекарств назначаются, отпускаются или продаются ненадлежащим образом, и каждый второй пациент принимает лекарства неправильно. Как известно, на улучшение использования ЛС эффективно влияет сочетание таких мер, как образование и контролирование поставщиков медицинских услуг, просвещение потребителей и надлежащие поставки ЛС, в то время как любая из этих мер в отдельности оказывает ограниченное воздействие [31].

Для решения проблем нерационального использования ЛС ВОЗ предлагает реализовать 3 компонента:

1. Разработать стратегию и проводить мониторинг в области РИЛС, которая включает в себя пропаганду РИЛС, определяет возможные успешные стратегии и содействует их реализации, обеспечивает ответственное рыночное продвижение ЛС.

2. Использовать принципы РИЛС специалистами здравоохранения, которые включают работу со странами для разработки и обновления Кр, национальных перечней ОЛС и формуляров, а также поддержку учебных программ по РИЛС.
3. Информировать о РИЛС потребителей, что предполагает содействие созданию информационных систем по ЛС, предоставление возможности потребителям принимать ответственные решения в отношении лечения.

Данные компоненты РИЛС должны отражаться в любых национальных программах стран в области ОЛС. Для реализации компонентов РИЛС необходимо внедрение в практическое здравоохранение принципов ДМ, которая является научно-обоснованным подходом в медицинской практике для принятия решения о применении диагностических, лечебных, профилактических мероприятий исходя из имеющихся данных по их эффективности и безопасности [32]. Внедрение ДМ в практическое здравоохранение необходимо с целью оптимизации качества оказания медицинской помощи с учетом эффективности, безопасности, стоимости и других факторов для принятия решения по оптимизации оказываемой медицинской помощи, при нехватке средств в связи с ростом расходов на здравоохранение. Следует отметить, что качественную гарантированную медицинскую помощь нельзя обеспечить на должном уровне, если объем этой помощи не будет соответствовать реальной ситуации финансирования систем здравоохранения стран.

1.1. Проблемы реализации принципов рационального использования лекарственных средств и ее влияние на качество оказываемой лекарственной помощи

Как было отмечено, серьезной проблемой всемирного масштаба стало нерациональное использование ЛС. Согласно оценке экспертов ВОЗ, более

половины всех ЛС неправильно назначаются, отпускаются или продаются, а половина всех пациентов, получающих ЛС, неправильно принимают их. Известно, что чрезмерное или недостаточное или неправильное использование ЛС приводит к расточительному расходованию ограниченных ресурсов и возникновению широко распространенных угроз для здоровья [8].

Наиболее распространенными типами нерационального использования ЛС являются: назначение ЛС, не соответствующее Кр, основанных на ДМ; полипрагмазия или политерапия; использование противомикробных средств для лечения безмикробных инфекций и в ненадлежащих дозах; чрезмерное использование ЛС в виде инъекций при наличии пероральных лекарственных форм; неправильное самолечение, часто с использованием лекарств, отпускаемых только по рецепту; нарушение режимов дозирования препаратов.

Анализ эффективности мероприятий по РИЛС, проведенный ВОЗ, показал, что более 70% стран имеют национальные перечни ЛС, из них 30% используют перечень для возмещения расходов по медицинской страховке, 60% - регулярно обновляют Кр, 40% - поддерживают независимое непрерывное обучение медицинских работников по назначению ЛС, около 50% - реализуют программы информирования общественности об использовании ЛС. Несмотря на проводимые мероприятия, система мониторинга ВОЗ показала, что в большинстве стран за последние 15 лет не произошли существенные улучшения в РИЛС и нерациональное использование ЛС остается серьезной проблемой [31, 33]. Согласно имеющимся литературным данным, за последние 15 лет установлены различные факторы, влияющие на нерациональное использование ЛС: недостаток знаний по назначению и использованию ЛС, экономические факторы, отсутствие регулирующих систем, культурологические факторы, система воззрений, стереотипов, господствующих в обществе, плохой обмен информацией, недостаток объективной информации о ЛС, коммерческий агрессивный маркетинг ЛС [34, 35, 36].

В результате нерационального использования ЛС происходит злоупотребление растущим количеством ЛС, которое ведет к росту заболеваемости и смертности, резистентности к антибиотикам, избыточным финансовым тратам и уменьшению доступности ЛС. По данным службы учета сведений о НЛР в США ежегодно от различных их видов погибают 106 тыс. человек, что занимает четвертое место по причинам смертности населения. При этом расходы на лечение последствий НЛР в больнице государству обходятся в 5,6 млн. долларов в год [8, 36], что приводит к расточительному расходованию ресурсов, т.к. 10-40% национальных бюджетных средств здравоохранения тратятся на ЛС. Неправильное назначение ЛС создает значительные финансовые затруднения для людей и их семей при приобретении ЛС за собственные средства, повышаются расходы не только из государственных средств, но и из «кармана» пациента [37]. Также следует подчеркнуть, что чрезмерное использование ЛС приводит к их нехватке или продаже по недоступным ценам, что в свою очередь подрывает доверие пациентов.

Для выявления проблем нерационального использования ЛС требуется регулярно проводить мониторинг фармакотерапии, отпуска и применения пациентами ЛП для установления типа нерационального использования ЛС с целью выявления масштабов проблемы и оценки проводимых стратегий по РИЛС, а также определения причин нерационального использования ЛС с целью выбора эффективной стратегии по их устранению [6].

Частыми причинами нерационального использования ЛС являются отсутствие навыков и знаний, влияние ненадлежащего, неэтичного продвижения ЛС, получение прибыли от продажи, чрезмерный рост рынка ЛС, увеличение нагрузки медицинского персонала, недоступные по стоимости ЛС, отсутствие координированной национальной фармацевтической политики [7, 22].

Одна из основных стратегических целей государства - повышение качества и доступности медицинской помощи, которая невозможна без лекарственной помощи. Фармакотерапия является приоритетным видом

лечения почти всех заболеваний и составляет 90% врачебных назначений, на фоне которых могут возникать НЛР, что указывает на актуальность проблем безопасности ЛС.

Исторические факты, случившиеся в 20-м веке, это - более 100 смертей от сульфаниламидного сиропа на диэтиленгликоле, «талидомидовая» трагедия, охватившая более 10 тысяч детей, последствия применения хлорамфеникола у новорожденных и отсроченные последствия у девочек, матерям которых назначался диэтилстилбестрол, постоянно напоминают о необходимости бдительного отношения к безопасности лекарств. Однако, несмотря на принимаемые меры, и в 21-м веке регистрируются серьезные НЛР. Например, применение рофекоксиба для лечения болезней суставов, стало причиной инфарктов миокарда и инсультов у 38 тыс. пациентов со смертельными исходами [38], так же, как и некоторых сахароснижающих препаратов из группы тиазолидиндионов. В работах российских авторов [39, 40] отмечается, что в группе медицинских рисков отдельно выделяются медикаментозные, что требует повышенного внимания к проблемам лекарственной безопасности и создания системы РИЛС. Поэтому считается, что безопасная медицинская деятельность является приоритетом государства по обеспечению потребности населения в безопасных ЛС [41, 43] и для решения этих проблем необходимо создать систему РИЛС с соответствующей нормативно-правовой базой [42]. Создание системы РИЛС является одним из безопасных условий, способствующих повышению безопасности медицинской деятельности. В связи с этим во многих странах реализуется государственная политика в области лекарственного обеспечения, в рамках которых разрабатываются стратегии по формированию эффективной системы РИЛС, основанной на принципах ДМ [43, 44]. С учетом международной практики в Программе [44], в разделе по РИЛС указано, что для нашей страны проблема нерационального использования ЛС является актуальной, что связано с необоснованным назначением одновременно большого количества ЛС, без учета

взаимодействий, поведенческим стереотипом населения в отношении самостоятельного приема несогласованных с врачами ЛС.

В Стратегии лекарственного обеспечения РФ [43] указано, что РИЛС означает, что лечащим врачом назначаются только зарегистрированные ЛП в дозах, соответствующих возрасту пациента, тяжести и характеру заболевания согласно стандартам медицинской помощи и инструкции по применению [45].

Лечащий врач при назначении 5 и более ЛП должен согласовывать свои действия с заведующим отделением или клиническим фармакологом [46], а при назначении ЛП за рамками стандартов медицинской помощи проводится только при наличии медицинских показаний (по жизненным показаниям, индивидуальной непереносимости, беременности, наличии сопутствующих заболеваний и др.) или решению врачебных комиссий [45]. Также указано, что риск НЛР повышается при полипрагмазии, политерапии, применение off-label (применение ЛП по параметрам, не упомянутым в официальной инструкции по применению), неправильном выборе ЛП и его дозы [47, 48, 49]. Риск НЛР также повышен при лекарственных ошибках, которые являются непреднамеренными, но предотвратимыми отклонениями, вызывающими или приводящими к неадекватному использованию ЛС и причиняют вред пациенту, несмотря на контроль специалиста. Частота таких ошибок по данным зарубежных авторов составляет 10-25% [50]. Зачастую 10% пациентов занимаются самолечением и руководствуются при выборе ЛС мнением родственников, знакомых и только 25% пациентов учитывают рекомендации врача [51].

По данным российских авторов нарушения использования ЛП в клинической практике являются результатом несоблюдения принятых стандартов лечения, в 26,1% случаев дефектами оказания медицинской помощи. При этом нарушения в 12,7% случаях совершают врачи-терапевты, в 3,6% - акушеры-гинекологи, 1,2% - стоматологи. В работе Л. Хохлова и соавторов указывается на нерациональный выбор ЛС в 30-42% случаях, отсутствие показаний к применению ЛС – в 22%, применение неадекватной

дозы – в 50%, необоснованное назначение ЛС – в 27-60%. Последствия данных причин связаны с неэффективностью ЛС, плохим контролем заболевания, что создает угрозу жизни и здоровью пациента [52].

Ряд авторов сообщают, что как для развитых, так и для развивающихся стран, характерно избыточное назначение дорогостоящих ЛС, обусловленное крайне агрессивным маркетингом [53, 54]. Причем, наиболее активно продвигаются на рынок самые новые, а значит наиболее дорогие и наименее изученные ЛС [55, 56].

На сегодняшний день на мировом фармацевтическом рынке присутствует огромное количество ЛС, подобных друг другу (в англоязычной медицинской литературе эти ЛС называют «*me-too*» т.е. - «*я-тоже*»), не имеющих научно-обоснованных (доказанных) значительных различий по эффективности их использования. Например, иАПФ и статины [57]. На фармацевтическом рынке ведется ожесточенная борьба за назначение врачом конкретного торгового наименования ЛС с использованием различных способов открытого и скрытого воздействия. Следует отметить, что под влиянием фармацевтических компаний врачи назначают более дорогое, зачастую многокомпонентное, но не более эффективное и безопасное лечение, тем самым нанося ущерб пациенту [55, 58, 59, 60]. При этом терапевтическая эффективность большего числа ЛС не была доказана должным образом клиническими испытаниями, но они находятся на фармацевтическом рынке. Крупные производители ЛС уже давно уяснили, что для того, чтобы успешно продавать то или иное ЛС, совсем не обязательно, чтобы оно обладало сравнительно превосходящими целебными свойствами. Им гораздо выгодней вкладывать средства в рекламу и в продвижение лекарств, чем на их клинические испытания [58, 59, 60].

Проведенные ВОЗ в странах Центральной Америки исследования продвижения ЛП показали, что более чем в 50% случаев информация о показаниях к применению, НЛР и противопоказаниях, которая содержалась в рекламных материалах, распространяемых фармацевтическими фирмами, не

соответствовала данным, указанным в регистрационных досье на эти препараты [61, 62].

К сожалению, надо отметить, что научные исследования по использованию ЛС, проведенные в нашей стране, не воспринимаются всерьез и что довольно большое количество лекарств, терапевтическая эффективность которых не доказана должным образом, с успехом реализуется на фармацевтическом рынке [63]. Не секрет, что производители лекарств активно используют работу с «ключевыми специалистами» для продвижения своих ЛС - теми, кто непосредственно занимается Госзакупками ЛС, а также со специалистами нижнего звена - врачами ЦСМ и стационаров, которые непосредственно назначают ЛС пациентам. Доход этих «специалистов» находится в прямой зависимости от объема реализованного ЛС, поэтому они используют все возможности для увеличения оборота данного ЛП, не думая о неэффективности этих лекарств [64, 65].

Такое явление имеет место во многих странах, например, в РФ еще в 2005 г. при обсуждении списка ЖВНЛС (жизненно-важных и необходимых лекарственных средств) профессор П. Воробьев заявил, что Минздравсоцразвития по своему усмотрению вносит в список ЖВНЛС препараты, эффективность которых не доказана и отметил, что *«...Чиновники делают это наперекор мнению экспертов. В условиях кризиса это преступление, такие препараты должны быть выведены из списка путем прозрачной и гласной процедуры»*. Среди препаратов, которые необходимо убрать из этого списка он назвал пирарцетам, церебролизин, ноотропил [63].

Исходя из жизненной необходимости, для рационализации использования ЛС требуется разработка и внедрение эффективных мер вмешательств на разных уровнях системы здравоохранения - законодательном, административном, образовательном. Важными факторами, определяющими эффективность системы всех уровней здравоохранения, являются рациональное использование и доступность ЛС, которые становятся необходимым условием успешной реформы здравоохранения [66].

С целью обеспечения РИЛС ВОЗ рекомендует 12 основных мероприятий [8].

1. Создание междисциплинарного национального органа по координации политики в области использования лекарственных средств.
2. Использование клинических руководств.
3. Составление и использование национальных перечней ОЛС.
4. Создание в ОЗ комитетов по ЛС и терапевтическим методам лечения.
5. Включение в программу вузов проблемного обучения фармакотерапии.
6. Введение требования о непрерывном медицинском образовании без отрыва от работы, в качестве условия получения лицензии на ведение врачебной практики.
7. Осуществление надзора, проведение аудита и обеспечение обратной связи.
8. Использование независимой информации о лекарственных средствах.
9. Просвещение населения в отношении лекарственных средств.
10. Устранение порочных финансовых стимулов, ведущих к нерациональному назначению лекарственных средств.
11. Составление и обеспечение соблюдения соответствующих нормативных положений.
12. Выделение достаточных государственных средств для обеспечения наличия ЛС и медицинского персонала.

Данные мероприятия ВОЗ рекомендует реализовать в различных странах для влияния на качество оказания лекарственной помощи, и в целом на качество оказываемой медицинской помощи. При этом важным компонентом медицинской помощи является фармакотерапия, которая по данным отдельных авторов в 22% случаях сопровождается потенциально вредными для пациента ошибками на стационарном уровне, и в 59% - на амбулаторном уровне медицинской помощи [67]. Анализ качества назначений пожилым пациентам в 34% случаях выявил отсутствие четких показаний к назначению НПВС, в 24% -

изменение схемы лечения при неэффективности назначенных ЛС, в 22% - необоснованное длительное применение НПВС без учета сопутствующих заболеваний [68]. Низкая комплаентность к назначенному лечению и необоснованный отказ от лечения ведут к утяжелению течения заболевания и способствуют развитию его осложнений [69]. Все перечисленные факты указывают на низкое качество медицинской помощи и являются одной из основных причин высокой заболеваемости и смертности. При этом низкое качество медицинской помощи, в том числе фармакотерапии, должно быть переведено в плоскость проблемы – насколько эффективна существующая система контроля, каковы факторы, определяющие ее эффективность и пути ее дальнейшего совершенствования [70].

Для характеристики качества медицинской помощи используются наборы определений – нежелательная реакция, нежелательное событие, дефект медицинской помощи и др. [71-73]. Под дефектом медицинской помощи (фармакотерапии) подразумевается нарушение этапности оказания медицинской помощи, выбора медицинской технологии или услуги, процесса ее оказания, рекомендованных действующими порядками, стандартами, Кр и Кп, обычаями делового оборота. Предложенная Хафизьяновой Р.Х. и соавторами [72] классификация дефектов фармакотерапии позволяет провести объективную оценку качества фармакотерапии и может использоваться для проведения исследований качества фармакотерапии в организациях здравоохранения и формирования национальных программ улучшения качества оказания медицинской помощи.

Виды дефектов назначения ЛС были сформулированы еще в 1960 г Laurence D.R. и Bennet P.N. [74] на основе понятий рациональной фармакотерапии и зависят от правильности принятия решений на каждом этапе фармакотерапии. Так, к дефектам назначения ЛС относятся: нерациональный выбор группы ЛС; нерациональный выбор конкретного представителя группы ЛС; нерациональный выбор использования оригинального ЛП или генерика; нерациональный выбор конкретного ЛП; нерациональный выбор режима

дозирования ЛС. Для выявления данных дефектов используются методы исследования – опросы и анкетирование врачей, анализ первичной документации. К общим дефектам выписки ЛП относится неполное, неправильное написание названия ЛП; неправильное обозначение генерического, обозначение химического или торгового наименования ЛП; отсутствие или неполное указание суточной дозы; неполное или отсутствие частоты назначения и курсовой дозы; не указана лекарственная форма; отсутствует или неправильно указан путь введения; запись неразборчива. Для оценки дефектов выписки ЛС используют метод анализа первичной медицинской документации. К специфическим дефектам выписки ЛП относятся, например, по растворам для парентерального применения, когда не указана или некорректная концентрация ЛС, отсутствует информация о технологии разведения, отсутствует или неправильно указывается скорость инфузии [74].

При проведении аудита назначений или непосредственном наблюдении выявляются дефекты: ведения фармакотерапии; контроля эффективности и безопасности; корректировки назначения ЛС. Источником информации оценки качества фармакотерапии на этапе введения ЛП является аудит процесса назначения ЛП, на этапе контроля эффективности и безопасности ЛС - анализ первичной медицинской документации, опрос и осмотр пациентов, на этапе корректировки фармакотерапии ЛП – анализ первичной медицинской документации. Также для оценки качества фармакотерапии в мировой практике используют индикаторы, т.е. количественные меры эффективности или результативности какого-либо процесса [75], которые являются важным компонентом системы оценки и повышения качества фармакотерапии [76-78]. Для оценки качества фармакотерапии ВОЗ рекомендует перечень индикаторов: число выписанных ЛП; число ЛП, выписанных по генерическому наименованию; доля инъекционных форм; доля выписанных антибиотиков; максимальное одномоментное назначение ЛП; курсовое назначение ЛП; наличие полипрагмазии. Представленные подходы стали фундаментом для

повышения качества фармакотерапии на различных уровнях здравоохранения [37, 79].

Данные международных публикаций показали, что использование Кр является инструментом регулирования и формирования непрерывной индикаторной/индикативной оценки качества фармакотерапии и, соответственно, меняет стереотипы назначения ЛС в ОЗ [80-84].

Во многих странах правительства осознали, что нескоординированные действия различных государственных и частных организаций, имеющих отношение к фармацевтическому сектору, не привели к улучшению лекарственного обеспечения населения. В связи с этим широко распространяется стратегия национальной лекарственной политики (НЛП) [85], которая стала путем выхода из тяжелого кризиса в фармацевтическом секторе и повлияла на улучшение лекарственного обеспечения в Австралии, Бангладеш, Колумбии и Филиппинах. Более 50 стран в мире имеют собственные НЛП, основанные на рекомендациях ВОЗ [86, 87], в том числе в центральноазиатских странах: в Казахстане с 1995 г., в Кыргызстане с 1997 г., Узбекистане с 1997 г., Таджикистане с 2000 г. [88]. При оценке структуры НЛП с использованием индикаторов ВОЗ Нургожин Т.С. и соавторы [88] установили, что в 4-х среднеазиатских странах имеются регламентирующие органы, система контроля качества, списки основных ЛС. Так же изучение показателей рациональности использования ЛС показало, что только в Кыргызстане есть доступность объективной информации по ЛС (Формуляр ОЛС), работает система рецептурного отпуска ЛС, проводится мониторинг НЛР. Надо отметить, что эти сведения были опубликованы вышеуказанными авторами 2004 году. К сожалению, к настоящему времени по разным причинам в Кыргызстане эти положительные позиции были почти утрачены. После 2010 года не обновлялся Формуляр ОЛС, после 2012 года ПЖВЛС КР, который был пересмотрен только в 2018 году, а реализация рецептурного отпуска и мониторинга побочных эффектов имеют свои пробелы.

С самого начала важнейшей целью реформы здравоохранения, проводимой в КР, было указано улучшение качества медико-санитарной помощи. В здравоохранении проведены фундаментальные преобразования по обеспечению доступности населения к качественной медицинской помощи: разработана государственная лекарственная политика (ГЛП), созданы действенные механизмы социальной защиты населения через обязательное медицинское страхование, разрабатываются и внедряются в клиническую практику Кр и Кп, основанные на доказательной медицине [89, 90].

В стране для рационализации использования ЛС были приняты следующие документы:

- Закон Кыргызской Республики «Об охране здоровья граждан Кыргызской Республики» - от 09.01. 2005 г. № 6 (в редакции Законов КР от 28.12.2006 г. № 224, 17.02.2009 г. №53, 17.04.2009 г. № 129) [91].
- Закон Кыргызской Республики «О лекарственных средствах» от 03.04.2003г. № 91 [92].
- Закон Кыргызской Республики «Об обращении лекарственных средств» от 02.08.2017 № 165 [93].
- Постановление Правительства Кыргызской Республики «О Государственной лекарственной политике Кыргызской Республики на 2007-2010 годы» от 12 января 2007 года N 11 [94].
- Постановление Правительства Кыргызской Республики «Программа Правительства Кыргызской Республики по развитию сферы обращения лекарственных средств в Кыргызской Республике на 2014-2020 годы» от 08.07.2014 № 376 [44].
- Постановление Правительства Кыргызской Республики № 274 «Об утверждении Перечня жизненно-важных лекарственных средств Кыргызской Республики», от 06.06.2018 г. (последний пересмотр) [95].

В обзоре Закона «Об обращении лекарственных средств» [93], согласно ст. 5, основными принципами ГЛП в сфере обращения ЛС, направленной на

охрану здоровья граждан является «...обеспечение упорядоченного доступа граждан к качественным, эффективным и безопасным ЛС ...; рациональное использование лекарственных средств; обеспечение доступности достоверной информации о ЛС, соблюдение принципов надлежащей регуляторной практики в сфере обращения ЛС, рекомендованной ВОЗ...». По Государственному регулированию отношений, возникающих в сфере обращения ЛС (глава 2), в ст. 6 говорится об определении эффективной политики ценорегулирования на ЛС из Национального ПЖВЛС и создании электронной информационной базы данных по ЛС, разрешенных к применению в стране. Однако, документы, регламентирующие процесс ценорегулирования, до настоящего времени отсутствуют. По созданию электронной информационной базы следует отметить, что сформирован Государственный реестр ЛС на официальном сайте Департамента лекарственного обеспечения и медицинской техники [96] по ЛС, зарегистрированным в стране.

В главе 5 Закона, ст. 22, «Государственная система обеспечения доступности ЛС» указано, что в «целях обеспечения доступности ЛС разрабатываются и реализуются программы обеспечения населения Кыргызской Республики ЛС, утверждаемыми Правительством Кыргызской Республики», а также для «повышения доступа к эффективным видам медицинской помощи и рационального использования государственных средств Правительством Кыргызской Республики утверждается Национальный ПЖВЛС. Критерии и порядок формирования Национального ПЖВЛС определяются Правительством Кыргызской Республики...». В связи с данными утверждениями нами были сформированы положения о формировании ПЖВЛС, которые утверждены Приказом МЗ КР № 827 от 14.11.2016 года. Также необходимо обратить внимание, что ПЖВЛС должен обновляться каждые 2 года, следующий пересмотр ПЖВЛС должен быть проведен в 2020 году. Также Правительство должно утвердить методику формирования цен на ЛС, включенных в ПЖВЛС, что на сегодняшний день не выполнено. И согласно главе 11 по обеспечению информацией о ЛС в ст. 35 «...любая

информация обо всех этапах обращения ЛС должна быть доступной, кроме конфиденциальной...». Следует подчеркнуть, что официальным источником независимой достоверной информации о ПЖВЛС является Национальный формуляр, как указано в Программе, ведение которого определяется Правительством. Учитывая постоянное обновление информации о ЛС с учетом последних доказательств необходимо рассмотреть разработку электронной платформы для предоставления формуляра, создание рабочей группы по поддержке такой платформы. Эталонной такой платформы является Британский национальный формуляр (BNF) [97]. По такой аналогии был разработан, например, Казахский национальный формуляр (КНФ) и представлен на базе платформы BNFc бесплатным электронным свободным доступом для пациентов и врачей [98]. К подготовке КНФ были привлечены эксперты Всемирного банка, международные консультанты из Европы и Австралии, в числе которых были разработчики BNF, который признан лучшим в мире. КНФ является первым новым формуляром, имеющим такие амбициозные цели, как обеспечить не только новый ресурс знаний, но и укрепить всю формулярную систему, а также содействовать использованию медицинских доказательств. На сегодняшний день он является передовым источником доказательной информации в Центральной Азии, а может быть и во всем мире [99].

Согласно рекомендациям ВОЗ «Ключевые индикаторы для оценки фармацевтической ситуации в стране», проводилась оценка внедрения ГЛП в нашей стране [100], которая показала, как сильные, так и слабые её стороны. Среди сильных сторон ГЛП отмечены преемственность (структура ГЛП отражает рекомендации ВОЗ, разработана на основе преемственности с предыдущей ГЛП 2001-2005г.г. и в соответствии с Национальной программой реформирования системы здравоохранения «Манас Таалими» на 2006-2011 гг.), с ориентацией на значимость мероприятий (мероприятия, направленные на решение проблем), а также на выполнимость. Кроме сильных сторон были выявлены слабые стороны: задачи сформулированы нечетко, дублируют цель ГЛП, отдельные задачи сформулированы как конкретные мероприятия или

обозначают несколько направлений. Отсутствует логическая связь между компонентами документа, ДЛО и МТ в качестве плана мероприятий по реализации ГЛП показал мероприятия, отражающие основные их функциональные обязанности, мероприятия же, которые требовали межсекторального взаимодействия, были не выполнены. Также в ГЛП отсутствовал раздел по индикаторам целей и задач ГЛП, не представлены формулировки индикаторов, исполнителем ГЛП является один исполнитель в лице ДЛО и МТ [100].

По данным исследования [100] в Кыргызстане все субсидированные ЛС в рамках различных программ и на разных уровнях здравоохранения опираются на ПЖВЛС, утверждаемый Правительством страны. Однако, исследование [101], сравнившее список основных ЛС ВОЗ со списками Узбекистана, Казахстана, Таджикистана и Кыргызстана обнаружило, что, хотя списки этих стран на 40-80% совпадали со списками ВОЗ, в них входил также ряд ЛП, имеющих недоказанную эффективность. Поощрение применения генерических ЛС встречает сопротивление из-за их качества, поскольку они часто произведены в странах СНГ и Азии. Исследование по изучению факторов, влияющих на использование генерических лекарственных средств [102] показало, что в аптеках не работает практика генерической замены, замена в аптеках осуществляется чаще всего при отсутствии выписанного врачом ЛП, и это не означает, что пациентам были предложены более дешевые генерики под МНН. Врачи назначают, и пациенты предпочитают покупать соответственно более дорогие ЛС, так как считают, что они более эффективны и качественные. Очевидно, что невозможно достигнуть РИЛС без надлежащего доступа к безопасным и качественным ЛС. Правильное назначение и использование ЛС приносит большую пользу пациентам и ведет к снижению затрат, однако медицинские работники должны получать необходимые инструменты и объективную информацию для принятия правильных решений, поэтому важнейшим условием более рационального применения ЛС является постоянное повышение квалификации врачей и фармацевтов. Кроме того,

учитывая масштабы самостоятельного лечения населения в Кыргызстане, где по данным Кулушевой Г.А., Зурдинова А.З. [103] 72% респондентов занимаются самолечением, необходимо уделить внимание внедрению соответствующих программ по укреплению здоровья населения, также путем их просвещения о новых лекарствах и подходах к их приему [100, 102].

В комплекс мер по реализации действующей ГЛП и способствующих рациональному использованию ЛС был заложен ряд мероприятий, основными из которых являются: периодический пересмотр ПЖВЛС и разработка инструкции по его составлению, оценка внедрения Кп в ОЗ и обучение врачей их использованию, внедрение формулярной системы в ОЗ, сбор информации по НЛР и другие. Однако, как показали результаты опроса врачей, не все из обозначенных в ГЛП мероприятий были внедрены, и те, что были реализованы, не получили повсеместного распространения.

Результаты исследования по SWOT-анализу нормативно-правовых актов (НПА), регламентирующих лекарственное обеспечение в КР [104] показали, что в организации процесса льготного лекарственного обеспечения на амбулаторном уровне, реализуемой в нашей стране, слабые стороны преобладают над сильными, а потенциальные возможности превышают угрозы. В связи с этим исследователи [104] рекомендуют разработать оптимальную стратегию управления лекарственным обеспечением на амбулаторном уровне путем пересмотра существующих НПА, организовать контроль над исполнением управленческих решений, принятых госорганами, регулирующих лекарственное обеспечение; разработать методические рекомендации, позволяющие проводить мониторинг степени информированности и удовлетворенности населения лекарственным обеспечением; составить справочник ЛС, возмещаемых по ДП ОМС и ПГГ на основе фармакоэкономического анализа и с учетом объема финансирования, увеличить ассортимент ЛП в справочнике; а для контроля отпуска ЛС внедрить электронные рецепты.

По результатам проведенных оценок ГЛП была разработана «Программа по развитию сферы обращения ЛС в Кыргызской Республике на 2014-2020 гг.» [44], целью которой является «обеспечение доступности жизненно-важных, безопасных, эффективных и качественных ЛС для граждан Кыргызской Республики и их рациональное использование». В данной программе предлагаются подходы к улучшению экономической доступности ЛС через «...совершенствование существующих процедур и практик закупок для реализации внутренних резервов экономии и рационализации затрат, влияющих на спрос ЛС, а также внедрение новых подходов государственного влияния на их цены...». По системе отбора ЛС указано, что ПЖВЛС утверждается ПП с учетом рекомендаций ВОЗ, на основе данного ПЖВЛС проводятся больничные закупки, где для повышения доступности ЛС с учетом потребностей допускается включение до 20% от списка ЛС, не входящих в ПЖВЛС, однако объем их четко не определен. В главе 3 Закона о государственных закупках предлагается использовать программы ДП ОМС как инструмент регулирования спроса через механизмы возмещения государством значительной части стоимости ЛС и решения проблем низкой доступности граждан к лечению. При этом отбор ЛС в рамках ДП ОМС производится из ЛС, включенных в ПЖВЛС и по приоритетным мониторируемым заболеваниям согласно Кр/Кп. Однако, не разработаны методика и критерии отбора ЛС в ДП ОМС.

Для реализации РИЛС в Программе [44] представлены мероприятия для решения проблем нерационального использования ЛС: разработка и внедрение Кр/Кп, совершенствование системы образования и непрерывной профессиональной подготовки по вопросам РИЛС, рецептурный отпуск ЛС, изменение отношения населения к безответственному использованию ЛС через средства массовой информации, борьба с неэтичным продвижением ЛС.

1.2 Роль клинических руководств в рационализации фармакотерапии и повышении качества лекарственной помощи с позиций доказательной медицины

Вне зависимости от модели построения и источника финансирования показателями эффективности работы системы здравоохранения являются доступность и качество медицинской помощи, а также затраты на ее оказание. При имеющихся ограниченных ресурсах каждое государство стремится предоставить своим гражданам качественную медицинскую помощь путем проведения различных регуляторных мероприятий [105]. К таким мероприятиям можно отнести процессы разработки и внедрения Кр, основанных на принципах ДМ. Одним из принципов ДМ является принятие решений о применении тех или иных медицинских технологий на основе комплексного анализа всех имеющихся научных доказательств их эффективности и безопасности, а не на мнении экспертов и личном клиническом опыте врачей [89, 90].

Эффективность и безопасность фармакотерапии зависит от организации и обеспеченности медицинской помощи, уровня подготовки, опыта специалистов и их осведомленности о научных данных, полученных на основе методологии ДМ. В связи с этим в большинстве стран в медицинскую практику внедряются Кр (рекомендации, алгоритмы, протоколы, стандарты) для лечения различных заболеваний. В Кр суммируются результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), клинических наблюдений, также учитываются экономические и инфраструктурные возможности системы здравоохранения, баланс предлагаемых затрат и получаемых результатов, степень безопасности лечения для больного, качество его жизни в процессе лечения. При этом использование единых Кр соответствует интересам не только потребителей помощи, но и врачей, т.к. позволяет критически оценивать предлагаемые вмешательства, стремиться соответствовать требованиям научных достижений и избегать рискованных приемов лечения [106]. Кроме этого, разработка и внедрение Кр помогают определить перечень, объем и частоту проведения диагностических и лечебных мероприятий при конкретных заболеваниях; определить формулярные статьи ЛС, применяемых при

фармакотерапии заболеваний; установить единые научно-обоснованные требования к порядку диагностики, лечения, реабилитации и профилактики заболеваний, которые гарантируют высокую вероятность достижения успеха фармакотерапии при низком риске осложнений; контролировать доступность и качество медицинской помощи.

К примеру, доступность и качество медицинской помощи в РФ регламентированы Федеральным законом РФ №323-ФЗ ст. 10 «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» [107], где указаны меры по выполнению порядка оказания медицинской помощи и стандартов медицинской помощи для установления страхового обеспечения в соответствии с базовой программой ОМС, что гарантирует равные качества и объем оказываемой медицинской помощи на всей территории РФ [108]. На реализацию стандартов медицинской помощи тратятся значительные ресурсы государства [109]. С 1 января 2015 года критерием оценки качества медицинской помощи являются также клинические рекомендации, которые обеспечивают процесс оказания медицинской помощи на возможно качественном уровне в рамках определенных финансовых ресурсов согласно Федерального закона РФ 523-ФЗ ст. 64 [107].

Для полноценного функционирования системы стандартов медицинской помощи необходимо разработать и утвердить методику и процедуры составления стандартов, основанных на доказательных данных об эффективности, безопасности и экономической целесообразности применения медицинских технологий. А для эффективного использования стандартов на практике необходимо иметь соответствующее информационное сопровождение в виде удобных для пользователей баз данных [106]. При этом порядок оказания медицинской помощи описывает этапы оказания медицинской помощи, правила организации деятельности медицинской организации, оснащение и штатные нормативы медицинской организации. В стандартах же медицинской помощи представлены усредненные показатели частоты предоставления и кратности применения медицинских услуг, ЛС, компонентов

крови, лечебного питания, медицинских изделий, имплантируемых в организм человека. А клинические рекомендации (протоколы) представляют собой алгоритм оказания медицинской помощи при определенных клинических состояниях, который в себя включает следующие компоненты: 1. Ключевые слова; 2. Список сокращений; 3. Термины и определения; 4. Краткая информация; 5. Диагностика; 6. Лечение; 7. Реабилитация; 8. Профилактика; 9. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания; 10. Критерии оценки качества медицинской помощи; 11. Список литературы; 12. Приложение А1. Состав рабочей группы; 13. Приложения А2. Методология разработки клинических рекомендаций; 14. Приложение Б. [110].

С учетом данных, приведенных Омелянским В.В. и соавторами [110], которые рекомендуют внести изменения в Федеральный закон №323-ФЗ с указанием о том, что Кр по вопросам оказания медицинской помощи разрабатываются по отдельным заболеваниям или состояниям (группам заболеваний или состояний), включенным в перечень, утвержденный Минздравом России. Также, что Кр разрабатываются медицинскими профессиональными некоммерческими организациями и направляются на рассмотрение научного совета Минздрава России. При этом одобренные научным советом Кр по вопросам оказания медицинской помощи принимаются на съездах, конференциях медицинских профессиональных некоммерческих организаций и представляются в Минздрав России для размещения на официальном сайте указанного органа в сети «Интернет». Авторы предлагают утверждать Минздравом России порядок разработки Кр по вопросам оказания медицинской помощи, типовую форму и требования к структуре клинической рекомендации по вопросам оказания медицинской помощи, положение о научном совете Минздрава России, порядок его деятельности и его состав.

Следует отметить, что разработка стандартов и порядка оказания медицинской помощи должна основываться на принятых клинических рекомендациях и соответствовать друг другу [111]. И объективно оценить

качество медицинской помощи можно только на основе применения данных нормативных документов [112].

По мнению Власова В.В. [113] в РФ наблюдается процесс создания произвольных рекомендаций, основанных на текущей практике и мнениях экспертов, а также использование терминов «формуляр», «стандарт», «протокол», «рекомендации» в качестве синонимов и *«реально создаваемые документы нельзя отнести ни к одному из этих типов»*. Соответственно, качество этих рекомендаций абсолютно несравнимо с качеством рекомендаций, публикуемых в международных журналах и оцениваемых критически [113, 114]. Российские рекомендации называют стандартами медицинской помощи и в виде критерия качества представлено описание минимального объема медицинской помощи, который необходимо выполнить и который оплачен страховыми государственными или иными организациями [113, 115]. При этом практикующие врачи РФ считают, что невозможно реализовать данные стандарты в полном объеме в связи с имеющимся низким финансированием учреждений здравоохранения [116].

Согласно определению Field M.J. и Lohr K.N. [117], клинические рекомендации или Кр (guideline) являются систематически разрабатываемыми документами с целью оказания помощи в принятии решений практикующим врачам и пациентам для обеспечения надлежащей медицинской помощи в конкретной клинической ситуации. Отличие Кр от других источников информации состоит в том, что при их разработке используют принципы ДМ с обозначением уровней убедительности рекомендаций; основанные на последней научной информации и периодически обновляющиеся по мере появления новых данных; отличаются краткостью изложения информации в отличие от учебников, монографий и др. источников; разрабатываются по определенной методологии; минимизируют риск предвзятости и субъективности представленных данных. Целью Кр является повышение качества медицинской помощи через внедрение современных, эффективных и

доказательных методов оказания медицинской помощи, снижение необоснованных назначений и тем самым способствуют РИЛС.

Кр разрабатываются и внедряются во многих странах запада (США, Великобритания, Канада, Шотландия и др.), также в странах СНГ (РФ, Казахстан, Армения, Кыргызстан, Узбекистан и др.). Первые Кр появились в 1980-х годах в США и в 1990-х в странах Европы. В 1993 году в MEDLINE было опубликовано 444 Кр, в 2006 г. – 4975. В 2002 году было основано Международное общество Кр (G-I-N – Guidelines International Network) [118], в которое входило 93 профессиональные организации, 89 научно-исследовательских организаций из 46 стран и содержит более 3636 Кр.

Процесс создания Кр в США и большинстве стран Европы включает в себя несколько этапов [119 - 122]:

- проводится анализ соответствующей научной литературы для сбора доказательств эффективности и результативности предлагаемых вмешательств;
- затем данные рекомендации оцениваются и ранжируются по уровням в зависимости от дизайна исследования (РКИ, когортные и др.);
- разрабатываются Кр, где научно-обоснованные утверждения приобретают формат Кр;
- собираются отзывы/рецензии о Кр от медицинских сообществ (выработка консенсуса);
- затем проводят согласование Кр;
- далее Кр и Кп распространяются среди медицинского сообщества и страховых компаний.

Разработку Кр стимулируют разные органы здравоохранения, например, в Великобритании данную работу стимулирует NICE, в Швеции – SBU, во Франции – ANAES, в Голландии – Институт медицинского страхования. Однако, в США и Европе страховые компании не предусматривают использование Кр как основу для расчета стоимости медицинских услуг и не

требуют выполнения тех или иных Кр как условие оплаты за оказанные услуги, но Кр используются для доказательства обоснованности действий врача, в качестве ориентира при описании некоторых ЛС, входящих в гарантированный пакет медицинских услуг, как основа для программ непрерывного медицинского образования, для оценки КМП [123].

В некоторых странах созданы специальные структуры, ответственные за разработку Кр, например, Национальный институт совершенствования клинической практики (NICE) [124]. Для унификации процессов разработки и применения Кр создано общество разработчиков Кр (AGREE), при котором Кр разрабатываются профессиональными медицинскими обществами специалистов и включают в себя медицинские технологии с доказанной эффективностью и безопасностью, которые ранжированы в зависимости от уровня достоверности доказательств. Также следует отметить, что во многих странах созданы специальные агентства по оценке медицинских технологий – ОМТ (англ.-HTA).

К настоящему времени во всех странах возрос интерес к разработке Кр, однако, методы, которые используются при их подготовке, не всегда отвечают международным требованиям, в связи с чем на практике имеет место применение необоснованных вмешательств. В аналитическом обзоре «Текущее состояние Кр на основе принципов ДМ в РФ» указано, что *«отсутствует однозначная трактовка терминов, то есть, не ясно, что именно называется «стандартами», «протоколами», «клиническими руководствами». не все рекомендации основаны на строгих доказательствах, полученных путем анализа публикаций...Отсутствует комплексная стратегия или план разработки Кр...Проблемой является внедрение и практическое применение Кр...»* [124]. В связи, с чем в 2017 году Федеральным государственным бюджетным учреждением «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» разработаны методические рекомендации по разработке и актуализации Кр [125], где представлены принципы, этапы разработки Кр. В РФ на основе Кр разрабатываются Кп, критерии качества МП, стандарты МП в

зависимости от модели и на основе этих стандартов формируется Программа государственных гарантий.

По процессам разработки Кр в Республике Армения Ованесян Р.А. [126] подчеркнул следующее «...за истекшие 10-15 лет несмотря на решения Правительства о создании стандартов МП, повышении КМП и приказов Минздрава о разработке клинических стандартов «воз и ныне там». Данные документы «сочинили» для «галочки». Созданные Кр создают отрицательный имидж армянских специалистов в глазах зарубежных коллег. Также в стране отсутствует централизованный процесс разработки Кр...».

Опыт разработки Кр в Республике Узбекистан показывает, что в стране также используется методология адаптации международных Кр к местным условиям системы здравоохранения [127]. В работе Арипова Т.Ю. [128] указано, что на основании разработанных Кр были разработаны индикаторы КМП, при этом при разработке Кр использовалась утвержденная методология согласно методологии SIGN, а также эффективность внедрения Кр зависит от особенностей функционирования каждой области здравоохранения, формирования системы непрерывной оценки КМП, обучения специалистов, обеспечения доступности ЛС, материалов, оборудования, информированности врачей и пациентов.

В Республике Беларусь разрабатываются и внедряются Кп с 2004 года, которые являются нормативным документом, определяющим управление КМП. Данные Кп основаны на ДМ с учетом уровней доказательности, проводится мониторинг внедрения в 2 этапа [129]. Но при этом следует подчеркнуть, что отсутствует четкая методология их разработки, которые при поиске нами не были найдены.

На Украине с 2012 года внедрена гармонизированная с лучшим европейским и мировым опытом методология разработки, адаптации и применения Кр на основе ДМ, которая утверждена Приказом Минздрава Украины №751 от 28.09.2012. Но данный приказ был изменен 29.12.2016 года №1422 «О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения

Украины от 28.09.2012 №751», в котором имеются определенные недостатки: вместо термина Кр включен термин «новый Кп», отсутствуют критерии выбора Кр, применения международных инструментов AGREE, ADAPTE, исключен этап адаптации Кр, что противоречит международной практике, в приказе допускается применение нового Кп, изложенного на английском языке, изъяты наиболее известные научные источники информации по ДМ, могут применяться несколько новых Кп для одной клинической ситуации на выбор врача, при этом выбор Кп возлагается на пациента, при невозможности соблюдения условий Кп пациент может обратиться в другие учреждения, где его возможно выполнить [130]. При этом следует отметить, что Украина является членом G-I-N с 2009 года.

Необходимо указать, что при разработке Кр, соответствующих принципам ДМ, их разработчики должны отчетливо излагать степень своей уверенности и достоверности научных доказательств и в обоснованности предлагаемых рекомендаций, для чего были созданы соответствующие системы оценок и уровней, т.е. «уровни достоверности доказательств» (УДД) (levels of evidence) и «уровни убедительности рекомендаций» (УУР) (grade of recommendation), которые обозначаются римскими цифрами, латинскими буквами. Данные градации информируют специалистов здравоохранения о степени научной обоснованности предлагаемого вмешательства и способствуют предотвращению ошибок [131, 132].

Первая концепция уровней достоверности доказательств и убедительности рекомендаций была представлена в 1979 г. Канадской рабочей группой по профилактической медицине (Canadian Task Force on the Periodic Health Examination) [132, 133]. В 2002 г. Американское агентство AHRQ при выполнении систематического обзора нашли 40 имевшихся на тот период систем по оценке достоверности доказательств, из которых только 12 были созданы для написания Кр в качестве инструмента ДМ [134]. В 2000 по 2005 гг. канадская рабочая группа COMPUS (Canadian Optimal Medication Prescribing and Utilization Service) дополнила список еще 10 методами оценки

достоверности [135].

Существование большого количества УДД и УУР приводит в замешательство специалистов здравоохранения, которое усугубляется тем, что используются в разных шкалах различных обозначений уровней с помощью букв (А, В, С и т.д.), чисел (I, II, III и т.д.), их комбинаций (Ia, Ib, IIa и т.д.). Например, Шотландской межколлегияльной организацией по разработке КР (SIGN) используется система SIGN с 2000 года. Эксперты сначала присваивают УДД каждому исследованию по шкале из 8 категорий от 1++ (наиболее достоверные доказательства, высококачественные систематические обзоры РКИ) до 4 (наименее достоверные доказательства: мнение экспертов). После присвоения каждому из исследований УДД экспертная группа формирует рекомендации с присуждением УУР: А, В, С, D и из всех сформированных рекомендаций выбирают ключевую рекомендацию (key recommendation), которая окажет наибольшее влияние на состояние здоровья и качество жизни пациентов. Также эксперты отмечают рекомендации «принципы надлежащей практики» (GPP – good practice points), необходимость которых настолько очевидна, что не требует научных доказательств, т.е. научное доказательство было бы абсурдным [131].

Система градаций Оксфордского центра ДМ (ОСЕВМ – Oxford Center for Evidence-based medicine) представлена в 1998 году, обновлена в 2011 году. В зависимости от дизайна исследования эксперты также присваивают УДД по 5 категориям (от 1 до 5 в зависимости от дизайна), но при этом данная система не предусматривает оценку совокупности доказательств и убедительности рекомендаций [131, 136 - 139].

Ведущие организации NICE, AHRQ, NHMRC (National Health and Medical Research Council), ВОЗ используют систему классификации и оценки качества рекомендаций GRADE (Grading of recommendations assessment, development and evaluation), сформированную в 2000 году. В данной системе GRADE рекомендации представляются в качестве классификации исходов лечения по степени их значимости для пациентов с использованием специально

разработанной шкалы. При этом в классификации исходов выделяются (в порядке убывания значимости) критически важный (critical), важный (important), маловажный (of limited importance). Достоверность доказательства и УДД определяются отдельно для каждого критически важного исхода для совокупности исследований. УДД по системе GRADE представляется по 4 категориям: высокий, средний, низкий и очень низкий уровни, а шкала УУР включает только 2 категории: сильная рекомендация (strong recommendation) и слабая/условная рекомендация (weak/conditional recommendation). Для тех организаций, которые хотят сохранить буквенные и цифровые обозначения, авторы GRADE предлагают использовать буквы (от А до D) и цифры (1 и 2) для обозначения УДД и УУР [131, 140 - 154].

В связи с этим соответствующие международные организации признают необходимость введения единого подхода к оценке достоверности доказательств и убедительности рекомендаций [131]. Большинство разработчиков Кр при формировании УДД и УУР опираются на уровни, взятые из зарубежных Кр, при этом забывая о том, что их необходимо адаптировать к местным условиям, т.к. условия предоставления медицинских услуг могут быть несопоставимы по оснащению и финансовым затратам [155].

Следует отметить, что во многих странах СНГ (РФ, Казахстан, Кыргызстан, Узбекистан) используется шкала УУР 4-х уровневая буквенная А, В, С, D. При этом к категории «А» относятся РКИ, где доказательства основаны на хорошо спланированных рандомизированных исследованиях, проведенных на достаточном количестве пациентов, необходимом для получения достоверных результатов. Рекомендации могут быть обоснованно рекомендованы для широкого применения. Категория доказательств «В» включает в себя в качестве источников доказательств РКИ, при этом доказательства основаны на РКИ, однако количество включенных пациентов недостаточно для достоверного статистического анализа. Рекомендации могут быть распространены на ограниченную популяцию. По категории «С» источником доказательств являются нерандомизированные клинические

исследования или исследования, проведенные на ограниченном количестве пациентов. Источником доказательств по категории «D» является мнение экспертов, где доказательства основаны на выработанном группой экспертов консенсусе по определенной проблеме [131, 156].

В Кыргызской Республике для институционализации процессов разработки Кр, основанных на принципах ДМ была принята «Стратегия развития доказательной медицины в Кыргызской Республике» [157]. В утвержденной стратегии подчеркнуто, что - *«Важным моментом доказательной медицины является преобразование результатов исследований в конкретные клинические рекомендации – клинические руководства /клинические протоколы для рационализации лечения заболеваний на основе доказательных принципов. Такая рационализация необходима для оптимального использования ресурсов - в плане лекарств, диагностических и лечебных приборов и технологий, предметов медицинского назначения и времени работников здравоохранения»*. Целью данной стратегии являлось создание устойчивой системы разработки, внедрения и мониторинга Кр/Кп и дальнейшее продвижение принципов ДМ в систему здравоохранения и медицинского образования Кыргызстана. Внедрение концепции ДМ в практику врачей, и организаторов здравоохранения разных уровней позволит обеспечивать наиболее эффективное распределение ограниченных ресурсов здравоохранения КР. К настоящему времени институционализирован процесс разработки Кр, основанных на доказательной медицине, и утверждена методология данной процедуры в 2008 году, которую следует обновить [89, 90, 156]. Но, к сожалению, не институционализированы процессы внедрения разработанных Кр и их мониторинга. Хотя в стране были внедрены такие инструменты оценки КМП - система непрерывного повышения качества (СПК и СНПК, 2001-2005 гг.) [158, 159] и финансирование на основе результатов (ФОР, 2014-2018 гг.) [160]. За период проведения СПК были разработаны стандарты и индикаторы для оценки КМП по артериальной гипертензии, бронхиальной астме, планированию семьи и репродуктивному здоровью,

наблюдение за детьми первого года жизни [158, 159]. СПК включала в себя несколько раундов, которые оценивали по четырем компонентам: опрос населения, обход лечебного учреждения, наблюдение за предоставлением услуг, проведение процесса самооценки [159]. Внедрение системы СНПК позволило проводить выездные циклы повышения квалификации по мониторируемым заболеваниям: острые кишечные инфекции, железодефицитная анемия, острая респираторная инфекция, пневмония, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), бронхиальная астма, язвенная болезнь. После обучения оценивали знания и компетенции семейных врачей по OSCE (objective structural clinical examination, на русском – объективный структурированный клинический экзамен). Ситуационные задачи по OSCE составлялись в соответствии с утвержденными Кп МЗ КР [161]. Данная система оценки КМП показала свою эффективность, но отсутствие финансовых стимулов для продолжения данной системы не позволило ее продолжить.

Программа ФОР также была проведена в пилотных организациях Кыргызской Республики при поддержке Всемирного Банка и ФОМС [160]. При внедрении ФОР в июне 2014 года для участия в проекте в Министерстве здравоохранения КР состоялась открытая процедура отбора больниц методом случайной выборки, в ней участвовали 63 районные территориальные больницы (ТБ), включая центры общей врачебной практики (ЦОВП). Больницы были разделены на три равные группы по 21 в каждой. В группе №1 проводится ежеквартальная оценка качества медицинских услуг с выплатой средств проекта ФОР, в группе №2 - только ежеквартальная оценка качества медицинских услуг; группа №3 - контрольная, где не проводятся никакие вмешательства по проекту. Результаты работы ОЗ оценивались по разработанной оценочной карте, который состоял из композитных индикаторов по 7 категориям, которые отражают структуру, деятельность и процессы клинического ухода, признанные важными для работы организации здравоохранения в соответствии с национальными и международными

стандартами: 1. Управление, гигиена и инфекционный контроль; 2. Обучение. Усиление потенциала и библиотека; 3. Удовлетворенность пациента; 4. Обеспечение качества; 5. Хирургия; 6. Родильное отделение; 7. Дети до 5 лет и новорожденные [160]. Программа ФОР добилась хороших результатов, персоналы больниц стали понимать значение оценочных листов в качестве своего внутреннего инструмента для улучшения качества и произошла институционализация. Персонал практически использует инструмент ФОР в своей ежедневной работе для того, чтобы улучшать показатели и качество оказываемых услуг. Они также имеют возможность посещать другие больницы и следить за тем, что там делается, чтобы сравнить и внедрять всё лучшее у себя. Между ОЗ создается здоровая конкуренция, каждое ОЗ старается заработать больше баллов, за которые они получают финансирование. При составлении оценочных листов используют утвержденные Кр и Кп. Данным инструментом можно мониторить внедрение разработанных Кр или Кп в соответствии разработанным стандартам и индикаторам, и оценивать КМП после внедрения.

Данную программу ФОР можно институционализировать в качестве инструмента внедрения Кр и Кп, которые повысят заинтересованность следовать Кр и Кп и, соответственно, за следование им ОЗ будут получать дополнительное финансирование. Для закрепления достигнутого, необходимо рассмотреть вопрос о продолжении программы ФОР после завершения проекта Всемирного Банка и возможность ее делегирование в ФОМС, который требует принятия решений политического, организационного и экономического характера.

Процессы разработки Кр регламентированы утвержденной методологией разработки и адаптации Кр, основанных на принципах ДМ [165]. На территории страны внедряются как Кр, так и Кп, однако, к сожалению, зачастую специалисты не понимают разницу между этими документами, т.к. по содержанию они не различаются [162].

В настоящее время в Кыргызстане у специалистов отсутствует полное понимание различий между Кр и Кп, ясная стратегия по внедрению/пересмотру/качественной оценке эффективности внедрения Кр/Кп, деятельность рабочих групп по разработке Кр и Кп ограничена именно разработкой документов. Однако, вся работа может быть сведена к нулю, если не будут реализованы последующие стадии такие, как распространение, внедрение и пересмотр Кр/Кп. Общеизвестно, что разработка Кр сама по себе не представляет ценности без эффективного внедрения Кр в медицинскую практику. В связи с этим, критически важными этапами, следующими после разработки, являются распространение, внедрение и мониторинг эффективности внедрения клинических руководств. Когда разработка Кр/Кп завершена, необходимо сделать Кр как можно более доступными для дальнейшего их внедрения в практику. Все шаги при внедрении Кр/Кп – распространение, внедрение, оценка эффективности, пересмотр и др. - должны быть циклическими, на постоянной основе. Игнорирование любой из этих стадий приводит к обесцениванию всего предыдущего процесса. На каждом этапе должна соблюдаться строгая методология.

Существует несколько путей распространения Кр/Кп среди потенциальных пользователей. Их эффективность отличается, но есть один общий принцип - четкая ориентация на конкретную целевую группу будущих пользователей. Например, Кр группы SIGN распространяются бесплатно в пределах национального здравоохранения Шотландии, их опыт показал, что распространение печатных рекомендаций без образовательных вмешательств и контрольных списков для практического осуществления вмешательств в конкретных клинических ситуациях неэффективны, организация внедрения проводится каждой медицинской организацией местным координатором.

Для повышения эффективности вмешательств и улучшения клинических исходов необходимо внедрять в практику Кр/Кп, которые позволят специалистам совершенствовать процесс принятия решений, повысить взаимодействие между различными службами, обогатить свою доказательную

базу и уменьшить различия по тактике ведения больных, а также дает возможность медицинским работникам быть в курсе современных требований, соотнести свою профессиональную деятельность с наилучшими Кр.

Внедрение Кр не так просто, как может показаться. Трудности чаще всего концентрируются вокруг необходимости организационных, культурных, а также личностных перемен. Однако все это происходит во многих областях клинической практики, а информации для того, чтобы поддержать доказательную стратегию предостаточно. Кр должны быть доступны для всех практических врачей. Более того, внедрение руководства свяжет ДМ с клиническими исходами. Внедрение Кр/Кп в клиническую практику должно принимать во внимание научные данные – какие методы внедрения более эффективны, потребности целевой аудитории и местные условия.

Стратегии внедрения были предложены разработчиками из США, Австралии, Новой Зеландии, Великобритании, Шотландии, Германии и других стран, при этом каждые из предложенных этими странами стратегий обладают определенным уровнем эффективности, какими-то национальными особенностями. Анализ систематических обзоров и данных мета-анализов исследований, проведенных некоторыми организациями (Сотрудничество Cochrane Collaboration, Health Technology Appraisal NHSR&DHТА Programme), выявили наиболее эффективные и универсальные подходы к внедрению Кр/Кп [163].

Группа Кокрановского сотрудничества по эффективной клинической практике и организации медицинской помощи (Cochrane Effective Practice and Organization of Care group – ЕРОС) [164] провела большую работу по анализу 44 систематических обзоров, посвященных методам внедрения Кр, определяющих эффективность/неэффективность методов воздействия на клиническую практику. Авторы отметили, что не существует идеальной практики внедрения, и каждая страна может выбрать доступные стратегии внедрения. Каждая стратегия эффективна при определенных обстоятельствах и для ее достижения необходимо использовать многопрофильный подход,

который должен быть выполнен в соответствии с местными условиями с учетом любых потенциальных препятствий, обеспечивая поддержку и инициативы, и рассмотреть необходимые для успешного выполнения ресурсы.

По результатам проведенного обзора были ранжированы методы по эффективности.

Стабильно эффективные методы: образовательные визиты, напоминания или подсказки (печатные или компьютеризированные), осуществляемые во время консультации, множественные одновременные вмешательства, интерактивное обучение.

Эффективные в некоторых случаях: аудит и обратная связь (критическая оценка работы врача, передаваемая ему лично), местные лидеры, наглядные пособия для пациентов (информационные буклеты).

Незначительный эффект или отсутствие эффекта: дидактические лекции, распространение печатных рекомендаций. По данным SIGN [165, 166] каждая стратегия может быть использована для формирования местной тактики внедрения.

По данным SIGN 50 предлагаются следующие шаги по внедрению клинических рекомендаций [165].

Шаг 1. Определить руководителя или координатора работы команды внедрения Кр и лиц, определяющих стратегию здравоохранения (ключевая фигура). Команда по внедрению должна всегда состоять из врачей разных специальностей.

Шаг 2. Необходимо определить, где следует осуществить изменения. Провести аудит клинической деятельности на настоящий момент. Рассмотреть местные условия с точки зрения кадров, систем, структур, внутренних и внешних влияний для осуществления внедрения. Данный процесс позволит выявить потенциальные препятствия и моменты, способствующие внедрению Кр.

Шаг 3. Подготовка людей и окружения для внедрения Кр. Важно убедиться, что профессионалы настроены позитивно к инициативе и обладают умениями и знаниями для выполнения процедур. Это требует времени, энтузиазма и

приверженности к хорошему общению и предложений реальной помощи. Также важно вовлекать группы пациентов в планирование инициативы, так, чтобы привлеченные пациенты могли повлиять на внедрение Кр в местное обслуживание. Важно брать в расчет предпочтения и взгляды больных. При подготовке окружения может потребоваться приобретение нового оборудования или изменение форм и подходов в обеспечении различными способами. Можно рассмотреть включение заметок с напоминаниями и напоминаний с компьютерной поддержкой.

Шаг 4. Решить какие методы использовать, чтобы стимулировать внедрение Кр в практику. Следует брать во внимание выявленные потенциальные препятствия и использовать доказанные исследованиями эффективные стратегии.

Шаг 5. Проанализировать всю имеющуюся информацию. Для оптимизации процесса требуется план действий. Необходимо, чтобы каждый член команды внедрения согласовал цели с лицом, ответственным за план действий. В нем следует учесть сроки выполнения отдельных задач и любые возможные проблемы.

Шаг 6. Оценить прогресс с помощью систематического аудита и рассмотреть обратную связь с командой. Важно стимулировать успехи. Из-за трудностей и неожиданных изменений ситуации в процессе внедрения может потребоваться пересмотр плана. Важно отмечать успехи и планировать достижение небольших доступных шагов на пути повышения качества обслуживания больных.

По данным SIGN 50 [165] ответственность за процесс внедрения лежит на местных медицинских организациях, при этом многие местные инициативы были успешными в преодолении препятствий к внедрению. В управлениях медицинских организаций создаются группы клинической поддержки, включающие лиц, ответственных за аудит и оценку клинической эффективности вмешательств. Это способствует совместной работе и сотрудничеству в правлениях, отделениях, местных медицинских объединениях и между учреждениями первичной и вторичной медицинской помощи.

При этом для содействия внедрения Кр необходимо:

- распространение Кр среди медицинских работников;
- создание и использование электронных публикаций для повышения доступности Кр;
- определить лиц, ответственных за распространение Кр;
- проводить работу со СМИ для освещения Кр.

Первым шагом предполагается определение барьеров для внедрения, при этом могут быть 2 типа барьеров:

1. внутренние барьеры, связанные с особенностями самих рекомендаций;
2. внешние барьеры, связанные с клинической обстановкой и особенными местными условиями.

Для предотвращения возникновения внутренних барьеров к распространению Кр предусмотрены процессы апробации. Апробация Кр в пилотных районах позволяет оценить качество изложения Кр, ее структуру, применимость в местных условиях и выявление внешних барьеров для внедрения.

Внешними барьерами для выполнения Кр могут быть:

- структурные факторы (например, отсутствие финансовой заинтересованности в изменениях стиля работы);
- организационные факторы (например, несоответствующая профессиональная подготовка, отсутствие оборудования и возможностей для проведения определенных вмешательств);
- индивидуальные факторы (например, отсутствие необходимых знаний, опыта и навыка для проведения соответствующих вмешательств);
- референтные группы (например, местные клинические протоколы не соответствуют предлагаемой желаемой практике);
- отношения врача и пациента (например, трудности с распространением необходимой информации).

По Рекомендациям Королевской коллегии медицинских сестер и проекта SPICEpc (Scottish Practice-based Accreditation in Clinical Effectiveness) [167] в табл. 1.2.2 перечислены возможные шаги внедрения.

Как видно, в таблице 1.2.2 представлена стратегия внедрения известной рекомендации со всеми подробностями по методу, эффективности с учетом местных особенностей.

Таблица 1.2.2. - Стратегии внедрения SPICEpc

Метод	Эффективность	Местные особенности
Печатные материалы	Различные данные. В лучшем случае небольшой эффект.	Пока влияние незначительное, могут применяться для повышения осведомленности о рекомендациях через материалы или медицинские журналы и местные публикации. Полезны в сочетании с другими стратегиями.
Аудит и обратная связь	Иногда эффективны: эффекты от небольшого до среднего, но потенциально важны.	Это может быть значимой отправной точкой для обеспечения базисной информацией, с которой можно развивать стратегию внедрения.
Образование групповое	Различный эффект, который повышается, когда дополняется влиянием авторитетных специалистов.	Определите местную группу врачей разных специальностей, которых можно обучить с помощью экспертов или организации семинаров и конференций. Полезна помощь на уровне практики отделения.
Образование индивидуальное	Более эффективна, чем другие образовательные инициативы.	Выбор лиц, определяющих стратегию здравоохранения, через индивидуальное обучение общим вопросам внедрения КР. Следует учитывать стоимость вмешательств.
Мнение ведущих специалистов	Переменный эффект.	Выявить ведущих специалистов местного и национального уровня и рассмотреть, как их можно привлечь.
Торговые представители	Нет убедительных доказательств.	Выявление лиц, отвечающих за распространение продукции, может стать источником новых методов внедрения Кр.

Продолжение табл. 1.2.2.

Метод	Эффективность	Местные особенности
Академическое усовершенствование/образовательные посещения на рабочих местах	Размер эффекта от небольшого до среднего, но потенциально важно.	Может быть использовано в сочетании с индивидуальным образованием и материалами в письменном виде.
Средства массовой	Могут иметь положительное влияние	Используйте преимущества СМИ и дополнительно местные информационные

информации	на здравоохранение.	источники.
Влияние через больных	Нет убедительных доказательств.	Учитывайте влияние местных сообществ больных, потребителей и групп влияния до начала внедрения Кр.
Постоянное повышение качества	Нет убедительных данных.	Включите местные отделения аудита/клинического управления/ оценки эффективности в развитии стратегии внедрения.
Финансовые поощрения	Некоторые оказывают воздействие на практику, но не все.	Это может быть применимо только для некоторых профессиональных групп и будет зависеть от содержания Кр, например, финансирование аудита, поощрения.
Политика/регулирующие	Нет убедительных доказательств.	Национальные Кр могут влиять на внедрение на местном уровне.
Напоминатели (ремайндеры)	Компьютерные протоколы обеспечивают внедрение Кр. Бумажные напоминатели были эффективны во многих, но не во всех исследованиях.	Внедрение может подтолкнуть создание тематических обзоров данных и инициировать развитие интегрированных многопрофильных направлений по оказанию медицинской помощи. Было разработано компьютерное обеспечение для поддержки принятия решений.
Интернет/on-line базы данных	Нет убедительных доказательств.	Если местные службы подключены к сети, это может создать полезное средство для связи и получения информации.
Комбинация методов	Оказывается более эффективной, чем любой из них в отдельности.	Важно определить местную стратегию выбора одного из вышеперечисленных подходов и их сочетаний для наибольшей эффективности.

При разработке и внедрении отечественных Кр приемлемые позиции могут быть адаптированы для условий нашей страны в качестве элементов внедрения.

1.3. Проблемы доступности основных лекарственных средств при фармакотерапии хронических неинфекционных заболеваний

Общеизвестно, что одним из ключевых вопросов в лекарственной политике ВОЗ является продвижение Концепции ОЛС. Реализация этой концепции предполагает гибкость и способность адаптироваться к различным ситуациям. Каждое государство само отвечает за то, какие ЛС считать

основными для предоставления качественной медицинской помощи своему населению.

Впервые Концепция ОЛС была сформулирована ВОЗ в 1975 году, когда на Всемирной ассамблее здравоохранения в Женеве генеральный директор ВОЗ отразил в своем докладе основные проблемы, стоявшие перед странами в области ЛС, и предложил возможные новые стратегии в отношении утверждения «самых существенных основных лекарственных средств» в качестве руководства для улучшения доступа к лечению, имеющему приоритетное значение [168].

Концепция ОЛС применима глобально, именно она совместно с Кр обеспечивает качество здравоохранения и, несомненно, должна использоваться при разработке отечественных перечней.

В 1977 году ВОЗ опубликовал первый список ОЛС, в который были отобраны 208 ЛС. Перечень был создан с целью предоставления правительствам образца для отбора ЛС, предназначенных для удовлетворения потребностей местного населения в области здравоохранения и составления национальных перечней. Примерный перечень оказался мощным инструментом для укрепления первичной медико-санитарной помощи путем рационализации отбора и использования ЛС, а также их стоимости. Комитет независимых экспертов каждые два года пересматривает перечень для отражения новых основных проблем, связанных со здоровьем, фармацевтическими достижениями и изменяющимися моделями устойчивости.

С тех пор экспертами ВОЗ были подготовлены 20 пересмотров «Перечня ОЛС», последний из которых издан в марте 2017 года. Согласно концепции ОЛС, правильный и рациональный подход призван обеспечить оптимальное (эффективное и безопасное) лечение при существенно меньшем количестве ЛС и с минимальными расходами на лекарственное обеспечение [169, 170].

В настоящее время 156 из 193 государств-членов ВОЗ имеют официальные перечни ОЛС, из которых 127 были обновлены на протяжении последних 5-10 лет.

Национальные перечни широко используются для государственных систем закупок, схем возмещения, обучения, государственного образования и других видов деятельности в области национального здравоохранения.

Перечень ОЛС, разрабатываемый ВОЗ, ожидают во многих странах как руководство для обеспечения основных потребностей здравоохранения. Однако следует помнить, что это только модель разработки подобного списка в каждой отдельной стране с учетом ее индивидуальных особенностей. В различных странах и даже в отдельно взятой стране ПЖВЛС может широко варьировать, что практически предопределяет невозможность создания единого всемирного списка. В комментариях к Перечню подчеркивается, что это лишь примерная модель и содержит рекомендации по разработке национальных ПЖВЛС, критерии выбора препаратов и другую важную информацию [171].

В Перечень жизненно важных лекарственных средств (Essential Drugs List) входят препараты, отсутствие которых создает реальную опасность для жизни пациентов. Отделение жизненно важных ЛС от желательных, но необязательных и бесполезных, позволяет организовать лекарственное обеспечение с позиций интересов пациентов и реального состояния экономики каждого государства.

По определению, представленному в документах ВОЗ: *«Основные лекарственные средства – это те ЛС, которые удовлетворяют потребности в охране здоровья большинства населения, должны быть в наличии в любое время, в достаточных количествах, соответствующих лекарственных формах, гарантированного качества и по ценам, доступным для отдельных лиц и сообществ»* [6, 8]. Они отбираются с учетом распространенности болезней, данных о качестве, безопасности, действенности, а также сравнительной эффективности с точки зрения экономических затрат. Отобранные основные ЛС являются основой национальной политики в области лекарств и четкого функционирования всей фармацевтической системы. Основные ЛС приводятся в перечне под их МНН, или генерическим названиям, и без указания производителя [172].

Усовершенствование системы отбора ЛС способствует их рациональному использованию, снижению затрат на приобретение медикаментов, повышая таким образом эффективность лечения. Выбор основных лекарств – один из ключевых принципов национальной лекарственной политики, поскольку он позволяет установить приоритеты для всех аспектов функционирования фармацевтической системы.

Тщательный выбор ограниченного количества ОЛС обеспечивает более качественную медицинскую помощь, более качественное производство ЛП и более эффективное использование ресурсов здравоохранения. Многочисленные исследования документально подтвердили влияние КР и перечней ОЛС на наличие и надлежащее использование медикаментов в системе здравоохранения.

Это приобретает еще большую актуальность в условиях ограниченных ресурсов, когда могут происходить перебои с лекарствами в государственном секторе. В таких обстоятельствах меры по обеспечению регулярных поставок ОЛС приведут к реальному улучшению показателей здоровья и повысят доверие населения к медицинской помощи.

Отбор ОЛС происходит в два этапа [6, 8]. На первом этапе дается разрешение на сбыт фармацевтического препарата на основании его клинической эффективности, безопасности и качества, реже – в результате сравнения с другими, уже имеющимися на рынке ЛП, или на основании его стоимости. Наличие лекарства в конкретной стране определяется решением ее регулирующего органа.

Кроме этого, большинство схем государственных закупок и страхования имеют механизмы для ограничения закупок или возмещения стоимости лекарств. Для таких решений необходим механизм оценки, основанный на сравнении различных фармацевтических препаратов и эффективности затрат.

Второй этап ведет к созданию перечня ОЛС. Лучше всего разрабатывать перечень для различных уровней медицинской помощи, используя стандартизованные КР по лечению распространенных заболеваний, которые

следует диагностировать и лечить на каждом уровне. То, что какое лечение рекомендуется, и какие ЛС выбираются, зависит от многих факторов, а именно – от картины распространенных заболеваний, вида лечебного учреждения, подготовки и опыта имеющегося персонала, финансовых ресурсов и др.

Комитет экспертов ВОЗ по отбору и использованию ОЛС рекомендует установленные критерии [6, 8, 173]:

- Следует выбирать только те ЛС, в отношении которых существуют надежные и достаточные доказательства их клинической эффективности и безопасности в различных условиях.
- Относительная эффективность затрат - основной аргумент для выбора ЛС из одной терапевтической группы. При сравнении стоимости лекарств следует учитывать полную стоимость лечения (а не только цену единицы препарата), и сопоставить ее с клинической эффективностью.
- В некоторых случаях на выбор могут повлиять и другие факторы, такие как фармакокинетические свойства ЛС или местная ситуация (например, наличие условий для производства или хранения лекарств).
- Каждое выбранное ЛС должно иметься в такой форме, в которой можно обеспечить его адекватное качество, включая биодоступность. Необходимо определить его устойчивость в предполагаемых условиях хранения и использования.
- Большинство ОЛС должны включать одно действующее вещество. Комбинированные препараты с фиксированной дозой выбираются только тогда, когда эта комбинация имеет подтвержденное преимущество в терапевтическом эффекте, безопасности, соблюдения схемы лечения или уменьшает возникновение резистентных случаев, например, при туберкулезе или ВИЧ/СПИДе.

По рекомендациям ВОЗ, каждое из включенных в ПЖВЛС лекарств должно представлять фармакологическую группу и характеризоваться высокой эффективностью и безопасностью, доказанными в РКИ, представленными в

мета-анализе или систематическом обзоре и, соответственно, должно быть экономически приемлемо для систем здравоохранения.

При наличии нескольких ЛС, представляющих одну фармакологическую группу и являющихся кандидатами к включению в перечень ОЛС, предпочтение предлагается отдавать:

- либо более безопасному и/или более эффективному ЛС;
- либо ЛС, доступному по самой низкой цене;
- либо первому ЛС, зарегистрированному и разрешенному к медицинскому применению.

Реализация принципа прозрачности и систематического характера процесса достигается благодаря созданию Комитета экспертов по отбору и использованию ЛС (клинические фармакологи) и группы экспертов по разработке КР с широким представительством при тщательном рассмотрении конфликта интересов. Предусмотрен систематический компьютерный поиск доказательств и оценка силы доказательств с последующим ранжированием рекомендаций с конкретными ссылками.

Необходимым условием является систематический фармакоэкономический анализ методом «затраты-эффективность». Обязательна оценка всех аспектов и внешнее рецензирование проекта рекомендаций. Только при недостаточности доказательств используется консенсус мнений экспертов. Реализованная таким образом процедура позволяет отбирать основные ЛС, являющиеся самыми затратно-эффективными при лечении данного заболевания. При этом ограниченный список тщательно отобранных ЛС отвечает основным нуждам здравоохранения и населения. Нерациональный выбор и использование ЛС влечет за собой серьезные растраты бюджета. Правильно внедренная концепция ОЛС обеспечивает доступность здравоохранения, то есть реализацию основного права человека – права на здоровье [173].

Лекарственное обеспечение населения складывается из 2-х основных компонентов – доступность ЛС и обеспечение их качества. Доступность ОЛС

согласно ВОЗ характеризуется четырьмя частично совпадающими измерениями: отсутствие дискриминации, физическая доступность, экономическая доступность и доступность информации.

Физическая доступность ЛС включает в себя наличие в аптечных организациях качественных ЛП в необходимом количестве и ассортименте и напрямую связана с предложениями национальных и региональных дистрибьюторов.

Экономическая доступность ЛП зависит от уровня финансирования здравоохранения, политики государства в области ценообразования на ЛП и платежеспособности населения и должна включать ценовую и фармакоэкономическую доступность [174, 175, 176].

В докладе ВОЗ «Лекарственные средства в системах здравоохранения – повышение доступа, экономической доступности и надлежащее использование» и в других документах ВОЗ последних лет отмечается, что доступность и РИЛС должны лежать в основе любых усилий по укреплению систем здравоохранения [176].

В Декларации прав человека, принятой Генеральной ассамблеей ООН 10 декабря 1948 года, в ст. 25.1. говорится - *«...Правительства стран и международное сообщество обязаны обеспечить постоянную реализацию права на здоровье, что включает в себя ответственность за профилактику, лечение и борьбу с заболеваниями, а также создание условий, обеспечивающих доступ к медицинским учреждениям, товарам и услугам...»* [172, 177]. Также в Международном Пакте об экономических, социальных и культурных правах, принятом Советом ООН по экономическим и социальным вопросам (16.12.1966 г.), в ст. 12.1. указано, что - *«...Доступ к медицинским товарам и услугам включает снабжение основными лекарствами, необходимыми для профилактики и лечения распространенных заболеваний...»* [172, 178].

В настоящее время большое значение имеет определение потребности в ЛС для принятия управленческих и законодательных решений: формирование списка жизненно-важных ЛС, решения вопросов об инвестициях и т.д.

Потребность является конкретной формой определения нужд потребителей, обусловленная их индивидуальными запросами и возможностями. Объемы потребления ЛС зависят от структуры заболеваемости в конкретном регионе, численностью потребителей (в том числе льготников), номенклатуры ЛС.

Потребность, подкрепленная финансовыми возможностями потребителя по возмещению стоимости ЛС (платежеспособная потребность в ЛС) в программе ОМС формирует фактический спрос среди льготных категорий граждан. Следовательно, в данной ситуации прогнозируется объем спроса на необходимые ЛС, оплачиваемые из государственного бюджета.

Следует отметить, что проблемы с организацией медицинской и лекарственной помощи населению, проживающему в отдаленных районах, имеются в большинстве стран и решаются в зависимости от сложившихся традиций и реалий социально-экономического развития. Во многих европейских странах (Бельгия, Нидерланды, Ирландия и др.) доступность медицинской помощи обеспечивается благодаря развитой системе общей врачебной (семейной) практики. Врачам разрешено реализовывать ЛС пациентам (на долю товарооборота, обеспечиваемого врачами, приходится от 1% до 20% - Бельгия, Ирландия), что позволяет в какой-то степени решить проблему обеспечения лекарствами. В Великобритании около 4 тыс. врачей, практикующих в сельской местности (12% от общего количества врачей общей практики), имеют право реализовывать ЛС своим пациентам. Разрешение на реализацию ЛС они получают на основании определенных критериев [179-182]. В Словении врачи общей практики имеют право реализовывать ЛС в тех населенных пунктах, которые расположены дальше 10 км от ближайшей аптеки. Запасы ЛС поддерживают местные аптеки, с которыми заключены соответствующие договоры. В Финляндии, имеющей развитую аптечную инфраструктуру, в регионах с низкой плотностью проживания населения некоторые наиболее распространенные ЛС продаются в почтовых офисах и продуктовых магазинах. Существующая система не считается идеальной, и

число розничных точек (магазинов), где можно приобрести ЛС, постепенно уменьшается за счет новых аптек [179].

ВОЗ признала лекарственное обеспечение и предоставление населению фармацевтических услуг в развивающихся странах неудовлетворительными. Пациенты обращаются за медицинской помощью непосредственно к фармацевту, минуя врача, большинство медикаментов распространяется нелегально без рецепта «продавцами лекарств», не имеющими соответствующих знаний.

По данным Мешковского А.П. [172] РФ отстает по среднелюдскому потреблению ЛС, и основная причина видится автору в недостаточной экономической доступности ЛС. По данным ФАС цены на многие жизненно-важные ЛС в РФ выше, чем в зарубежных странах, лекарственное обеспечение основано на предоставлении льгот отдельным категориям граждан, и им охвачено только 10% населения. Доля расходов на здравоохранение в РФ (8-11%) от общей суммы расходов государства отнесена к третьей категории из 4, в этой же категории находятся Алжир, Ангола, Конго, Габон и Нигер. А по доле расходов из личных средств («из кармана») на охрану здоровья от общей суммы расходов на здравоохранение РФ относится к 4-й категории (более 45%) [172].

В Кыргызстане оценка доступности ЛС показала, что вопросы доступности ЛС сельскому населению, составляющему около 66% населения страны, остаются актуальными. Для решения данных задач проводятся мероприятия, направленные на улучшение доступности ЛС для сельского населения путем пересмотра стандартов, регламентирующих деятельность мелкорозничной сельской аптечной сети и допуска к реализации ЛС с правом открытия сельских аптечных пунктов при ГСВ и ФАПх медицинских специалистов (врачи, медицинские сестры) после прохождения соответствующего обучения. Анализ наличия аптечных учреждений в разрезе регионов показал, что [100]:

- более 70% сельских населенных пунктов по республике не имеют аптечных учреждений;
- численность населения сел, где в основном отсутствуют аптеки - менее 1500 человек;
- около 1% сел, где нет аптечных учреждений, имеют численность населения более 2500 населения;
- большинство аптечных учреждений сконцентрированы в селах, являющихся районным центром и селах с численностью населения более 8-15 тыс. - количество аптек в таких селах от 15 до 30.

Так, в Чуйской области всего 327 сел, и в 249 (76 %) из них отсутствуют аптеки. В Иссык-Кульской области 180 сел, в 146 из них нет аптек (81 %). В Таласской области 90 сел, аптеки отсутствуют в 63 (70 %). В Нарынской области 140 сел, и 83 (59 %) без аптек. Самый низкий доступ к лекарственной помощи имеют жители южных регионов республики, где плотность сельского населения самая высокая. В Ошской области 467 сел, в 357 нет аптек, в Жалалабадской области 415 сел, в 321 (77 %) селе нет аптек. В Баткенской области всего 189 сел, в 151 (79%) из них нет аптек [100].

МЗ КР были предприняты меры, направленные на открытие аптечных учреждений в отдаленных селах. С этой целью в отдаленных населенных пунктах, где отсутствуют аптечные учреждения и нет специалистов с фармацевтическим образованием, медицинским работникам (врачам, медицинским сестрам) было разрешено осуществлять реализацию лекарств при отдаленных ГСВ и ФАПах после соответствующего обучения. Начиная с 2003 года, на право работы в аптечных учреждениях было переобучено 592 медицинских работника, большая часть из них была переобучена на средства различных проектов (ВБ, АБР, КШПРЗ), из них только 111 человек прошли переподготовку повторно и продлили срок действия своего сертификата на право работы. Всего по состоянию на 01.12.2011 г. 212 медработников из отдаленных сел имели разрешение на реализацию ЛС и ИМН [100].

В рамках проведенного исследования «Доступность к медицинским услугам и наличные расходы «из кармана» пациента в Кыргызстане был подготовлен обзор домохозяйств с 2001- 2010 гг. [183], где было отмечено, что расходы на ЛС в виде общих выплат из кармана домохозяйств на душу населения являются наиболее высокими из всех расходов, связанных со здравоохранением. Ежегодное номинальное увеличение в расходах на лекарства составляет 33%. Так за период 2000-2009 гг. расходы домохозяйств на ЛС с учетом инфляции увеличились почти в 2 раза. Одним из факторов такого существенного увеличения расходов населения на лекарства является рост потребления ЛС и постоянно растущие объемы ввоза ЛС на территорию республики. Результаты вышеуказанного исследования свидетельствуют о том, что по сравнению с 2007 годом улучшилась физическая доступность лекарств, поскольку 90% пациентов, которым были назначены лекарства врачом, приобрели все выписанные препараты. Этот уровень достаточно высокий, и сохраняется на протяжении последних лет. Кроме того, можно отметить и факт улучшения экономической доступности лекарств: в 2009 г. 40% респондентов отметили, что не купили лекарства из-за их высокой цены, тогда как в 2000 г. их доля составляла 61%. Территориальная или географическая доступность лекарств в данный момент не является острой проблемой в Кыргызстане. Лишь 1% пациентов отметили, что не приобрели лекарства из-за того, что аптека была далека [183].

Одним из действенных методов обеспечения экономической доступности лекарств населению было введение ДП ОМС на первичном уровне для застрахованных граждан, которая заключается в отпуске ЛС из аптечных учреждений, заключивших договора с ТУ ФОМС, по специальным рецептам. При отпуске ЛС из аптек, больной оплачивает только часть стоимости приобретаемого ЛП, часть стоимости возмещается аптеке из средств ФОМС. В данный момент список возмещаемых лекарств включает 75 наименований ЛС со скидкой до 50 % в зависимости от наименования ЛП. Несмотря на то, что ДПОМС была поэтапно внедрена в республике и, начиная с 2003 года, уже

были охвачены все регионы страны, на сегодняшний день выделяемые средства для реализации данной программы остаются неосвоенными. Население остается неосведомленным о реализации своих прав по данной программе в силу того, что многие врачи просто не выписывают рецепты по ДП ОМС. Нежелание врачей выписывать рецепты пациентам для приобретения лекарств со скидкой объясняется тем, что имеются некоторые не отработанные механизмы возмещения оплаты за рецепты территориальными управлениями ФОМСа, в результате которых часто врачи вынуждены из кармана оплачивать эти расходы [183].

Как и многие страны, Кыргызстан сталкивается с растущим бременем неинфекционных заболеваний (НИЗ), которые являются основной причиной смертности и заболеваемости в стране. В связи с этим доступность эффективных и безопасных ЛС для лечения НИЗ становится серьезной проблемой. Страновая оценка ВОЗ по Кыргызстану (2015) [184] показала, что доступ к качественным ЛС является проблемой. Высокие платежи «из собственного кармана» за ЛС на амбулаторном уровне остаются главной причиной катастрофических и приводящих к обеднению расходов, несмотря на введение ДП ОМС. Это связано с ограниченным количеством возмещаемых ЛС при НИЗ, низким процентом возмещаемой цены, недоиспользованием средств ДП ОМС, назначением чрезмерного количества ЛП и повышенным потреблением ненужных ЛС, а также с тем, что в Кыргызстане цены на ЛС не регулируются. Сравнение же медианных цен в Кыргызстане с Международным справочником оптовых цен показало, что базовые ЛП для лечения, например, ССЗ являются дорогими, и значительная часть средств населения уходит на приобретение этих ЛС [184].

В последние годы значительно увеличилось глобальное воздействие на здоровье 4-х основных групп неинфекционных заболеваний (НИЗ) – сердечно-сосудистых заболеваний, хронических респираторных заболеваний, диабета и рака [185]. По данным ВОЗ к 2030 году на долю НИЗ в мире будет приходиться

до 75% случаев всех смертей, в связи с чем ВОЗ была принята Глобальная стратегия предупреждения НИЗ.

В Кыргызстане НИЗ являются причиной 80% всех случаев смерти в стране. Вероятность преждевременной смерти (то есть в возрасте до 70 лет) от четырех основных НИЗ для человека, проживающего в Кыргызстане, в 2015 году составила 1 из 4 [186]. В связи, с чем в стране была утверждена ПП КР № 597 «Программа профилактики и контроля неинфекционных заболеваний в Кыргызской Республики на 2013-2020 годы» от 11.11.2013 г. [187].

Как и во многих других странах мира, в Кыргызстане НИЗ приводят к резкому повышению расходов на здравоохранение. Согласно оценкам, в 2015 г. Правительство потратило 54 млн долл. США на лечение четырех основных НИЗ (ССЗ, диабет, рак и респираторные заболевания). Однако, анализ экономического бремени НИЗ показал, что государственные расходы на предоставление медицинской помощи в связи с НИЗ – это лишь вершина айсберга. Уровень скрытых дополнительных издержек, обусловленных снижением производительности труда, почти в четыре раза выше и составляет приблизительно 213 млн долл. США. В общей сложности НИЗ в настоящее время обходятся экономике Кыргызстана приблизительно в 250 млн долл. США в год, что соответствует 3,9% годового валового внутреннего продукта страны [188].

Общеизвестно признание со стороны ВОЗ НИЗ пандемией мирового масштаба. В связи с этим ВОЗ призывает: все страны вновь (1) подтвердить свою приверженность расширению доступа к ЛС и отразить эту приверженность в конкретных правилах в странах, в частности, путем принятия национальной политики в области ЛС; составления перечней ОЛС на основе фактических данных и с учетом Примерного перечня ВОЗ; и в работе по активизации политики в области ЛС в рамках национальных систем здравоохранения; доступа к этим лекарственным средствам и их качества и рационального использования; (2) создать необходимые механизмы, касающиеся перечней ОЛС, которые были бы научно обоснованы, независимы

от внешнего давления и подвергались регулярному пересмотру; (3) принимать в дополнение к политике и практическим действиям в области здравоохранения дополнительные меры для обеспечения того, чтобы национальные перечни ОЛС базировались на стандартных клинических принципах, предпочтительно в форме национальных терапевтических справочников, в целях содействия рациональному назначению; (4) вновь подтвердить в рамках национальной политики в области ЛС Концепцию ВОЗ ОЛС в качестве тех средств, которые удовлетворяют приоритетные потребности населения в медико-санитарной помощи, с отражением также наличия, качества, цены и практической осуществимости поставок и с дополнительным акцентом на фактическую базу, требуемую для национальных дискуссий; (5) продолжить мониторинг последствий недавних законов о защите патентов для доступа к ЛС и соблюдения Соглашения, связанных с торговыми аспектами прав интеллектуальной собственности (ТРИПС) [189, 190].

Заключение по 1 главе

Из представленных в этой главе обобщенных данных научной литературы по теме исследования следует, что к настоящему времени практически во всем мире проблемы нерационального использования ЛС все еще остаются острыми, и наша страна не является исключением. Несмотря на проведенные в Кыргызстане мероприятия – принятие нормативно-правовых документов, разработка НЛП, Перечня ЖВЛС, ряда Кр и Кп, внедрение по линии ФОМС Доппакета и т.д., в сфере использования лекарств еще достаточно много проблем остаются нерешенными.

Как отмечается в документах ВОЗ, самым эффективным подходом для улучшения использования ЛС на уровне ОЗ в развивающихся странах является сочетание таких мер, как образование специалистов и контролирование качества оказания медицинских услуг, просвещение потребителей и надлежащие поставки ЛС.

Необходимо изучать все аспекты рационального использования ЛС, а также разрабатывать мероприятия и подходы к рационализации их

использования на всех этапах обращения и оказания медицинской помощи, учитывая такие факторы, как особенности развития фармацевтического рынка, действия и решения правительственных структур (особенности государственного регулирования сферы обращения ЛС), финансовые возможности и уровень развития системы здравоохранения, уровень образованности и информированности врачей, фармацевтов и потребителей, особенности потребностей населения и др.

Подводя итоги, следует подчеркнуть, что для оптимизации РИЛС необходимо придерживаться основных принципов:

- соответствие использования ЛС потребностям пациентов, стандартам лечения, критериям и регламентациям по их использованию;
- стандартизация процесса фармакотерапии, информация по доказательной базе;
- объективность выбора ЛС по критериям эффективности и безопасности, принятие аргументированного решения;
- независимость выбора ЛС с предоставлением объективной информации;
- своевременность и обоснованность выбора, назначения ЛС;
- прозрачность и понятность используемых технологий;
- обеспечение информированности специалистов.

Исходя из вышеизложенного, необходимо эффективно реализовывать комплекс мер в отношении улучшения РИЛС, предложенный ВОЗ. Каждая из этих мер в отдельности оказывает ограниченное воздействие на решение нерационального использования ЛС. Поэтому для выявления имеющихся недостатков и разработки мер их устранения, без сомнения, необходимо проведение аналитических исследований сравнительно с международной практикой и сопоставлением с рекомендациями ВОЗ по использованию ЛС.

Кр являются ключевыми факторами повышения клинической эффективности и безопасности фармакотерапии и созданию платформы для улучшения КМП. Разработка Кр, основанных на принципах ДМ позволяют

внедрить в практическое здравоохранение научно-обоснованные вмешательства с учетом последних достижений медицинских технологий. Требуются усилия для повышения их юридической силы, обеспечения более широкого использования, адаптация многих Кр к местным условиям страны, характерным для системы здравоохранения.

В данный период времени Кр должны рассматриваться как единая стратегия для повышения КМП, т.к. применение современных достижений ДМ в клинической практике способствуют улучшению прогноза заболеваний, качества жизни пациентов, приносят потенциальную пользу для системы здравоохранения, врачам и пациентам.

В связи с постоянно нарастающим количеством различных Кр и увеличивающейся путаницей с их интерпретацией и применением на практике, назрела необходимость в унифицированном подходе к оценке достоверности доказательств и убедительности рекомендаций для уменьшения путаницы в понимании и использовании Кр, исключения возможности выбрать такую систему оценки, которая позволит присвоить наиболее высокий уровень достоверности доказательств и убедительности рекомендаций какому-то вмешательству [191].

Для внедрения таких инструментов ДМ, как шкалы УДД и УУР, специалисты должны опираться на международный опыт общепризнанных институтов и ассоциаций по ОМТ. При выборе системы оценки необходимо принимать во внимание уровень квалификации экспертов, временные и финансовые затраты, которые может себе позволить системы здравоохранения. На основании результатов многочисленных исследований следует определиться с обозначениями УУР, разъяснить разницу между Кр и Кп, выбрать определенную стратегию внедрения, приемлемых в условиях нашей страны. Также возможно рассмотреть вопросы внедрения подхода ОМТ, как инструмента внедрения медицинских технологий, основанных на ДМ и оптимизации финансовых затрат.

На фоне сложившихся проблем, связанных с использованием ЛС, важнейшими достижениями в деятельности ВОЗ были разработки Программы ОЛС и Концепции РИЛС, направленных на снижения вреда от нерационального применения лекарств. Как известно, многочисленные причины, накопившиеся к 60 – 70-м годам XX столетия сфере применения ЛС, в том числе огромные темпы роста лекарственного рынка, необоснованное, неэтичное их продвижение, рост заболеваемости и смертности из-за их нерационального использования, неоправданные затраты на ЛС и т.д. вызвали обоснованное беспокойство мирового сообщества и прежде всего ВОЗ. По этой причине экспертами ВОЗ на пороге 80-х годов, как было отмечено выше, были разработаны – Программа ВОЗ по Основным лекарственным средствам и Концепция по рациональному использованию лекарственных средств, направленные на оказание помощи странам по проблемам в сфере лекарственного обеспечения своего населения.

В результате проведенных мероприятий по оптимизации использования ЛС в Кыргызстане достигнуто улучшение доступности отдельных ЛП из ПЖВЛС. Однако проблемы экономической доступности по ЛС, применяемым при распространенных НИЗ в достаточной мере не решены. Оставляет желать лучшего и географическая или территориальная доступность лекарств, т.к. первоначальные достижения, связанные с внедрением практики реализации лекарств медицинскими работниками в отдаленных регионах страны, со временем были дискредитированы. Из числа лиц, первоначально переобученных по линии международных проектов, не все подтвердили свои сертификаты на право реализации лекарств. Также не в полной мере используются возможности ФОМС, не приняты меры по регулированию цен на ЛС.

Таким образом, приведенные в этой главе данные, позволяют заключить, что в нашей стране Концепция ВОЗ по РИЛС реализована не в полной мере, в особенности по вопросам, касающимся фармакотерапии наиболее распространенных НИЗ – сердечно-сосудистых, бронхолегочных заболеваний и

сахарного диабета 2-го типа, заболеваемость которыми растет из года в год. Из выше изложенного следует, что в нашей стране не уделяется должное внимание вопросам медикаментозной терапии, актуальным при разработке, обновлении и внедрении Кр и Кп, пересмотрах ПЖВЛС. Поэтому необходимость изучения имеющихся проблем по рациональному использованию ЛС и разработка рекомендаций для принятия эффективных мер вмешательств и определяет актуальность избранной темы данного диссертационного исследования.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа выполнена в рамках темы НИР кафедры базисной и клинической фармакологии КРСУ им. Б.Н. Ельцина «Анализ и оценка использования ЛС в организациях здравоохранения Кыргызской Республики».

По плану диссертационной работы исследование проводилось в 6 этапов.

На первом этапе исследования нами проводился поиск доступной и объективной информации, изучение работ, опубликованных российскими и зарубежными авторами по проблемам РИЛС и внедрению ДМ в практическое здравоохранение: сформированные концепции, подходы разных авторов, текущее состояние проблемы, а также спектр нерешенных задач в данной области. Обзор литературы позволил нам определить круг вопросов для изучения, необходимость, актуальность и перспективность проведения нашего исследования.

Таблица 2.1 - Схема исследования по изучению реализации Концепции РИЛС и принципов ДМ

Этапы исследования	Объект исследования	Способ формирования совокупности данных	Метод сбора и обработки первичной информации
Задача 1	Доступные русскоязычные и англоязычные Интернет-ресурсы для поиска информации по проблемам РИЛС: Google, Google Scholar, Rambler, Yandex, e-library, ciberclinica.ru, http://cbd.minjust.gov.kg , MEDLINE/PubMed, WHO, Medscape.	Поисково-аналитический обзор	Поиск, отбор и систематизация необходимых фактических данных, анализ собранных данных, сортировка по степени важности и сложности. Отбор только информации, имеющей непосредственное отношение к теме.

На втором этапе исследования для анализа процессов отбора ЛС в ПЖВЛС нами проводился сравнительный анализ для установления их гармонизации с Модельными СОЛС ВОЗ. Для поиска информации о включенных ЛС в ПЖВЛС во всех редакциях нами проводился систематический поиск данных.

По ЛС, не соответствующим Модельному СОЛС ВОЗ, проведен анализ по достоверности их включения по критериям: наличие в Государственном реестре ЛС ДЛО и МТ (ГРЛС ДЛО и МТ) [96], их показаниям к применению. При отсутствии данной информации обращались в Государственный реестр ЛС РФ [192]. Далее по представленным показаниям проведен поиск в электронно-поисковой системе – PubMed [193], который является оригинальным интерфейсом Национальной Медицинской Библиотеки США (National Library of Medicine – NLM), включает в себя MEDLINE, PreMEDLINE. В базе данных PubMed при поиске информации использовали «булеву» логику поиска с помощью ключевых слов, которые были найдены в MeSH (указатель медицинских предметных рубрик). Поиск проводили методом PICO, для отбора качественной информации из общего потока указывали ограничения поиска (по дизайну – рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), по доступу - free full text, по глубине поиска 5-10 лет, при необходимости с указанием пола и возраста). Найденные публикации нами оценивались при помощи инструментов критической оценки публикаций (CATs RCT, Приложение 1) – была ли проведена рандомизация, «ослепление», наличие контрольной сопоставимой группы, была ли эффективность лечения и насколько вмешательство было эффективным, исходы лечения (суррогатные или конечные) и др. [194]. Кроме этого дополнительный поиск проводили в базах данных TRIP [195], Drugs.com [196], Medscape [197], FDA [198].

Также на данном этапе нами проводилось изучение осведомленности 107 врачей о процедурах формирования ПЖВЛС, по детерминантам его использования на практике, т.е. представили характеристику лиц, назначающих ЛС изучая их информированность о правилах отбора ЛС в ПЖВЛС, факторах,

влияющих на отбор ЛС. Информированность врачей определили методом анкетирования и интервьюирования с добровольного согласия респондентов (Приложения 2).

Таблица 2.2 - Схема исследования по изучению структуры ПЖВЛС и Модельного списка ВОЗ

Этапы исследования	Объект исследования	Способ формирования совокупности данных	Метод сбора и обработки первичной информации
Задача 2	ПЖВЛС-1996, ПЖВЛС-1998, ПЖВЛС-2001, ПЖВЛС-2004, ПЖВЛС-2006, ПЖВЛС-2009, ПЖВЛС-2012, ПЖВЛС-2018. Модельные СОЛС ВОЗ 13-я (2003 г.), 14-я (2005 г.), 17-я (2009 г.), 18-я (2011 г.), 19-я редакции (2015 г.). Источники информации о ЛС - Государственный реестр ЛС ДЛО и МТ, Государственный реестр ЛС РФ, бесплатные электронные ресурсы по доказательной медицине MEDLINE/PubMed, TRIP Database, Drugs.com, Medscape, FDA. 107 врачей; анкеты из 12 вопросов, касающихся процедур отбора ПЖВЛС.	Ретроспективное описательное аналитическое исследование, фармакоэпидемиологическое исследование – детерминанты использования ЛС	Выкопировка данных, аналитический, статистический анализ, социологические методы: анкетирование, экспертные оценки, интервьюирование, дискуссии, фокус-группы. Общепринятые статистические методы при помощи персонального компьютера.

На третьем этапе исследования для изучения практики разработки 76 Кр и 159 Кп для различных уровней здравоохранения нами проводилась оценка по параметрам методологии их разработки и адаптации 48 Кр, утвержденных МЗ КР за период 2009-2017 годы; критическая оценка методологического качества 9 Кр и 1 Кп по НИЗ, утвержденных МЗ КР при помощи международного инструмента AGREE и AGREE II; сравнительный анализ разделов по фармакотерапии в Кр и Кп по НИЗ с международными Кр. Также анализировали процессы внедрения утвержденных Кр и Кп в практику ОЗ. Для изучения вопросов использования Кр и Кп на практике нами проведено исследование «детерминанты использования»: изучение характеристики 243

лиц, принимающих решение на основе Кр и Кп, а также изучение осведомленности 51 пациента о наличии Кр и Кп.

Таблица 2.3 - Схема исследования по изучению использования Кр и Кп

Этапы исследования	Объект исследования	Способ формирования совокупности данных	Метод сбора и обработки первичной информации
Задача 3	<p>76 Кр, 159 Кп, утвержденных МЗ КР и доступных на официальном сайте МЗ КР [201].</p> <p>10 КР по НИЗ, утвержденные МЗ КР [202-205];</p> <p>международные доступные Кр – NICE, SIGN, CCS, ESH/ESC, AAC, NHFA, GOLD, WHO, CDA [206-216].</p> <p>Детерминанты использования Кр: 243 врачей, 51 пациентов в разных регионах страны.</p> <p>Анкеты для врачей состояли из 18 вопросов «закрытого» и «открытого» типов (Приложение 5).</p> <p>Анкеты пациентов из 12 вопросов «закрытого» и «открытого» типов (Приложение 6).</p>	Критическая оценка, ретроспективный анализ	<p>Поиск международных доступных on-line Кр по НИЗ, аналитический, сравнительный анализ; оценка 48 Кр по параметрам методологии [156]; критическая оценка 10 Кр с помощью международных инструментов AGREE и AGREE II [199, 200] (Приложения 3, 4); социологические методы: анкетирование, экспертные оценки, интервьюирование, дискуссии, фокус-группы.</p> <p>Общепринятые статистические методы при помощи персонального компьютера, определение корреляционной связи по Спирмену – расчет коэффициента прямолинейной корреляции по направлению</p>

На четвертом этапе для исследования отдельных аспектов использования ЛС проводили «паттерн исследование» с целью изучения структуры, профиля и тенденций использования ЛС на стационарном уровне ОЗ. Нами была разработана специальная форма для выполнения данного этапа исследования – 1378 карт чек-листов по оценке использования ЛС (КЧЛ ОИЛС), в которых заполнялись паспортные данные (ФИО, место жительства), количество койко-дней в стационаре, основной и сопутствующие диагнозы,

средства медикаментозной терапии (количество ЛС, дозы, кратность, длительность), мониторинг лечения (данные печеночных и почечных функций, сахар крови, уровень холестерина), оценка качества лечения (Приложения 7).

Также изучали «качество использования ЛС» на стационарном уровне ОЗ для сопоставления практического использования ЛС с рекомендациями по фармакотерапии Кр и Кп при основных НИЗ: гипертоническая болезнь (ГБ), сахарный диабет (СД), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) за период 2009-2017 гг. При оценке качества использования ЛС при НИЗ нами изучались показатели – препараты выбора, рекомендованные в Кр и Кп. Для оценки качества использования послужили Кр и Кп по НИЗ для первичного уровня, т.к. Кр и Кп для стационарного уровня не разработаны.

Таблица 2.4 - Схема исследования по аспектам назначения ЛС в ОЗ

Этапы исследования	Объект исследования	Способ формирования совокупности данных	Метод сбора и обработки первичной информации
Задача 4	<p>1378 КЧЛ ОИЛС; ЛС, назначенные пациентам при НИЗ, указанные в КЧЛ ОИЛС; Кр «Диагностика и лечение ГБ у взрослых» (Приказ МЗ КР № 839 от 25.12.2009 г. [202]); Кр «Диагностика и лечение сахарного диабета 2 типа для первичного уровня здравоохранения» (Приказ МЗ КР № 325 от 08.06.2009 [203] и № 691 от 09.09.2016 [204]; Кп «ХОБЛ» (Приказ МЗ КР № 514 от 07.09.15)[205]; Инструмент STOPP/START-критерии (2015 г.) [217 - 220]. ЛС, назначенные 987 пожилым пациентам по данным КЧЛ ОИЛС.</p>	Ретроспективный анализ, случайная выборка, сплошной сравнительный метод.	Выкопировка данных, аналитический, сравнительный анализ, статистический анализ. Общепринятые статистические методы при помощи персонального компьютера.

Аудит использования ЛС у 987 лиц пожилого и старческого возраста путем сопоставления с инструментом STOPP/START-критерии, т.к. 71,6% пациентов представляли возрастную категорию пожилого и старческого

возраста. Данный инструмент был разработан европейскими экспертами по гериатрии в 2008 г. с включением 65 STOPP-критериев и 22 START-критериев. В 2015 году данные критерии были обновлены и уже включали в себя 80 STOPP и 34 START критериев [217 - 220].

На пятом этапе исследования мы изучали детерминанты использования ЛС: характеристику 220 лиц, назначающих ЛС (стаж работы, факторы, оказывающие влияние на принятие решений по фармакотерапии); характеристику 95 пациентов (возраст, наличие хронического заболевания, образование, факторы, влияющие на принятие решения о ЛС). Анкета для организаторов и врачей включала в себя 15 вопросов, касающихся информирования о ЛС, вопросы анкеты были составлены по «закрытому» и «открытому» типу (Приложение 8), анкета для пациентов включала 10 «закрытых» и «открытых» вопросов (Приложение 9).

Таблица 2.5 - Схема исследования по изучению факторов, влияющих на использование ЛС

Этапы исследования	Объект исследования	Способ формирования совокупности данных	Метод сбора и обработки первичной информации
Задача 5	20 организаторов ОЗ, 200 врачей первичного и стационарного уровней ОЗ КР; 95 пациентов; анкеты-опросники для изучения факторов, влияющих на назначение ЛС и их использование.	Случайная выборка.	Анкетный опрос. Статистический анализ. Общепринятые статистические методы при помощи персонального компьютера с использованием программы EXCEL и пакета статистических программ SPSS 16.0 for Windows, определение корреляционной связи по Спирмену – расчет коэффициента прямолинейной корреляции по направлению.

На шестом этапе исследования изучали вопросы физической и экономической доступности 15 ключевых ЛС из ПЖВЛС-2018, рекомендуемых

при НИЗ, а также коэффициент экономической доступности ЛС, рекомендованных в Кр и Кп по НИЗ учитывая расходы из «собственного кармана» и льготного отпуска по ДПОМС на момент исследования.

Оценку физической и экономической доступности ЛС из ПЖВЛС-2018, рекомендованных по профилю НИЗ, проводили по методологии, представленной в руководстве ВОЗ «Ключевые индикаторы для оценки фармацевтической ситуации в стране» [221]. Данная методология изучает степень достижения стратегических задач по улучшению доступа к ЛС и определяет их наличие, и доступность по цене.

Физическая доступность или физическое наличие ЛС является единицей измерения доступа к ОЛС в стране, которое определяется наличием на момент исследования 15 ключевых ЛС для лечения НИЗ из ПЖВЛС-2018, в 20 аптеках, расположенных в непосредственной близости к ОЗ.

Таблица 2.6 - Схема исследования по изучению физической и экономической доступности ЛС при НИЗ

Этапы исследования	Объект исследования	Способ формирования совокупности данных	Метод сбора и обработки первичной информации
Задача 6	<p>Ключевые 15 ЛС из ПЖВЛС-2018, соответствующих Модельному СОЛС ВОЗ, имеющиеся в 20 аптеках, расположенных поблизости с ОЗ; Данные по АТС/DDD ВОЗ [222]. Отпускные цены на ЛС в 20 аптеках, расположенных поблизости с ОЗ; база данных IMS; данные по закупкам инсулина МЗ КР, Справочник ЛС ФОМС [223], данные Национального статистического комитета КР по заработной плате [224].</p>	<p>Фармако-эпидемиологическое проспективное исследование.</p>	<p>Расчет физической и экономической доступности. Расчет коэффициента экономической доступности ЛС при НИЗ.</p>

Для расчета показателя доступности использовали следующую формулу:

Формула 2.1.

$$\text{Физическая доступность ключевых ЛС} = \frac{\text{Кол} - \text{во ключевых ЛС, имеющихся в аптеке}}{N} \times 100\%$$

где: N – количество ключевых ЛС, включенных в исследование

Для исследования физической доступности ЛС нами были отобраны ЛС, включенные в ПЖВЛС-2018 и рекомендованные ВОЗ для фармакотерапии НИЗ. Для оценки физической доступности были отобраны 15 ключевых ЛС, указанных в ПЖВЛС-2018 и соответствующих 19-й редакции Модельного СОЛС ВОЗ. Наличие данных ЛС в 20 аптеках, расположенных вблизи ОЗ, определяли во время их посещений методом опроса фармацевта (табл. 2.7).

Таблица 2.7 - Перечень ключевых ЛС, включенных в ПЖВЛС – 2018 г., для оценки их физической доступности при фармакотерапии НИЗ по регионам

№	Наименование ключевых ЛС из ПЖВЛС-2018, соответствующих критериям ВОЗ	Форма выпуска	Доза
1	Бисопролол	Таблетка	1,25 мг; 5 мг
2	Амлодипин	Таблетка	5 мг
3	Эналаприл	Таблетка	5 мг
4	Гидралазин	Таблетка	25 мг; 50 мг
5	Метилдопа	Таблетка	250 мг
6	Натрия нитропруссид	р-р для инфузий	30 мг
7	Гидрохлортиазид	Таблетка	25 мг
8	Сальбутамол	Аэрозоль	100 мкг/200 доз
9	Ипратропия бромид	Аэрозоль	200 доз
10	Беклометазон	Аэрозоль	200 доз
11	Будесонид	Аэрозоль	200 доз
12	Метформин	Таблетка	500 мг
13	Гликлазид	Таблетка	30 мг
14	Глимепирид	Таблетка	2 мг
15	Инсулин	Флакон	100 ЕД/флакон

Проводили изучение экономической доступности ЛС из ПЖВЛС-2018, рекомендованных при НИЗ, соответствующих 19-й редакции Модельного СОЛС ВОЗ, что является показателем доступа к жизненно-важным ЛС. Оценка экономической доступности основывалась на измерении ценовой доступности ЛС, необходимых на месячный курс лечения. Нами изучались цены не только на генерические ЛС, но и на ЛС под торговыми наименованиями, имеющиеся на момент исследования в 20 аптеках по минимальной цене.

Экономическая доступность ЛС из ПЖВЛС, рекомендованных для лечения НИЗ, выражалась в соотношении стоимости месячного курса лечения к средней месячной заработной плате (СМЗП) [224].

Расчет экономической доступности проводился по формуле:

Формула 2.2.

$$\text{Экономическая доступность} = \frac{\text{стоимость месячного курса лечения}}{\text{СМЗП} / 4 \text{ недели}} \times 100\%$$

где: СМЗП – среднемесячная зарплата

Данные экономической доступности показывают, какую долю от СМЗП пациент тратит на приобретение жизненно-важного ЛС для месячного курса лечения им. Стоимость месячного курса лечения нами была рассчитана для ЛС, которые имелись на момент исследования в 20 аптеках. Для проведения расчетов нами рассчитаны стоимость 1 дозы ЛС под разными наименованиями в сомах согласно рекомендациям по кратности приема в Кр и Кп, при отсутствии этих данных при расчетах опирались на среднесуточную дозу согласно АТС/DDD ВОЗ [222].

Кроме показателя экономической доступности нами проводилась оценка коэффициента экономической доступности фармакотерапии НИЗ с учетом средней дневной заработной платы (СДЗП) и минимальной дневной заработной платы (МДЗП). При этом считается, что если пациент затрачивает на лечение меньше однодневной заработной платы для покупки необходимого ЛС, то лечение считается экономически доступным.

По данным Национального статистического комитета КР минимальная заработная плата в месяц на 1.01.2018 года составляет 1200 сом (17\$) и средняя заработная плата в месяц - 14847 сомов (215\$) [224].

Для расчета коэффициента экономической доступности ЛС для фармакотерапии НИЗ нами также были использованы утвержденные Кр и Кп по НИЗ: ГБ, ХОЗЛ, СД 2 типа. При расчете коэффициента экономической доступности использовали следующую формулу:

$$\text{Коэффициент экономической доступности} = \frac{\text{стоимость месячного курса лечения}}{\text{однодневная СДЗП или МДЗП}}$$

где: СДЗП - средняя дневная заработная плата;
МДЗП - минимальная дневная заработная плата

При этом однодневную ЗП высчитывали соотношением СДЗП и МДЗП на 30 дней в месяц.

Статистические методы исследования: полученные данные обрабатывались общепринятыми статистическими методами при помощи персонального компьютера с использованием программы EXCEL и пакета статистических программ STATISTICA, а также программы SPSS 16.0 for Windows. Также проводили определение корреляционной связи – расчет коэффициента прямолинейной корреляции по направлению (положительная, отрицательная) в SPSS 16.0, при этом положительная направленность корреляционной связи оценивалась при коэффициенте корреляции r-Спирмена=0,96, которая характеризовалась при значениях величины коэффициента корреляции от 0 до 1; отрицательная направленность корреляционной связи – при коэффициенте корреляции r-Спирмена = -0,95, которая характеризовалась при значениях величины коэффициента корреляции от -1 до 0 [225].

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ГЛАВА 3

АНАЛИТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОТБОРА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ПЕРЕЧЕНЬ ЖИЗНЕННО-ВАЖНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

3.1. Анализ гармонизации Перечней жизненно-важных лекарственных средств Кыргызской Республики с Модельными списками основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения за период 2004-2018 годы с позиций доказательной медицины

В 1996 году КР приняла Концепцию ОЛС ВОЗ с целью отхода от неэффективной политики обеспечения ЛС и фокусирования на равном доступе населения к эффективным, безопасным и экономически выгодным ЛС при имеющихся ресурсах. В этом же году специалисты нашей страны разработали ПЖВЛС, который с определенной периодичностью пересматривался и утверждался Постановлением Правительства Кыргызской Республики (ПП КР).

К настоящему времени было 8 пересмотров ПЖВЛС КР. Данные перечни были утверждены ПП КР, которые приведены в таблице 3.1.1.

В 2017 году проведен 8-й пересмотр ПЖВЛС и подготовлен проект ПП КР для утверждения. После многочисленных согласований данный перечень был утвержден в начале июня 2018 года.

При составлении всех 8-ми редакций ПЖВЛС за основу были взяты предыдущие редакции соответствующих Модельных Списков основных лекарственных средств (СОЛС) ВОЗ - 2003 г. [226], 2005 г. [227], 2009 г. [228], 2011 г. [229], 2015 г. [230].

Таблица 3.1.1 - Пересмотры ПЖВЛС КР

№	Название документа	№ ПП КР	Дата утверждения
1	«Об утверждении Перечня жизненно-важных лекарственных средств Кыргызской Республики» [231]	№332	19.07.1996 г.
2	«Об утверждении Перечня жизненно-важных лекарственных средств Кыргызской Республики» [232]	№801	07.12.1998 г.
3	«Об утверждении Перечня жизненно-важных лекарственных средств Кыргызской Республики» [233]	№540	06.09.2001 г.
4	«Об утверждении Перечня жизненно-важных лекарственных средств Кыргызской Республики» [234]	№312	26.04.2004 г.
5	«Об утверждении Перечня жизненно-важных лекарственных средств Кыргызской Республики» [235]	№759	31.10.2006 г.
6	«Об утверждении Перечня жизненно-важных лекарственных средств Кыргызской Республики» [236]	№187	20.03.2009 г.
7	«Об утверждении Перечня жизненно-важных лекарственных средств Кыргызской Республики» [237]	№693	09.10.2012 г.
8	«Об утверждении Перечня жизненно-важных лекарственных средств Кыргызской Республики» [95]	№274	07.06. 2018 г.

Как известно, СОЛС ВОЗ является рекомендательной базой для национальных ПЖВЛС всех стран, независимо от уровня их экономического и социального развития. При этом в соответствии с возможностями национальных систем здравоохранения каждой страной формируется дополнительный список ЛС. С целью сравнительного анализа всех перечисленных выше ПЖВЛС КР соответствующих годов нами были использованы Модельные СОЛС ВОЗ с 13-й по 19-е редакции.

При формировании принятых ранее ПЖВЛС нашей республики ориентировались на фармакологические группы ЛС, в отличие от Модельного СОЛС ВОЗ, где ЛС были представлены по профилю их применения с включением 30 разделов с частичным разделением на подразделы, в

соответствии с областью применения ЛС. Все ЛС в этом документе представлены под международными непатентованными наименованиями (МНН).

Первый ПЖВЛС для системы здравоохранения нашей страны, утвержденный ПП КР № 332 от 19.07.1996 г., был представлен 44 фармакологическими группами из 162 ЛС, 2 изделиями медицинского назначения (ИМН) и 21 вакцинами, сыворотками и иммуноглобулинами. В этом ПЖВЛС все ЛС были представлены под МНН, дозами единиц, стоимостью единицы, годовой потребностью. Это был первый и единственный из 8 редакций ПЖВЛС КР с расчетами стоимости за единицу и потребностью, но данные были представлены в долларах США (\$).

Очередной, пересмотренный формат ПЖВЛС 1998 года (ПП КР № 801 от 07.12.1998 г.) включал 53 фармакологические группы, предоставленные 236 ЛС под МНН с указанием лекарственной формы и доз единиц, 20 вакцинами, иммуноглобулинами и сыворотками, были отдельно выделены ИМН.

В 2001 году был утвержден очередной ПЖВЛС (ПП КР № 540 от 06.09.2001 г.), где были представлены 265 ЛС из 52 фармакологических групп, а также 27 вакцин, иммуноглобулинов и сывороток, а также ИМН.

Перечисленные редакции ПЖВЛС - за 1996, 1999, 2001 годы сопоставить с Модельным СОЛС ВОЗ не удалось из-за их отсутствия на электронной платформе официального сайта ВОЗ. По этой причине сравнительный анализ ПЖВЛС нами проводился начиная с 2004 года.

Итак, ПЖВЛС-2004 (ПП КР № 312 от 29.04.2004) включал 51 фармакологическую группу с 273 ЛС, из них 143 соответствовали СОЛС ВОЗ. В этом Модельном СОЛС ВОЗ были представлен 316 ЛС и как показал анализ только 52,38% ЛС из ПЖВЛС-2004 соответствовали Модельному СОЛС ВОЗ, в котором были отражены 45,25% ЛС из нашего ПЖВЛС.

После пересмотра в 2006 году количество ЛС в ПЖВЛС нашей страны увеличилось до 303 ЛС из 51 фармакологических групп и 32 вакцин. В данном случае 52,81% (160 ЛС) соответствовали Модельному СОЛС ВОЗ, а из 315 ЛС

Модельного СОЛС ВОЗ только 50,79% наименований нашли отражение в ПЖВЛС Кыргызстана.

Очередной пересмотр состоялся не через два года, как рекомендует ВОЗ, а через 3 года, т.е. в 2009 году. В данный ПЖВЛС КР были включены 50 фармакологических групп с 316 ЛС, и из них только 161 ЛС (51%) соответствовали критериям ВОЗ. Из 349 ЛС Модельного СОЛС ВОЗ только 46,13% ЛС были включены в ПЖВЛС нашей страны.

Последующий ПЖВЛС также был пересмотрен через 3 года, в 2012 году. Он был сформирован 51 фармакологической группой из 342 ЛС, при этом только 167 ЛС (48,83%) соответствовали Модельному списку ВОЗ. Из 359 ЛС из Модельного СОЛС ВОЗ в ПЖВЛС нашей страны этого года были включены только 46,24% ЛС. Данные по соответствию ЛС в ПЖВЛС с Модельным СОЛС ВОЗ представлены на рисунке 3.1.1.

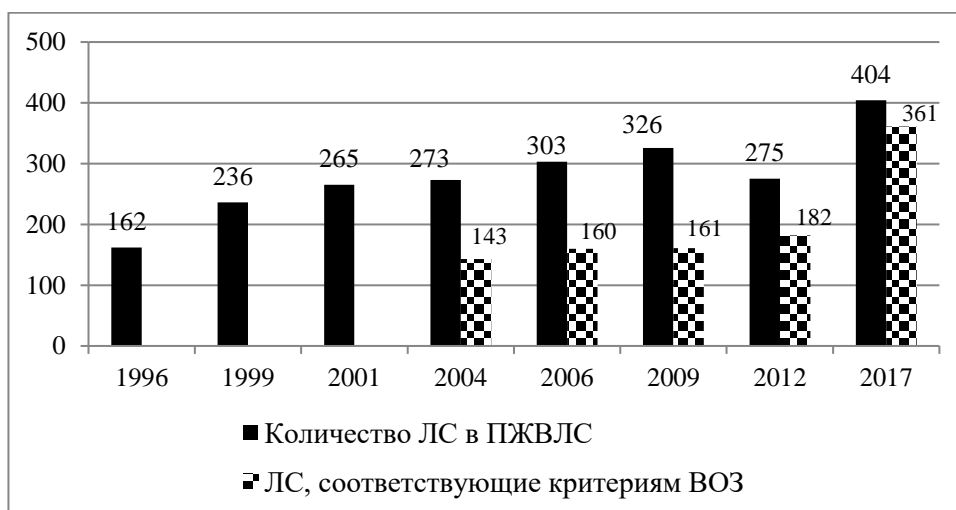


Рис. 3.1.1. Количество позиций ЛС в ПЖВЛС и их соответствие с Модельным списком ВОЗ

Как видно из рисунка 3.1.1, количество позиций ЛС в ПЖВЛС КР и их соотношение с количеством ЛС, присутствующих в Модельном СОЛС ВОЗ достаточно сильно разнятся. Наибольшие отличия имелись по Перечням 2004 – 2009 гг. В ПЖВЛС-2012 это различие составляло 33,8%, а в ПЖВЛС-2018 уже только 10,6%.

Вышеприведенное свидетельствует о том, что, очевидно, со стороны Национального лекарственного комитета и, прежде всего, со стороны ДЛО и МТ МЗ КР, который имел приоритет по данному вопросу, были допущены недостаточно обоснованные подходы при рассмотрении ПЖВЛС страны.

При пересмотре ПЖВЛС-2018 года был изменен формат предоставления перечня, который теперь соответствует формату Модельного СОЛС ВОЗ. Были сформированы 30 разделов, согласно их профилю применения, при этом отдельные позиции ЛС дублируются в разных разделах, что связано с отдельными показаниями к применению, основанными на доказательной медицине.

До 2011 года ДЛО и МТ МЗ КР, который имел приоритет при формировании ПЖВЛС, использовал следующие критерии включения ЛС в ПЖВЛС нашей страны:

- 1) ЛС должно быть зарегистрировано в Кыргызской Республике;
- 2) приоритет должен принадлежать ЛС с доказанной эффективностью и безопасностью;
- 3) выбор должен производиться из тех ЛС, которые прошли РКИ;
- 4) новые ЛС включаются в перечень только в том случае, когда они имеют очевидные преимущества перед давно используемыми ЛС;
- 5) каждое ЛС должно отвечать стандартам по качеству, включая, при необходимости, биологическую доступность и стабильность при соответствующих условиях хранения и использования;
- 6) необходимо учитывать соотношение стоимость – эффективность для конкретного лекарственного средства;
- 7) большинство основных ЛС должны состоять из монокомпонентных соединений;
- 8) ЛС, отобранные в ПЖВЛС КР, вносятся в список под МНН.

Как видно из перечисленного, при соблюдении этих критериев, рекомендованных, в основном ВОЗ, ПЖВЛС нашей страны был бы практически идеальным.

С целью оценки соответствия отбора ЛС данным критериям, нами проводился ретроспективный анализ содержания ПЖВЛС КР с 2004 по 2012 годы.

1-й критерий отбора ЛС в ПЖВЛС гласит: *«ЛС должно быть зарегистрировано в Кыргызской Республике»*. При этом оказалось, что в составе действующих ПЖВЛС в 2006 году имелись 51 (16%) наименование ЛС, которые не были зарегистрированы в КР, а в 2011 году таких препаратов было 63 (15%) наименований. Эти данные свидетельствуют о том, что данные ЛС не могли ввозиться и применяться на территории страны. Отсюда следует, что, несмотря на то, что указанное количество ЛС номинально были включены в ПЖВЛС, но при этом были физически недоступны для системы здравоохранения и населения.

С целью аналитической оценки второго, третьего и четвертого критериев нами проведена выкопировки ЛС из ПЖВЛС и сопоставлена с Модельным СОЛС ВОЗ, т.к. эти критерии тесно между собой связаны. Все ЛС из нашего перечня, которые присутствовали в Модельном СОЛС ВОЗ, были рассмотрены как ЛС с доказанной эффективностью и безопасностью, т.к. экспертный комитет ВОЗ по отбору ЛС включают в СОЛС только те ЛС, на которые имеются достоверные сравнительные данные по безопасности эффективности, и значимые для общественного здравоохранения.

По результатам проведенных нами исследований, по анализу ранее принятых и утвержденных списков рекомендованных лекарств, были предприняты шаги по устранению выявленных недочетов при пересмотре ПЖВЛС-2018.

Согласно утвержденной Правительством КР «Программа развития сферы обращения лекарственных средств в Кыргызской Республике на 2014-2020 гг.» (ПП КР № 376 от 08.07.2014 г.) [44] пересмотр ПЖВЛС возложен на само МЗ КР. Это было обоснованное решение, т.к. ранее процедуру пересмотра проводил ДЛЮ и МТ МЗ КР. Надо отметить, что в этом случае имелся конфликт интересов, т.к. орган, который занимается регистрацией,

сертификацией ЛС, был ответственен за формирование Перечня, даже если в этом процессе участвовали члены Лекарственного комитета МЗ КР.

По нашему предложению были уточнены некоторые критерии отбора ЛС в ПЖВЛС-2018. Это - наличие ЛС в действующем Модельном СОЛС ВОЗ (пересмотр от 2015 г.), актуальность данного ЛС для системы здравоохранения согласно структуры заболеваемости и смертности в КР с учетом финансовых и технических возможностей системы здравоохранения страны.

Согласно порядку формирования ПЖВЛС-2018 техническую экспертизу ЛС для их включения в ПЖВЛС-2018 проводит экспертная группа (ЭГ), утвержденная МЗ КР [238].

При создании ПЖВЛС-2018 нами для ориентировки использована 19-я редакция Модельного СОЛС ВОЗ (2015 г.), в связи со следующими причинами:

- на данный момент не сформирован Национальный лекарственный комитет (НЛК) и секретариат НЛК, которые обладали бы соответствующими компетенциями для рассмотрения и критической оценки поданных заявок для включения лекарств в ПЖВЛС. Так как НЛК - «не номинальный орган, который просто голосует за и против», он несет юридическую ответственность за сформированный перечень. Для создания компетентного НЛК необходимо обучить его членов процедурам проведения отбора ЛС в ПЖВЛС и фармакоэкономического анализа. При этом не следует путать с проведением ABC/VEN анализа, который не относится к фармакоэкономике, а является методом/инструментом оценки рациональности использования денежных средств при закупках жизненно-важных ЛС;
- не разработана методология пересмотра ПЖВЛС (формат заявки, оценочные средства/шкалы и др. процедурные вопросы);
- еще не по всем заболеваниям имеются утвержденные Кр и Кп. Как известно, Кр являются основой для формирования ПЖВЛС, Формуляров, разработки стандартов и индикаторов для оценки качества оказания медицинской помощи, а также служат для формирования набора бесплатных (дотируемых)

услуг. Все данные элементы является областью принятия политических решений.

При этом нами было предложено, что в ПЖВЛС-2018 могут входить ЛС, которые пока еще не зарегистрированы в КР, с целью привлечения и повышения заинтересованности производителей в ввозе ЛС на фармацевтический рынок страны, т.к. данные ЛС освобождаются от 20% НДС.

Как следует из результатов наших исследований, при разработке и внедрении методологии пересмотра ПЖВЛС необходимо институционализировать данный процесс.

ЭГ с нашим участием, в результате проведенного анализа составляется список ЛС из ПЖВЛС-2012, соответствующих Модельному СОЛС ВОЗ-2015, которые автоматически оставляются в ПЖВЛС-2018. При этом формируется два списка: А и Б, которые приводятся ниже.

Список А – список ЛС, которые имеются в Модельном списке ОЛС ВОЗ, но отсутствуют в ПЖВЛС-2012.

Список В – список ЛС, которые были в ПЖВЛС-2012, но отсутствуют в Модельном списке ОЛС ВОЗ.

Как показал наш анализ, в ПЖВЛС КР 2012 года представлены 314 ЛС из 50 фармакологических групп, 29 подгрупп, также в 51-ю группу собраны вакцины, иммуноглобулины, сыворотки и отдельно указаны ИМН. При этом следует отметить, что к ЛС указаны все имеющиеся дозы, формы выпуска, представленные при регистрации препаратов (не всегда научно-обоснованы).

В результате проведенной работы при сравнении ПЖВЛС-2012 и 19-й редакции Модельного СОЛС ВОЗ были отобраны 182 ЛС, соответствующие критериям ВОЗ. В итоге из ПЖВЛС-2012 года были оставлены ЛП, которые имеют доказанную эффективность и безопасность согласно критериям ВОЗ.

Список А дополнили 112 новыми позициями ЛС, которые были отражены в 19-й редакции Модельного СОЛС ВОЗ по профилям применения, но отсутствовали в нашем ПЖВЛС - 2012.

Что же касается ЛС из группы В, то по ним дополнительно проводилась экспертиза по таким критериям как эффективность, безопасность и экономическая приемлемость для системы здравоохранения. По итогам проведенной нами экспертизы были сформированы 2 подгруппы: ЛС, из ПЖВЛС – 2012, рекомендованные для включения в ПЖВЛС-2018, и ЛС, не рекомендованные для включения в ПЖВЛС-2018. В списке В были 93 ЛС, из которых после обсуждения и оценки их специалистами в рабочих группах, были оставлены для проекта ПЖВЛС-2018 только 43 ЛС, соответственно, 50 ЛС были удалены из перечня 2012 года.

В 19-й редакции Модельного СОЛС ВОЗ были 473 ЛС + 27 фиксированные комбинации ЛС, при этом 74 ЛС встречаются в разных профилях по применению. После отбора ЛС в ПЖВЛС-2018 в итоге были включены 409 ЛС, из них 43 ЛС, не соответствующие критериям ВОЗ, но с учетом наших местных условий. Данные ЛП входят в Кр и Кп по лечению различных заболеваний, отдельные препараты рекомендованы специалистами в качестве альтернативных ЛП или из-за отсутствия ЛС из Модельного СОЛС ВОЗ в нашей стране по причине физической и экономической недоступности. Например, включение фентанила и трамадола в раздел ЛС от боли и препараты для паллиативной помощи. Эти ЛП не включены в 19-ю редакцию Модельного СОЛС ВОЗ, но они рекомендованы согласно Кр по лечению хронической боли при оказании паллиативной помощи из-за удобства применения данных ЛС, а также как альтернатива НВПС и морфину.

Надо отметить, что модельный список ОЛС ВОЗ представлен 30 разделами по профилю применения ЛС, в которые включены лекарства наиболее эффективные, безопасные и затратно-эффективные для приоритетных заболеваний, также имеется перечень вакцин, иммуноглобулинов, сывороток. Лекарственные формы и дозы ЛС указаны в зависимости от профиля их применения, указаны предназначения отдельных препаратов с принятыми символами. При пересмотре последнего ПЖВЛС-2018 мы также использовали

символы-обозначения, чтобы отметить особые указания в связи с чем данные ЛС были включены в ПЖВЛС.

- □ - указывает, что ЛС, включенное в перечень является примером лучших доказательств эффективности и безопасности, но могут применяться ЛС из этой же группы с наиболее доступной ценой.
- [a] – обозначает противопоказания к применению ЛС, связанные с возрастом и весом пациента.
- [C] – указывает, что применение ЛС требует специализированного диагностического или мониторингового оборудования, или врача узкой специальности, если указано возле дозировки – это означает, что есть определенные противопоказания для применения у детей.
- [c] – указывает, что существует конкретное указание на ограничение его использования у детей.
- * - указывает, что данное ЛС включено в Кр и Кп, утвержденные МЗ КР, или имеет особые указания при использовании данного средства.
- ± - указывает, что данное ЛС включено в данный список только для улучшения физической доступности для пациентов, но не может быть субсидировано государством, т.к. относится к категории дорогостоящих препаратов.
- ** - указывает, что ЛС относится к наркотическим ЛС и их синтетическим аналогам.
- *** - указывает, что ЛС относится к психотропным средствам.

В итоге с данными условными обозначениями были выделены 219 ЛС (рис. 3.1.2).

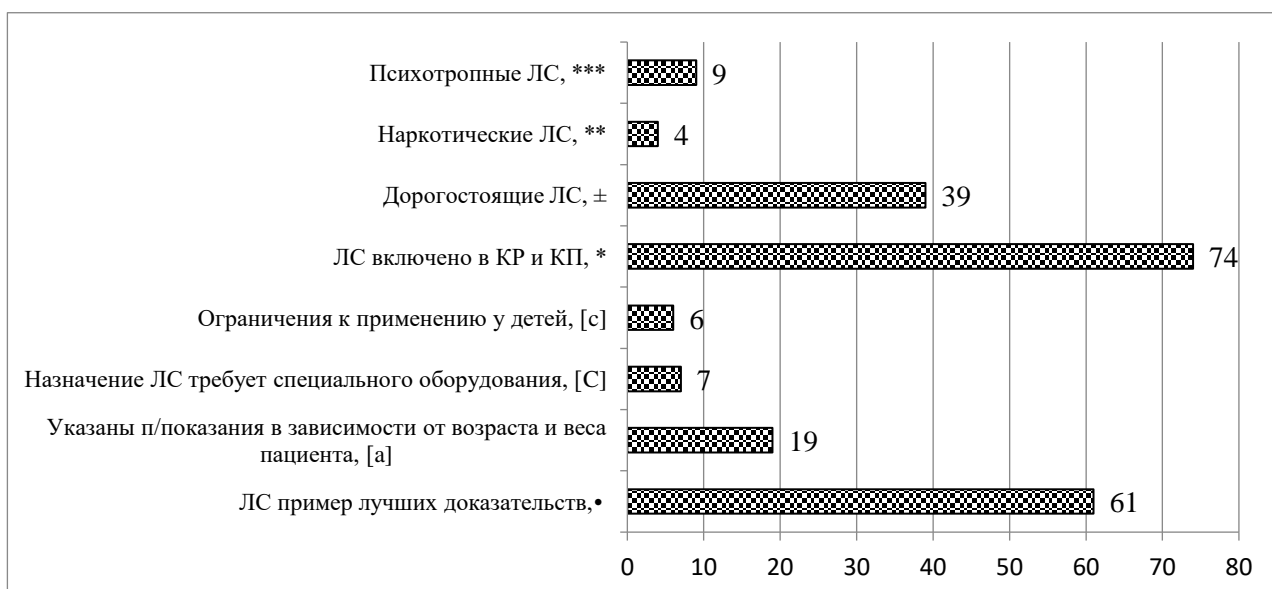


Рис. 3.1.2. Количество ЛС с условными обозначениями в ПЖВЛС-2018

Следует отметить, что среди представленных на рисунке 3.1.2 ЛС с условными обозначениями, 74 ЛС, включенные согласно утвержденным Кр и Кп, имеют в своем составе 43 ЛС, которые не включены в 19-ю редакцию Модельного СОЛС ВОЗ.

Также включенные в Перечень 39 дорогостоящих ЛС, которые в основном представлены в разделах противовирусные, антинеопластические и иммуносупрессивные ЛС, радиоконтрастные, противоглаукомные средства, утеротоники, никотиновая заместительная терапия. Данные ЛП включены для улучшения их физической доступности за счет привлечения внимания фармкомпаний, производителей для создания на фармацевтическом рынке страны конкурентной среды для выбора ЛС.

ПЖВЛС-2018 представлен в соответствии с форматом Модельного СОЛС ВОЗ, и все ЛС в нем представлены по профилям их применения. Следует отметить, что большинство ЛП, включенных в данные разделы, уже имелись в ПЖВЛС-2012, но в разных фармакологических группах. Новый ПЖВЛС-2018 КР дополнился 112 препаратами из списка А и 43 препаратами из списка В.

В результате проведенных исследований и анализа источников с доказательной базой, по нашему предложению были удалены 50 ЛС из разных групп, которые присутствовали в прежнем списке основных лекарств. В итоге ПЖВЛС-2018 представлены следующими разделами по профилям применения:

1. Анестетики.
2. Лекарственные средства от боли и препараты для паллиативной помощи.
3. Противоаллергические и препараты для применения при анафилаксии.
4. Антидоты, применяемые при отравлениях.
5. Противосудорожные/противоэпилептические средства.
6. Антибактериальные лекарственные средства.
7. Антимигренозные препараты.
8. Антинеопластические и иммуносупрессивные препараты.
9. Противопаркинсонические препараты.
10. Препараты, влияющие на кровь.

11. Препараты крови человеческого происхождения и плазмозаменители.
12. Сердечно-сосудистые препараты.
13. Дезинфекционные и антисептические ЛС.
14. Дерматологические препараты (местные).
15. Диагностические агенты.
16. Диуретики.
17. Желудочно-кишечные ЛС.
18. Гормоны, другие эндокринные препараты и контрацептивы.
19. Миорелаксанты (периферического действия) и ингибиторы холинэстеразы.
20. Офтальмологические ЛС.
21. ЛС утеротоники и антиутеротоники.
22. Растворы для перитонеального диализа.
23. Лекарства для психических и поведенческих расстройств.
24. Лекарственные средства, действующие на дыхательные пути.
25. Растворы, корректирующие водные, электролитные и кислотно-щелочные нарушения.
26. Витамины и минералы.
27. Препараты для лечения болезней уха, горла и носа.
28. Особые препараты для ухода за новорожденными.
29. Препараты для лечения заболеваний суставов.
30. Вакцины, иммуноглобулины и сыворотки.

По итогам проведенных нами аналитических исследований выделены отличия нового формата ПЖВЛС-2018 от предыдущего ПЖВЛС-2012.

Все лекарственные средства, включенные в ПЖВЛС-2018, разделены по профилям использования на 30 разделов, отдельно выделен Перечень изделий медицинского назначения.

Нами проведен анализ структуры ПЖВЛС-2018 и ПЖВЛС-2012 по содержанию, в ПЖВЛС-2012 все ЛС были представлены фармакологическими

группами, а в ПЖВЛС-2018 – разделами в зависимости от профиля их применения. Сравнительный анализ структуры и содержания ПЖВЛС по разделам и соответствующим фармакологическим группам представлен в таблице 3.1.2.

Таблица 3.1.2 - Структура ПЖВЛС: отличия от старого формата

ПЖВЛС-2018	ПЖВЛС-2012
<p>1. Анестетики 1.1. Общие анестетики и кислород. 1.1.1. Ингаляционные препараты (+ 1 новый ЛС: изофлуран). 1.1.2. Инъекционные препараты (+ 1 новый ЛС: пропофол). 1.2. Местные анестетики (+ 2 новых ЛС: бупивакаин, лидокаин+эпинефрин)</p>	<p>1. Средства для общей анестезии и кислород Средство для ингаляционного наркоза Средство для неингаляционного наркоза (- 1 ЛС: натрия оксибутират) 14. Местные анестетики</p>
<p>1.3. Препараты для предоперационной терапии и седативные средства для кратковременных процедур (+ 1 новый ЛС: мидазолам).</p>	<p>Нет. Но, есть препараты из групп 7. Наркотические анальгетики и их синтетические аналоги. 9. Средства, влияющие на периферические холинэргические процессы.</p>
<p>2. ЛС от боли и препараты для паллиативной помощи: 2.1. Ненаркотические анальгетики и НПВС 2.2. Опиоидные анальгетики 2.3. ЛС, применяемые при других распространенных симптомах в паллиативной помощи (+ 5 новых ЛС: гиосцин бутилбромид, лактулоза, сенна, лоперамид, мидазолам).</p>	<p>Нет. Но есть препараты из др. групп: 6. Неопиодные анальгетики, жаропонижающие и НПВС. 7. Наркотические анальгетики и их синтетические аналоги (- 1 ЛС: тримеперидин) 2. Психотропные средства (антидепрессанты, анксиолитики, антипсихотические средства). 8. Противорвотные средства.</p>
<p>3. Противоаллергические и препараты для применения при анафилаксии.</p>	<p>Нет. Но есть ЛС из др. групп: 25. Гормоны, их аналоги, антигормональные и противозачаточные средства. 10. Средства, действующие на периферические адренергические системы. 13. Антигистаминные средства (- 3 ЛС: дифенгидрамин, кетотифен, цетиризин).</p>
<p>4. Антидоты и другие вещества, применяемые при отравлениях. 4.1. Неспецифические (+ 1 новый ЛС: уголь активированный). 4.2. Специфические (+1 новый ЛС - глюконат кальция)</p>	<p>50. Антидоты и другие вещества, используемые при отравлениях. 9. Средства, действующие на периферические холинэргические процессы.</p>

ПЖВЛС-2018	ПЖВЛС-2012
5. Противосудорожные/ противоэпилептические средства. (+1 ЛС: диазепам)	3. Противосудорожные/ противоэпилептические средства (-1 ЛС: клоназепам)
6. Антибактериальные лекарственные средства : 6.1. Антигельминтные средства 6.1.1. Кишечные глистогонные (+1 новый ЛС: пирантела памоат)	38. Антибиотики. 44. Антигельминтные препараты. Нет
6.2. Антибактериальные препараты. 6.2.1. Бета-лактамы антибиотики. (+3 ЛС: оксациллин, цефалексин, меропенем, + 1 комбинированный ЛП: имипенем+циластатин)	38. Антибиотики. Антибиотики группы пенициллинов, цефалоспоринов (- 1 ЛС: цефоперазон).
6.2.2. Другие антибактериальные препараты. (+2 новых ЛС: эритромицин, ванкомицин)	Нет (в 38 разделе все) Антибиотики группы тетрациклинов Аминогликозиды Линкозамиды Макролиды (- 1 ЛС: спирамицин) Азалиды Антибиотики разных групп Антибиотики гр. левомицетина 39. Противомикробные разного химического строения (фторхинолоны, производные нитрофурана): - 1 ЛС: норфлоксацин 40. Сульфаниламиды
6.2.3. Противотуберкулезные препараты (+ 2 новых ЛС: рифабутин, рифапентин). Резервные ЛП второй линии для лечения МЛУ: (+ 7 ЛС: капреомицин, бедаквилин, деланамид, моксифлоксацин, линезолид, клофазимин, этионамид)	42. Противотуберкулезные препараты 39. Противомикробные разного химического строения (фторхинолоны)
6.3. Противогрибковые ЛС	43. Препараты для лечения грибковых заболеваний (- 1 ЛС: кетоконазол)
6.4. Противовирусные препараты. 6.4.1. Препараты против герпеса.	45. Противовирусные препараты. Рубрики нет (препарат – ацикловир, есть)
6.4.2. Антитретровирусные средства 6.4.2.1. Нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (+1 новый ЛС: тенофовира дезопроксилфумарат) 6.4.2.2. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	

ПЖВЛС-2018	ПЖВЛС-2012
<p>6.4.2.3. Ингибиторы протеазы (+ 3 новых ЛС: атазанавир, даруновир, саквинавир). 6.4.2.4. Ингибиторы интегразы (+1 новый ЛС: долутегравир) Фиксированные дозы комбинаций (5 новых ЛС: абакавир+ламивудин, эфавиренц+тенофовир+эмтрицитабин, тенофовир+эмтрицитабин, ламивудин+невирапин+ставудин, ламивудин+невирапин+зидовудин, зидовудин+ламивудин) 6.4.3. Прочие противовирусные средства (+ 1 новый ЛС: валганцикловир)</p>	<p>Рубрики нет, но представлены в гр. 45 «Противовирусные средства». Исключен: 3 ЛС – диданозин, интерферон, эмтрицитабин</p>
<p>6.4.4. Препараты, применяемые при гепатитах: 6.4.4.1. Препараты, применяемые при гепатите В 6.4.4.1.1. Нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (2 новых ЛС: энтекавир, тенофовира зисопроксилфумарат) 6.4.4.2. Препараты для гепатита С 6.4.4.2.1. Нуклеозидные ингибиторы полимеразы (+1 новый ЛС: софосбувир) 6.4.4.2.2. Ингибиторы протеазы (+1 новый ЛС: симепревир) 6.4.4.2.3. Ингибиторы NS5A (+1 новый ЛС: даклатасвир) 6.4.4.2.4. Ненуклеозидные ингибиторы полимеразы (+1 ЛС: дасабувир) 6.4.4.2.5. Прочие противовирусные (+ 2 ЛС: пегилированный интерферон альфа 2a и 2b) Фиксированные дозы комбинаций (+ 2 новые комбинации ЛС: софосбувир+ледипасвир, омбитасвир+паритапревир+ритонавир)</p>	<p>Нет рубрики 45. Противовирусные препараты (исключен интерферон)</p>
<p>7. Антимигренозные препараты. 7.1. Для терапии острых приступов. 7.2. Для профилактики мигрени (пропранолол).</p>	<p>Нет раздела, но ЛП представлены в др. группах: 6. Неопиодные анальгетики, жаропонижающие и НПВС. 18. Антиангинальные и антигипертензивные средства (пропранолол)</p>
<p>8. Антинеопластические и иммуносупрессивные препараты</p>	<p>Данный раздел представлен в 2-х группах: 36. Иммуногенные препараты (азатиоприн)</p>

ПЖВЛС-2018	ПЖВЛС-2012
<p>8.1. Иммуносупрессивные препараты (+ 3 ЛС: микофеноловая кислота, микофенолата мофетил, эверолимус) 8.2. Цитотоксические и адъювантные препараты (13 новых ЛС: блеомицин, фолинат кальция, цисплатин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубин, флударабин, филграстим, гемцитабин, ифосфамид, месна, ритуксимаб, транстузумаб)</p>	<p>47. Противоопухолевые, Иммуносупрессивные препараты: с подразделением на цитостатики, антигормоны, иммунодепрессанты (- 1 ЛС: мелфалан).</p>
<p>8.3. Гормоны и антигормоны (+2 новый ЛС: анастрозол, лейпрорелин)</p>	<p>25. Гормоны, их аналоги, антигормональные, противозачаточные препараты. Антигормоны для лечения опухолей.</p>
<p>9. Противопаркинсонические препараты.</p>	<p>4. Противопаркинсонические препараты (- 1 ЛС: тригексифенидил)</p>
<p>10. Препараты, влияющие на кровь: 10.1. Антианемические препараты</p>	<p>Нет рубрики, но есть из др. групп: 37. Препараты железа, противоанемические средства (- 2 ЛС: железа сульфат+аскорбиновая кислота, железа глюконат+марганца глюконат+меди глюконат) 27. Витамины</p>
<p>10.2. Препараты, влияющие на коагуляцию (+ 1 новый ЛС: транексамовая кислота)</p>	<p>Нет рубрики, но представлены в др. группах: 31. Средства, влияющие на свертываемость крови (- 1 ЛС: этамзилат) 27. Витамины 25. Гормоны, их аналоги, антигормональные и противозачаточные средства (гормоны гипофиза)</p>
<p>11. Препараты крови человеческого происхождения и плазмозаменители 11.1. Кровь и компоненты крови 11.2. Факторы коагуляции крови 11.3. Плазмозамещающие средства</p>	<p>32. Плазмозамещающие растворы и средства для парентерального питания, препараты крови (- 1 ЛС: альбумин)</p>
<p>12. Сердечно-сосудистые препараты: 12.1. Антиангинальные препараты (12.2. Антиаритмические препараты 12.3. Антигипертензивные препараты (+7 новых ЛС: метопролол, валсартан, гидралазин, метилдопа, нитропруссид натрия, лабетолол) 12.4. Препараты, применяемые при сердечной недостаточности. 12.5. Антитромботические препараты.</p>	<p>Нет рубрики, но представлены др. группами: 18. Антиангинальные и антигипертензивные препараты (- 6 ЛС: нифедипин (в др.раздел отнесен), атенолол, кандесартан, клонидин, пропранолол (в др.раздел отнесен), урапидил) 17. Антиаритмические средства (- 1 ЛС: этазицин)</p>

ПЖВЛС-2018	ПЖВЛС-2012
	23. Диуретические средства 12. Дофаминэргические средства 31. Средства, влияющие на свертываемость крови (- 1 ЛС: варфарин).
12.5.1. Антитромбоцитарные препараты. 12.6. Гиполипидемические агенты (+1 ЛС: симвастатин)	28. Ферментные препараты. 26. Гиполипидемические средства.
13. Дезинфекционные и антисептические ЛС 13.1. Антисептики 13.2. Дезинфицирующие средства (+ 1 новый ЛС: средство на спиртовой основе для обработки рук)	46. Антисептические и дезинфицирующие средства (- 3 ЛС: водорода перекись, калия перманганат, йод)
14. Дерматологические препараты (топические) 14.1. Противогрибковые препараты (+ 2 ЛС: миконазол, тербинафин). 14.2. Антибактериальные препараты (+ 3 новых ЛС: мупиरोцин, перманганат калия, сульфадиазин). 14.3. Противовоспалительные и противозудные лекарства (+ 2 новых ЛС: бетаметазон, каламин). 13.4. Скабициды и педикулициды.	Нет рубрики, но отдельные лекарственные формы ЛС представлены в: 25. Гормоны, их аналоги, антигормональные и противозачаточные средства (гормоны надпочечников и их синтетические аналоги). 41. Средства для лечения протозойных инфекций.
15. Диагностические средства. 15.1. Офтальмологические ЛС (+ 2 новых ЛС: флуоресцин, тропикамид) 15.2. Радиоконтрастные средства (+1 новое ЛС: сульфат бария)	48. Рентгенконтрастные и диагностические средства (- 1 ЛС: гадодиамид; - 7 тестов (тест-системы для определения сахара в крови и моче, тест-системы для выявления антител к ВИЧ, экспресс-тесты для определения йода в пищевой соли, тест-системы для микроальбуминурии, тест-системы для выявления гепатита В, С, тест-система для выявления антител к бледной трепонеме, моноклональные реагенты для определения групп крови)
16. Диуретики	23. Диуретические средства (- 1 ЛС: ацетозоламид)
17. Желудочно-кишечные препараты. 17.1. Противоязвенные препараты (+ 1 ЛС: ранитидин). 17.2. Противорвотные препараты (+ 1 ЛС: дексаметазон). 17.3. Противовоспалительные препараты.	Нет рубрики, но есть из др. группы: 28. Ферментные препараты. 15. Антациды, противоязвенные средства (- 1 ЛС: мизопростол). 8. Противорвотные средства.

ПЖВЛС-2018	ПЖВЛС-2012
<p>17.4. Слабительные средства (+ 1 новый ЛС: сенна). 17.5. Лекарственные средства, применяемые при диарее 17.5.1. Оральная регидратация. 17.5.2. Лекарственные средства при диарее (+1 новый ЛС: сульфат цинка)</p>	<p>25. Гормоны, их аналоги, антигормональные и противозачаточные средства 40. Сульфаниламиды. 35. Средства, применяемые для оральной регидратации</p>
<p>18. Гормоны, другие эндокринные препараты и контрацептивы. 18.1. Гормоны надпочечников и синтетические аналоги. 18.2. Андрогены. 18.3. Контрацептивы. 18.3.1. Оральные гормональные контрацептивы. 18.3.2. Инъекционные гормональные контрацептивы (+2 новых ЛС: медроксипрогестерона ацетат, норэтистерона энантат) 18.3.4. Прогестагены (+ 1 новый ЛС: 18.3.5. Интравагинальные контрацептивы (+1 ЛС). 18.4. Прогестагены (+1 новый ЛС: медроксипрогестерона ацетат). 18.5. Стимуляторы овуляции (+ 1 новый ЛС: кломифен). 18.6. Инсулины и другие препараты для применения при сахарном диабете (+ 1 новый ЛС: глюкагон) 18.6. Гормоны щитовидной железы и анти тиреоидные препараты (+1 новый ЛС: пропилтиоурацил)</p>	<p>25. Гормоны, их аналоги, антигормональные и противозачаточные средства представлены подразделами: Гормоны коры надпочечников и их синтетические аналоги. Препараты мужских половых гормонов. Препараты женских половых гормонов и их синтетические аналоги (- 4 ЛС: бромокриптин, дидрогестрон, каберголин, этинилэстрадиол) Гормональные контрацептивы. Гормоны поджелудочной железы и синтетические сахароснижающие средства. Гормоны гипофиза Препараты, действующие на функцию щитовидной и паращитовидной желез, и их синтетические аналоги.</p>
<p>19. Миорелаксанты (периферического действия) и ингибиторы холинэстеразы (+1 новый ЛС: суксаметоний).</p>	<p>Нет, но есть из др. групп: 9. Средства, влияющие на периферические холинэргические процессы</p>
<p>20. Офтальмологические препараты. 20.1. Антибактериальные агенты (+ 1 новый ЛС: офлоксацин). 20.2. Противовоспалительные средства. 20.3. Местные анестетики (+ 1 новый ЛС: тетракаин). 20.4. Миотические и противоглаукомные препараты (+ 1 новый ЛС: латанопрост). 20.5. Мидриатики.</p>	<p>НЕТ рубрики, но в др. группах представлены данные лекарственные формы: 38. Антибиотики (аминогликозиды) 45. Противовирусные препараты. 25. Гормоны, их аналоги, антигормональные и противозачаточные средства (гормоны надпочечников и их синтетические аналоги). 9. Средства, влияющие на периферические холинэргические и (10) адренер. процессы.</p>

Продолжение табл. 3.1.2

ПЖВЛС-2018	ПЖВЛС-2012
<p>21. Препараты утеротоники и антиутеротоники (2 новых ЛС: мифепристон, мифепристон+мизопропростол). 21.1. Токолитики.</p>	<p>24. Средства, влияющие на мускулатуру матки. 15. Антациды, противоязвенные средства 18. Антиангинальные и антигипертензивные средства.</p>
<p>23. Лекарства для психических и поведенческих расстройств 23.1. ЛС, применяемые при психотических расстройствах (+ 1 новый ЛС: флуфеназин 23.2. ЛС, применяемые при расстройствах настроения (+ 1 новый ЛС: кломипрамин). 23.2.1. ЛС, применяемые при депрессивных расстройствах. 23.2.2. ЛС, применяемые при биполярных расстройствах. 23.2. ЛС при тревожных расстройствах. 23.4. ЛС для расстройств из-за употребления ПАВ (+ 1 новый ЛС: никотиновая заместительная терапия).</p>	<p>Нет, но есть из др. групп: 2. Психотропные средства (анксиолитики, антипсихотические средства (- 1 ЛС: дроперидол), антидепрессанты, противосудорожные/противоэпилептические средства) 7. Наркотические анальгетики и их синтетические аналоги</p>
<p>24. Лекарственные средства, действующие на дыхательные пути 24.1. Антиастматические и лекарства для ХОЗЛ (+1 новый ЛС: будесонид)</p>	<p>Нет, ЛС в др. группах присутствуют: 9. Средства, действующие на периферические холинэргические процессы (- 1 ЛС: тиотропия бромид) 10. Средства, действующие на периферические адренергические процессы 11. Отхаркивающие и муколитические средства. 22. Спазмолитические средства.</p>
<p>25. Растворы, корректирующие водные, электролитные растворы, корректирующие водные, электролитные и кислотно-щелочные нарушения. 25.1. Парентеральные (+2 новых ЛС: глюкоза с хлоридом натрия, лактат натрия, сложный раствор). 25.2. Разное (+ 1 новое ЛС: вода для инъекций)</p>	<p>34. Растворы, применяемые для коррекции кислотно-щелочного равновесия</p>
<p>26. Витамины и минералы (+ 5 новых ЛС: холекальциферол, йод, рибофлавин, глюконат кальция, никотинамид)</p>	<p>27. Витамины (- 1 ЛС: цианокобаламин)</p>
<p>27. ЛС для болезней уха, горла и носа (+ 2 новых ЛС: будесонид, ксилометазолин)</p>	<p>Нет рубрики, 1 ЛП представлен в гр. 39 «Противомикробные средства разного</p>

	химического строения» в данной лекарственной форме
--	--

Продолжение табл. 3.1.2

ПЖВЛС-2018	ПЖВЛС-2012
28. Особые препараты для ухода за новорожденными 28.1. Лекарства, вводимые новорожденным (+2 новых ЛС: кофеин цитрат, простагландин E)	Нет рубрики, ЛС представлены в группах: 6. Неопиоидные анальгетики, жаропонижающие, НПВС, противовоспалительные средства 46. Антисептические и дезинфицирующие средства 11. Отхаркивающие и муколитические средства, легочные сурфактанты
29. Препараты для лечения заболеваний суставов. 29.1. ЛС, применяемые для лечения подагры. 29.2. Болезнь-модифицирующие агенты, применяемые при ревматических расстройствах (DMARDs). 29.3. Ювенильные заболевания суставов	Нет, но есть из др. групп: 6. Неопиоидные анальгетики, жаропонижающие, НПВС, противовоспалительные средства. 41. Средства для лечения протозойных инфекций. 47. Противопухольные, иммуносупрессивные препараты (цитостатики). 40. Сульфаниламиды.

В рамках анализа нами также проводилась оценка содержания ПЖВЛС-2012 по фармакологическим группам и их соответствия отдельным разделам ПЖВЛС-2018 (табл. 3.1.3).

Таблица 3.1.3. - Сравнительные данные анализа содержания ПЖВЛС по отдельным ЛС

Содержание раздела ПЖВЛС-2018	Содержание фармакологической группы ПЖВЛС-2012
21.1. Токолитики Нифедипин Лекарственная форма: капсула немедленного высвобождения, 10 мг.	18. Антиангинальные и антигипертензивные средства Нифедипин Лекарственные формы: капсулы, таблетки, драже, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 60 мг. Раствор для приема внутрь, 2% во флаконах по 30 и 100 мл; раствор для инъекций, 0,01% в одноразовых шприцах по 2 мл и во флаконах по 50 мл.
24. Витамины Пиридоксин Лекарственная форма: таблетка 25 мг	27 Витамины Пиридоксин Лекарственная форма: таблетки 10 мг, 2 мг, 5 мг, 40 мг; раствор для инъекций 1%,

	5% ампулы по 1 и 2 мл.
--	------------------------

Продолжение табл. 3.1.3.

Содержание раздела ПЖВЛС-2018	Содержание фармакологической группы ПЖВЛС-2012
19. Препараты утеротоники и антиутеротоники Мизопростол, таблетки 200 мкг, вагинальные таблетки 25 мкг *только для применения в индукции родов при наличии соответствующего медицинского оборудования	15. Антациды, противоязвенные средства Мизопростол, таблетки 0,2 мг

Из данных, представленных в таблице 3.1.3 видно, что нифедипин по профилю применения отнесен к разделу токолитических средств, а в ПЖВЛС-2012 он был включен как антиангинальный и антигипертензивный препарат в разных лекарственных формах и дозах.

Из группы витаминов – пиридоксин рекомендуется включать в дозе 25 мг, а в ПЖВЛС-2012 он также включен в различных лекарственных формах, преимущественно парентеральных, и в дозах, превышающих 25 мг. Препарат мизопростол в ПЖВЛС-2012 включен в фармакологическую группу антацидных и противоязвенных средств, связанное с его гастропротективными свойствами, которые предупреждают развитие эрозивно-язвенных изменений желудка при длительном приеме ГКС и НПВС. Но, учитывая его небезопасный профиль и наличие других более эффективных групп по профилактике и лечению язвенной болезни, данный препарат рекомендован только в качестве препарата, применяемого для токолиза, который также указан в Кп по преждевременной родовой деятельности [239].

С целью выяснения понимания практикующими врачами роли ПЖВЛС нами проводились исследования по изучению информированности респондентов по процедурам формирования ПЖВЛС. Для изучения осведомленности врачей о ПЖВЛС проводилось анонимное анкетирование с

согласия респондентов. В анкетировании приняли участие 107 врачей первичного и стационарного уровней ОЗ из разных регионов КР.

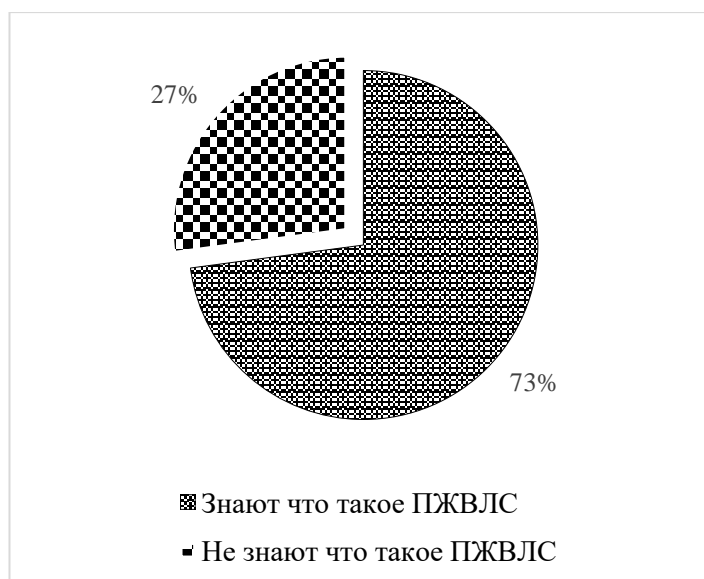


Рис. 3.1.2. Осведомленность врачей о ПЖВЛС

Полученные нами результаты, представленные на рисунке 3.1.2 указывают, что 73% респондентов знают о предназначении ПЖВЛС для их работы, а 27% - указали, что не знают, зачем нужен ПЖВЛС.

С целью уточнения ориентированности врачей по вопросу отбора препаратов в Перечень был поставлен вопрос: «По каким критериям необходимо включать ЛС в ПЖВЛС?». Ответы респондентов приведены на рисунке 3.1.3.

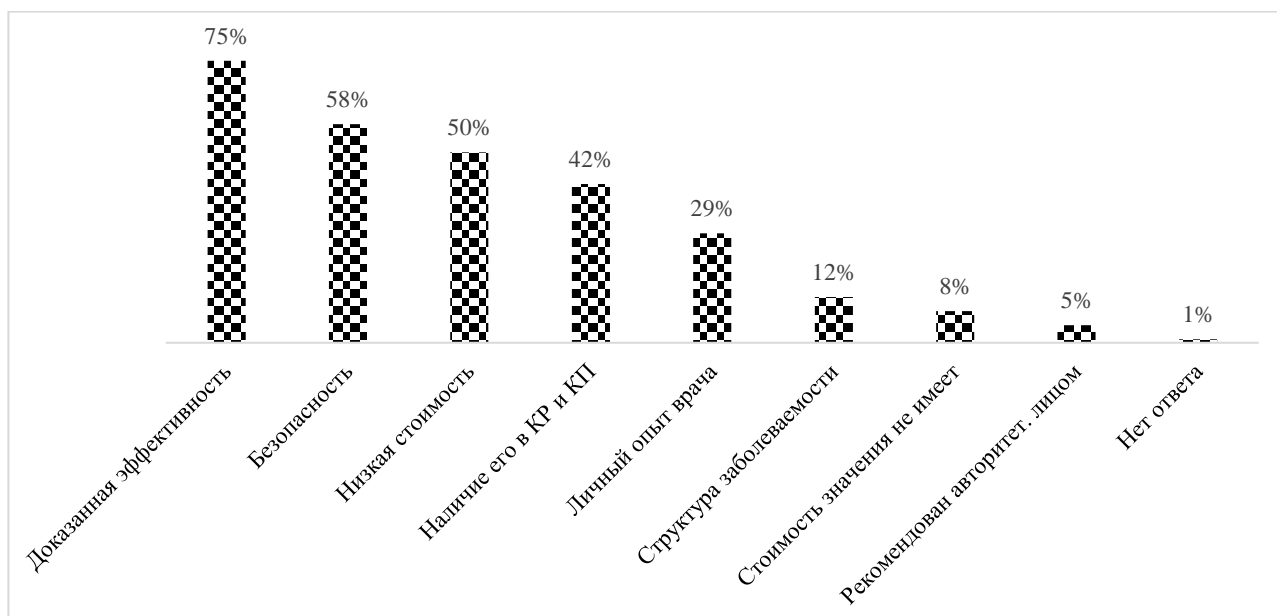


Рис. 3.1.3. Критерии, которые следует учитывать при включении ЛС в ПЖВЛС
(несколько вариантов ответов)

Из рисунка 3.1.3 видно, что большинство врачей считают ведущим критерием эффективность ЛП. Так, в 75% случаях респонденты основным критерием включения ЛС в ПЖВЛС считают доказанную эффективность, 58% - безопасность, 50% - низкую стоимость, 42% - наличие ЛС в Кр и Кп. Однако 29% врачей считают, что их личный опыт и 5% - рекомендации авторитетных лиц тоже должны учитываться при пересмотрах ПЖВЛС. 12% респондентов указали, что при включении ЛС в ПЖВЛС должна быть учтена структура заболеваемости в стране, и в этом плане не имеет значение их стоимость (8%).

Как показало наше исследование, в подготовке заявок о включении ЛС в ПЖВЛС участвовали только 28% врачей. На вопрос - «Обучались ли Вы методологии составления ПЖВЛС?», 85,1% респондентов ответили отрицательно, а 88,2% - признают необходимость такого обучения.

Результаты проведенных нами исследований свидетельствует о том, что абсолютное большинство врачей – 90,7 % считают, что ЛС экономически доступны для населения и системы здравоохранения, тогда как в 7,5% случаях отмечают, что «нет» и «не знают» - 1,9%.

3.2. Научное обоснование включения лекарственных средств в Перечни жизненно-важных лекарственных средств Кыргызской Республики

Проведенный нами ретроспективный анализ содержания утвержденных ПП КР ПЖВЛС показал, что в перечнях присутствуют отдельные фармакологические группы ЛС, которые отсутствуют в Модельном СОЛС ВОЗ. ЛС из данных фармакологических групп, к сожалению, до настоящего времени не имеют достоверных сведений по их эффективности и безопасности

применения на практике, и соответственно, не найдено доказательной информации при поиске в международных доступных базах данных.

Результаты наших исследований по содержанию текущих ПЖВЛС КР в отношении включения некоторых фармакологических групп и ЛС, не подтвержденных данными, основанными на принципах ДМ, представлены в табл. 3.2.1.

В ПЖВЛС нашей страны присутствовали 12 фармакологических групп, которые не соответствуют таким критериям отбора ЛС в перечни, как доказанная эффективность и безопасность, подтвержденные результатами РКИ. Были представлены такие группы как противоспастические средства; средства, улучшающие мозговое кровообращение; ноотропные средства; вещества с антиферментной активностью; ангиопротекторы; гепатопротекторы; спазмолитические средства; средства, стимулирующие метаболические процессы; аминокислоты; противопсориатические средства; ингибиторы костной резорбции; отхаркивающие и муколитические средства; отдельные противопаркинсонические и антигистаминные средства; иммунодепрессанты. Чтобы обосновать исключение этих ЛС из перечня нами был проведен поиск доказательной информации в международных доступных базах данных по ДМ: NICE, SIGN, PubMed, TRIP, Drugs.com, Medscape, FDA, WHO, BNF.

Соответственно, далее в рамках нашего исследования мы оценивали те ЛП, которые оставались при пересмотрах до ПЖВЛС-2012 из разных групп, указанных в таблице 3.2.1.

Как видно из таблицы 3.2.1. фармакологическая группа – противоспастические средства была представлена препаратами баклофен (ПЖВЛС-1998) и толперизон (ПЖВЛС-2006, 2009, 2012). Поиск информации по баклофену проводили по представленным показаниям в Государственном реестре ЛС РФ (ГРЛС РФ) [240], т.к. в нашем реестре ЛС ДЛО и МТ он отсутствует. Данный ЛП показан при выраженной спастичности, рассеянном склерозе, травмах спинного мозга, ДЦП, ЧМТ, инсульте, менингите, алкоголизме. Для оценки показаний к применению нами сначала проводился

поиск существующих Кр по данным проблемам, при отсутствии таковых проводили дополнительный поиск существующих доказательств.

Таблица 3.2.1 - ЛС из ПЖВЛС КР, не соответствующие принципам ДМ и критериям ВОЗ

Фармакологические группы, отсутствующие в Модельном СОЛС ВОЗ	1996 г.	1998 г.	2001 г.	2004 г.	2006 г.	2009 г.	2012 г.	2017 г.
Противоспастические средства	нет	Баклофен	Нет	нет	Толперизон	Толперизон	Толперизон	Нет
Средства, улучшающие мозговое кровообращение	нет	Винпоцетин	Винпоцетин	Винпоцетин	Винпоцетин Актовегин Пиритинол Холин альфосцерат	Винпоцетин Цитиколин	Цитиколин Нимодипин	Нет
Ноотропные средства	нет	Пирацетам	Пирацетам	нет	Нет	Пиритинол Холин альфосцерат	Пиритинол	Нет
Вещества с антиферментной активностью	нет	Апротинин	Апротинин	Апротинин	Апротинин	Апротинин	Апротинин	Нет
Ангиопротекторы	нет	Троксерутин	Нет	нет	Нет	нет	нет	Нет
Гепатопротекторы	нет	Эссенциальные фосфолипиды	Урсодеоксихолевая кислота	Урсодеоксихолевая кислота	Урсодеоксихолевая кислота Адеметионин	нет	Урсодеоксихолевая кислота	Урсодеоксихолевая кислота
Спазмолитические средства	нет	нет	Теofilлин Дротаверин	Дротаверин	Теofilлин Аминофиллин Дротаверин	Теofilлин Аминофиллин Дротаверин Бутилскополамин	Теofilлин Аминофиллин	Теofilлин Аминофиллин

Продолжение таблицы - 3.2.1.

Фармакологические группы, отсутствующие в Модельном СОЛС ВОЗ	1996 г.	1998 г.	2001 г.	2004 г.	2006 г.	2009 г.	2012 г.	2017 г.
Средства, стимулирующие метаболические процессы	нет	нет	Таурин	нет	Нет	Депротеинированный гемодериват	Депротеинированный гемодериват Милдронат	нет
Аминокислоты	нет	нет	нет	Комплекс аминокислот Глутаминовая кислота	Комплекс аминокислот Глутаминовая кислота	нет	нет	нет
Противопсориатические средства	нет	нет	нет	Кальципотриол	Кальципотриол	нет	нет	нет
Ингибиторы костной резорбции	нет	нет	нет	нет	Нет	Алендронат	Алендронат	нет
Иммунодепрессанты	нет	нет	нет	нет	Нет	Такролимус	Такролимус	Такролимус Эверолимус Микофеноловая кислота Микофенолат
Противопаркинсонические средства								Мемантин
Отхаркивающие и муколитические средства				Амброксол Бромгексин	Амброксол Карбоцистеин	Амброксол Карбоцистеин	Амброксол Ацетицистеин	Амброксол Ацетицистеин
Антигистаминные средства				Кетотифен	Кетотифен	Кетотифен	Кетотифен	Кетотифен

Из всех перечисленных заболеваний на сайте МЗ КР в разделе Клинические руководства и протоколы по нозологиям [201] – педиатрия нами найдены Кр по ДЦП (Приказ № 691 от 09.09.2016 г.) [241] и неврология – по инсульту (Приказ МЗ КР № 114 от 28.03.2011) [242]. В Кр по ДЦП в рекомендациях представлены данные о том, что для фармакотерапии спастичности доказано применение ботулинотоксина (уровень доказательности А), а применение противоспастических пероральных средств баклофен и дантролен имеет уровень доказательности D [241].

Кр по инсульту не содержит рекомендаций по применению баклофена [242]. По базе NICE найденное Кр по фармакотерапии рассеянного склероза, где для лечения спастичности рекомендованы баклофен или габапентин [243], в Кр SIGN по травмам головы в рекомендациях по лечению спастичности указано, что можно рассмотреть назначение баклофена и тизанидина (уровень доказательности D) [244].

В CG145 NICE «Спастичность у пациентов старше 19 лет: менеджмент» (Spasticity in under 19s: management, 2012) рекомендовано применять диазепам, баклофен, ботулинотоксин, начинать лечение с низкой дозы с постепенным повышением в течение 4-х недель, при появлении НЛР рекомендована постепенная отмена. При этом указано, что баклофен не разрешен к применению в Британии, но применяется для лечения спастичности у детей и молодых людей, и при его назначении обязательно требуется получить информированное согласие и все должно быть задокументировано [245].

Для дополнительного поиска доказательств с использованием инструмента MeSH нами определены ключевые слова для составления поисковой булевой логики «спастичность и баклофен» (spasticity AND baclofen), «травмы спинного мозга и баклофен» (spinal cord injury AND baclofen), «рассеянный склероз и баклофен» (multiple sclerosis AND baclofen), «ДЦП и баклофен» (baclofen AND cerebral palsy), «инсульт и баклофен» (stroke AND baclofen).

В PubMed при поиске «спастичность и баклофен» с установленными фильтрами на РКИ за последние 10 лет, бесплатный доступ в полном формате

найденно 2 статьи, но только одна из них соответствовала цели нашего поиска. Данная статья описывала дизайн РКИ – исследование IDES (Intrathecal baclofen treatment in dystonic cerebral palsy: A randomized clinical trial) с участием 30 детей с ДЦП, в котором авторы только обсуждают о возможных результатах этого исследования по предоставлению доказательных данных для фактического использования интратекального баклофена при ДЦП. Но данного количества пациентов недостаточно для подтверждения и оценки эффективности и безопасности баклофена, что чревато получением систематических ошибок и смещений, связанных с маленькой выборкой и широким доверительным интервалом [246, 247]. Данное исследование завершено в июле 2018 г, но результаты еще не опубликованы.

Поиск, по ключевым словам, «инсульт и баклофен» показал статью по рандомизированному двойному слепому плацебо-контролируемому исследованию по применению баклофена у инсультных пациентов с постоянной икотой [248]. В данное исследование включили 147 пациентов, но после отбора участвовали всего 30 пациентов, из них 15 получали баклофен, а 15 – плацебо, данного количества пациентов недостаточно для оценки эффективности и безопасности ЛС, хотя авторы утверждают об эффективности баклофена по сравнению с плацебо. Для подтверждения эффективности необходимо проведение более масштабных исследований с большой выборкой.

Результат поиска по баклофену и травмах спинного мозга, рассеянному склерозу показал «нулевой» результат с теми же фильтрами.

По данным ключевым словам дополнительно поиск провели в базе TRIP методом PICO, при котором найдено 33 публикации низкого качества с указанием на спастичность, 1 британское Кр по паллиативной помощи при боли 2017 г. было недоступно. По применению баклофена при рассеянном склерозе в TRIP найдено 68 статей, из них 1 СО и 1 Кр (NICE), остальные 5 Кр и публикации были низкого качества, устаревшими. Найденный СО был посвящен вопросам фармакоэкономической оценки «стоимость-эффективность» по применению препарата «Сативекс» (набиксимол) и пользе

лечения по QALY (качественно продленные годы жизни), в нем не оценивались другие ЛП и их комбинации, но авторы отметили, что в нескольких исследованиях было высказано предположение, что интратекальный баклофен может быть экономически эффективным для тяжелых случаев РС [249].

В Drugs.com [250] и Medscape [251] баклофен представлен как миорелаксант и противоспастичный препарат, указаны его показания к применению -облегчение симптомов спастичности, возникающих в результате РС, особенно для облегчения судорог сгибателей и сопутствующих болей, клонуса и мышечной ригидности. Но при этом Баклофен не показан при лечении спазма скелетных мышц, вызванного ревматическими расстройствами, его эффективность не установлена при инсульте, церебральном параличе и болезни Паркинсона, и поэтому для этих заболеваний он не рекомендуется. Также имеются предупреждения при его применении - резкое прекращение применения баклофена приводит к повышению температуры, изменению психического состояния, усилению спастичности и ригидности мышц, галлюцинациям, судорогам, снижению моторики ЖКТ, язвам желудка, непроходимости, в редких случаях приводит к рабдомиолизу, множественной системной недостаточности и смерти. Применение ЛП требует строго соблюдать режим, мониторировать и планировать его отмену [250, 251]. Согласно BNF баклофен следует использовать с осторожностью в следующих группах: пациенты с психическими расстройствами, болезнь Паркинсона, цереброваскулярные заболевания, нарушения дыхания, эпилепсия, история язвенной болезни (избегать перорального назначения при активной пептической язве), диабет, гипертонический сфинктер мочевого пузыря у пожилых людей. ЛП следует использовать с осторожностью у пожилых людей и в тех случаях, когда имеются сопутствующее применение ЛС, которые продлевают интервал QT, также требуется ежемесячный мониторинг функции печени [252].

На следующий противоспастичный препарат – толперизон, показания к применению были найдены в ГРЛС РФ [253], т.к. у нас в Реестре он

отсутствовал. В ГРЛС РФ указаны следующие показания: гипертонус и спазм поперечнополосатой мускулатуры, возникающие вследствие органических заболеваний ЦНС, опорно-двигательного аппарата.

По MeSH определили ключевые слова для поиска: *tolperisone/muscle hypertonia/hypermyotonia/central nervous system disorders* [254].

Для поиска использовали согласно булевой логике поиска PICO на PubMed и TRIP «*muscle hypertonia AND tolperisone*», «*central nervous system disorders AND tolperisone*».

При поиске в PubMed с ключевыми словами «*tolperisone*», «*muscle hypertonia AND tolperisone*» и «*hypermyotonia AND tolperisone*» с фильтром «РКИ, бесплатно, за последние 10 лет, применение у людей» не получили результата [255-258]. По комбинации «толперизон И гипертонус» с ограничением РКИ найдено 5 абстрактов, представляющих результаты применения толперазон при инсультах и в реабилитационный период после инсульта, но без доступа к полным текстам. В одном из абстрактов по результатам сравнительного исследования терапевтического ответа на баклофен и толперизона при спастичности (2017 г.) показал, что в исследование были включены 150 пациентов с церебральным параличом или постинсультными состояниями, или травмой спинного мозга. В каждой группе было по 75 пациентов, при этом авторы статьи указывают, что в группе пациентов, получавших толперизон, результаты были лучше и меньше НЛР, чем в группе с баклофеном. Но, к сожалению, эти данные нельзя считать достоверными, т.к. дизайн исследования, не подходящий для оценки эффективности и безопасности этих ЛС, выборка пациентов маленькая, и данные статистически являются недостоверными [259].

В TRIP результат поиска по толперазону показал 21 публикацию низкого качества с высоким риском систематических ошибок и 1 американское Кр по неинвазивному лечению острой, подострой и хронической боли в спине, 2017 г. В данном Кр в рекомендациях указано, что противоспастические ЛС улучшают кратковременную боль по сравнению с плацебо через 2-4 и 5-7 дней

(доказательства умеренного качества), не выявлено никаких различий между противоспастическими ЛП при лечении боли (доказательства низкого качества), наличие противоречивых данных по эффекту между комбинацией противоспастических средств и НПВС или только применением НПВС (доказательства низкого качества) [260].

При поиске Drugs.com была информация только о торговых наименованиях ЛП и в каких странах СНГ используется толперизон [261]. Но при этом полностью отсутствует информация о фармакодинамике, фармакокинетике, показаниях к применению и другие статьи по препарату.

В Medscape, WHO данные отсутствовали [262, 263].

Для поиска доказательств по ЛС из группы средств, улучшающих мозговое кровообращение: цитиколин (ПЖВЛС-2012, 2009), нимодипин (ПЖВЛС-2012), актовегин, позже как депротенинированный гемодериват (ПЖВЛС-2006, 2009, 2012), пиритинол (ПЖВЛС-2006, 2009, 2012) из Реестра ДЛО и МТ [96] были взяты официальные инструкции по показаниям к их назначению. Следует отметить, что депротенинированный гемодериват был в 2006 г. включен под его торговым наименованием в фармгруппу «Средства, улучшающие мозговое кровообращение», а с 2009 года его уже включили в ПЖВЛС-2009, 2012 в группу «Средства, стимулирующие метаболические процессы», пиритинол же перенесли в группу ноотропных средств.

В международных Кр по цереброваскулярным заболеваниям различного генеза рекомендаций по средствам, улучшающим мозговое кровообращение не найдено, они вообще не упоминаются, для поиска доказательств был проведен дополнительный поиск информации.

При формировании стратегии поиска информации по цитиколину в PubMed методом булевой логики инструмента MeSH использовали следующие ключевые слова: «инсульт И цитиколин» (stroke AND citicoline), «черепно-мозговая травма И цитиколин» (head injury OR head trauma AND citicoline), «цереброваскулярные заболевания И цитиколин» (cerebrovascular disease AND citicoline). На применение цитиколина при инсульте вышло 4 ссылки на

публикации. Нами были взяты 2 публикации, из которых одна отражала результаты исследования ICTUS (Международное рандомизированное мультицентровое плацебо-контролируемое исследование, 2013), в котором изучали его роль в фармакотерапии острого ишемического инсульта; а вторая – исследование COBRIT (применение цитиколин при ЧМТ, 2009), однако, они к сожалению, были не доступны в открытом доступе. В 2016 году в *Journal of Stroke Cerebrovascular Disease* опубликован CO и формальный мета-анализ рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований по применению цитиколина при остром ишемическом инсульте. Результаты данной публикации указывают, что цитиколин имеет отдельные преимущества при лечении острого ишемического инсульта, но, к сожалению, его применение приносит незначительную пользу для пациента [264, 265].

В TRIP поиск показал 8 публикаций с 1993 по 2014 годы невысокого качества, в одном из абстрактов указано, на результаты III фазы КИ: РКИ двойного слепого плацебо-контролируемого с участием 899 пациентов с ишемическим инсультом показал, что цитиколин был безопасен, но неэффективен в улучшении исхода пациентов с острым ишемическим инсультом [266].

Другая публикация была посвящена оценке экономической эффективности цитиколина при остром ишемическом инсульте, в которой авторы представили результаты 2-х мета-анализов (по 1372 и 1048 пациентов в каждом мета-анализе). Результаты этих мета-анализов показали, что цитиколин имеет некоторую эффективность, однако затраты при этом являются неоправданно высокими [265].

В Medscape были найдены данные о том, что в одном большом международном исследовании «Международное исследование цитиколина при остром инсульте» (ICTUS- International Citicoline Trial on acUteStroke), с участием 2298 пациентов со среднетяжелой и тяжелой степенями инсульта, которые в течение 24 часов после начала инсульта получали цитиколин. К

сожалению, это исследование не показало преимущественную эффективность цитиколина по сравнению с плацебо [267].

В Drugs.com препарат описан как биологически активная добавка в пищу [268].

По препарату нимодипин результаты нашего поиска выявили следующее. Инструкция по ЛП в Реестре ДЛО и МТ не открывается, показания к применению были взяты с ГРЛС РФ: профилактика и лечение ишемических неврологических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга на фоне субарахноидального кровоизлияния, вызванного разрывом аневризмы, выраженные нарушения функций мозга у пациентов пожилого возраста (снижение памяти и концентрации внимания, эмоциональная неустойчивость). В MeSH определили ключевые слова для поиска «спазм сосудов головного мозга И нимодипин» (cerebral vasospasm AND nimodipine), «цереброваскулярные заболевания И нимодипин» (cerebrovascular disease AND nimodipine).

В PubMed поиск по применению нимодипина при спазме сосудов ГМ после установления фильтров показал всего 2 публикации. Одна статья описывала результаты РКИ с применением нимодипина (66 чел.) и фазудила у пациентов (63 чел.), перенесших операции после субарахноидального кровоизлияния, авторы которого указывают, что фазудил одинаково или более эффективен, чем нимодипин для профилактики спазма мозговых сосудов и последующего ишемического повреждения у пациентов, перенесших операцию [269]. Во 2-й статье данные по нимодипину отсутствовали.

По источнику TRIP с данными ключевыми словами найдено 132 публикации разного качества, но поисковая машина подчеркнула СО 2011 года «Мета-анализ по эффективности и безопасности профилактического использования нимодипина при субарахноидальном кровоизлиянии», 2011 г. В этом обзоре сделана ремарка исследователей, что по сравнению с плацебо нимодипин может улучшить клинические исходы, уменьшить возникновение симптоматического церебрального вазоспазма и задержать неврологические

нарушения функции, а также инфаркта головного мозга. Заключение авторов отражает представленные доказательства, но их следует интерпретировать с осторожностью ввиду ограниченности отчетности в нескольких аспектах процесса обзора и методов [270]. Также были более новые статьи, но их качество было низким.

Данные представленные в Drugs.com подтверждают, что нимодипин назначается для улучшения неврологического исхода, уменьшая заболеваемость и тяжесть ишемического дефицита у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием [271]. В Medscape Кр «Церебральный вазоспазм после субарахноидального кровоизлияния» в рекомендациях указано, что следует назначать нимодипин всем пациентам после субарахноидального кровоизлияния, т.к. это улучшает неврологические исходы, но не церебральный вазоспазм, эффективность других антагонистов кальция при данном заболевании не определена (класс I, уровень доказательности A) [272].

В других найденных нами Кр «Менеджмент повреждений позвоночника» (National Guideline Clearinghouse, 2016 г.) указано, что не следует использовать следующие препараты, направленные на обеспечение нейрозащиты и предотвращение вторичного ухудшения, в острой стадии после острой травмы позвоночника: метилпреднизолон, нимодипин, налоксон [273].

По следующему препарату пиритинол в Реестре ДЛО и МТ указаны показания к применению – симптоматическое лечение хронических нарушений функции ГМ при наличии нарушения памяти, концентрации внимания, мышления, снижении мотивации, быстрая утомляемость; в педиатрии – нарушение психического развития.

В MeSH провели поиск ключевых слов для поиска информации в базах данных: «хронические нарушения функции ГМ И пиритинол» (mental disorders OR cerebrovascular disease AND pyritinole) [274].

В Drugs.com указано, что пиритинол является ноотропным средством, но, к сожалению, других параметров (фармакодинамика, фармакокинетика, показания к применению и другие), описывающих ЛП нет [275]. По базе

PubMed с использованием ключевых слов ничего не найдено [276]. Поиск по пиритинолу показал 1 публикацию по РКИ с применением пиритинола и винпоцетина, указывающее на то, что винпоцетин и пиритинол улучшают вязкость крови и плазмы у пациентов с цереброваскулярными расстройствами и создают новую терапевтическую модель для профилактики и прогрессирования цереброваскулярных расстройств. Но, к сожалению, в данное исследование были включены всего 30 пациентов, которые при этом по 10 человек составили 3 группы, получающие винпоцетин, пиритинол, винпоцетин+пиритинол. Объем выборки слишком маленький для определения пользы от применения препаратов, поэтому результаты с позиции ДМ недостоверны.

По базе TRIP поиск ничего не дал [277].

По Medscape поиск результатов показал, что применение данного ЛП может сопровождаться развитием булл, язв ротовой полости и пемфигуса [278], другие данные отсутствуют.

Следующий препарат, актовегин – является депротеинизированным гемодериватом. В ПЖВЛС КР 2006 года он был включен под торговым наименованием «Актовегин», а в последующем с 2006 по 2012 годы препарат представлен под МНН – депротеинизированный гемодериват в группе средств, стимулирующих метаболические процессы. В Реестре ДЛО и МТ указано, что показаниями к применению ЛП являются метаболические и сосудистые нарушения ГМ, периферические сосудистые нарушения [96]. По MeSH установили ключевые слова для поиска «metabolic brain disease AND actovegin» (актовегин И метаболические заболевания ГМ) [279]. Под МНН поиск не дал результатов. Базы данных PubMed и TRIP, по ключевым словам, результаты не показали [280].

По базе данных TRIP с ключевым словом только «actovegin» найдено 11 публикаций невысокого качества, относящиеся к первичным исследованиям [281].

Также в PubMed в свободном доступе опубликованы результаты исследования ARTEMIDA (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months

International Double-Blind Actovegin, 2017), в котором в течение 1 года изучалась эффективность актовегина среди пациентов, перенесших инсульт. В группе лечения (248 пациентов) и плацебо (255 пациентов) отмечались рецидивы инсульта, сообщается также, что актовегин улучшил когнитивные функции у пациентов по сравнению с плацебо группой. Исследователи утверждают, что Актовегин эффективен в улучшении когнитивных результатов. Но следует отметить, что данное исследование было спонсировано фармкомпанией - производителем, и полученные данные могут быть искажены, результаты не имеют достоверной разницы между вмешательствами, нет данных достоверной разницы между группами. Эти данные требуют дальнейшего изучения [282].

В Drugs.com указано, что данный ЛП применяется только на территории РФ [283].

Следует отметить, что нейропротективные ЛП в настоящее время не доказали свою эффективность в отношении улучшения исходов болезни после перенесенного инсульта и поэтому не могут быть рекомендованы (Класс III, уровень A, АНА/ASA, 2014), т.е. класс III (класс рекомендаций) свидетельствует о том, что лечение бесполезно/неэффективно и в некоторых случаях может быть вредным, а уровень A основан на результатах многочисленных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или мета-анализа. Как свидетельствуют наши поиски, имеются данные о неэффективности данной группы ЛП, подтвержденные результатами многочисленных РКИ или мета-анализов [284].

Препарат милдронат был включен в ПЖВЛС под торговым наименованием, МНН препарата – мельдоний. В Реестре ДЛО и МТ препарат представлен 27 позициями аналогов и различных лекарственных форм [96], ЛП показан для комплексной терапии при пониженной работоспособности, физическом и психоэмоциональном перенапряжении, в период выздоровления после цереброваскулярных нарушений, травм головы и энцефалита. Для поиска информации, по ключевым словам, в MeSH найдены следующие термины:

«meldonium OR mildronat», «productivity AND meldonium», «cerebrovascular disease AND meldonium».

Поиск по мельдонию с установленными фильтрами показал только 1 публикацию с бесплатным доступом по изучению эффективности различных доз Милдроната в сочетании со стандартной терапией для повышения толерантности к физической нагрузке у 512 пациентов со стабильной стенокардией (клиническое исследование MILLS, 2011). Результаты исследования показали эффективность ЛП в дозе 500 мг в сочетании со стандартной терапией [285].

В TRIP поиск, по ключевым словам, дал 26 результатов первичных исследований низкого качества и новостные блоги. На Drugs.com указано, что ЛП используется только в РФ и Литве, других данных нет [286]. Medscape никаких результатов не дал [287].

Включенный во все редакции ПЖВЛС препарат с антиферментной активностью – апротинин, согласно Реестру ДЛО и МТ, показан для профилактики интраоперационных кровопотерь при операциях на сердце. По MeSH определили ключевые слова для поиска «aprotinin», «surgical blood loss AND aprotinin». В PubMed нами при поиске с использованием ключевых слов с сужением поиска РКИ, СО, мета-анализ, бесплатно, за последние 10 лет были обнаружены в базе 6 статей, но только 1 статья была посвящена его применению при оперативных вмешательствах у 24 пациентов, результаты которого показали, что ЛП уменьшает периоперационное кровотечение. Представленные данные не могут быть достоверными в силу малой выборки пациентов [288].

В Medscape апротинин указан как антифибринолитическое средство [289]. В Drugs.com [290] же указано, что FDA по просьбе агентства Bayer Pharmaceuticals Corp. согласилась на маркетинговую приостановку Trasylol (инъекция апротинина), используемого для контроля кровотечения во время операции на сердце, из-за увеличения риска смерти. FDA запросило

приостановление в интересах безопасности пациентов на основе серьезного характера результатов, предложенных в предварительных данных.

В TRIP, например, авторы заявили, что недавняя рекомендация Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА), снимающая запрет апротинина для пациентов с более низким риском, должна быть критически обсуждена. Имелись некоторые свидетельства того, что апротинин увеличивал раннюю смертность при кардиохирургических вмешательствах по сравнению с аналогами лизина, но заключение авторов о том, что это не относится к пациентам с высоким риском, не может считаться надежным, т.к. не подтверждается доказательствами РКИ [291, 292]. Множество РКИ и мета-анализов подтвердили то, что он достоверно повышает краткосрочную и долгосрочную смертность пациентов из-за острого повреждения почечной ткани (резкого увеличения креатинина в крови). Поэтому исследования были досрочно прекращены из-за значительно возрастающей смертности при применении апротинина. В результате, продажи и маркетинг препарата были прекращены производителем.

Все вышеперечисленное подтверждает, что препарат Апротинин не имеет достоверных данных по эффективности и безопасности, в связи с чем должен быть исключен из ПЖВЛС КР при последующих пересмотрах.

В отношении препарата Урсодеоксихолевая кислота (УДХК) из группы, так называемых гепатопротекторов, в показаниях к применению указано растворение холестериновых камней, рентгено-негативных камней ЖП, лечение билиарного рефлюкс-эзофагита, первичного билиарного цирроза печени, гепато-билиарных нарушений, связанных с муковисцидозом у детей от 6 до 18 лет [96].

Для поиска с помощью MeSH уточнили ключевые слова «liver disease AND ursodeoxycholic acid» (заболевания печени И УДХК), «intrahepatic cholestasis AND ursodeoxycholic acid» (внутрипеченочный холестаз (ВПХ) И УДХК), «liver cirrhosis biliary AND ursodeoxycholic acid» (билиарный цирроз печени И УДХК), «hepatitises AND ursodeoxycholic acid» (гепатит И УДХК)

[293]. Результат поиска с фильтрами «РКИ, free full text, 10 лет, human» в PubMed по заболеваниям печени показал 20 публикаций [294], внутрипеченочному холестазу – 6, гепатитам - 63 разного профиля применения УДХК, из числа которых были отсортированы статьи, касающиеся применения препарата при внутрипеченочном холестазае, первичном билиарном циррозе, лечении вирусных гепатитов.

Результаты разных исследований (РКИ, мета-анализ, СО) указывают на эффективность и безопасность применения УДХК при внутрипеченочном холестазае у беременных, также препарат снижает активность печеночных ферментов при первичном билиарном циррозе, неалкогольном стеатогепатите [295-298]. В Drugs.com по препарату в показаниях к применению указаны – растворение желчных камней, первичный билиарный цирроз, кистозный фиброз у детей 6-18 лет, но не рекомендуют назначать ЛП при беременности и при планировании беременности. т.к. нет доказательств его безопасности [299]. База данных Medscape показала те же показания к применению, но дополнительно указано орфанное заболевание – синдром Ниманна-Пика, и по безопасности при беременности выставлена категория В по FDA [300].

Поиск в базе TRIP показал, например, 678 результатов на заболевания печени, 172 – внутрипеченочном холестазае, 882 - гепатитах, разного качества. Нами просмотрены СО, опубликованные за последние 3 года, в которых указано, что применение УДХК при кистозном фиброзе печени рекомендуется для использования. Например, в NHS Wales для лечения гепатобилиарных расстройств, связанных с кистозным фиброзом у детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет [301]. При этом установлено, что существует несколько исследований, посвященных оценке эффективности УДХК и качество выявленных доказательств варьировалось от низкого до очень низкого. Считается, что в настоящее время недостаточно доказательств для обоснования его рутинного использования при кистозном фиброзе печени [302].

Данные опубликованных исследований по использованию УДХК при беременности не свидетельствуют о повышенном риске низкого веса младенцев

при рождении, преждевременных родов, спонтанных аборт и врожденных аномалий. В исследованиях не было статистически проанализированных показателей мертворождения после воздействия УДХК, и женщины должны быть осведомлены об отсутствии информации для этих исходов беременности [303].

В связи с найденными доказательствами данный препарат членами ЭГ по пересмотру ПЖВЛС нашей страны был включен с указанием о применении только при внутривенном холестазае.

Препараты из группы спазмолитиков, такие как аминофиллин и теофиллин присутствовали в ПЖВЛС КР с 2001 года по 2017 год. В Drugs.com и Medscape указано, что данные ЛП применяют в качестве дополнения к ингаляционным β_2 -селективным агонистам и кортикостероидам для лечения острых обострений, и обструкции, связанной с астмой и другими хроническими заболеваниями легких, например, эмфиземой и хроническим бронхитом [304]. Основанием для включения данных ЛП в перечень были ранее утвержденные Кп по лечению бронхиальной астмы и ХОБЛ, где данные ЛП указаны в качестве фармакотерапии при тяжелой степени заболеваний.

По следующему дискуссионному препарату алендронат, который был включен в ПЖВЛС-2009, 2012 под торговым наименованием, а МНН – алендроновая кислота. Хотя в Государственном реестре ДЛО и МТ представлен под МНН и в показаниях к применению указано: лечение остеопороза у женщин в постменопаузе, профилактика переломов, в том числе переломов бедра и компрессионных переломов позвоночника [96]. В MeSH провели поиск ключевых слов и определили следующие: «Post-Menopausal Osteoporoses OR Postmenopausal Bone Losses», «alendronate OR alendronat sodium», «fracture healing» [305]. По PubMed проведенный поиск с использованием фильтров представил 25 публикаций. В одной из статей сравнивали эффективность и безопасность генерических и брендовых препаратов алендроновой кислоты, в которых участвовали только 37 женщин (получали генерик) и 24 (брендовый препарат), для оценки достоверной разницы в эффективности данного

количества пациентов недостаточно [306]. В другом исследовании с участием 4093 женщин в постменопаузе и с остеопорозом, разделенные на группы, получающие ежемесячно подкожно ромосозумаб (210 мг) и получающие еженедельно перорально алендронат (70 мг) в течение 12 месяцев. Результат данного исследования показал, что у женщин в постменопаузе с остеопорозом, которые подвергались высокому риску перелома, лечение ромасозумабом в течение 12 месяцев, за которым следует алендронат, приводило к значительному уменьшению риска переломов, чем только алендронатом [307].

В TRIP поиск по применению ЛП при остеопорозе, связанном с менопаузой, показал 1 публикацию, но с применением деносумаба, в котором указано, что применение деносумаба улучшило минеральную плотность костей по сравнению с алендронатом [308]. При использовании поиска «остеопороз и алендронат» найдено 4 публикации низкого уровня достоверности и 1 СО за 1997 год. Поиск же по методу PICO с ключевыми словами «остеопороз», «алендронат», «плацебо», «снижение риска переломов» предоставил нам 7 результатов с 2000 по 2018 годы, из них только 2 публикации посвящены изучению эффективности алендроната у женщин в постменопаузе. Один из них представил результаты исследования ACTIVEExtend, в котором изучались эффективность и безопасность 18 -месячного курса лечения абалопаратидом (п/к) и плацебо, затем обе группы алендронат в течение 6 месяцев. Результаты показали, что в группе, получавших сначала абалопаратид, а затем алендронат, у пациентов риск переломов был ниже и улучшилась минеральная плотность костей [309].

В базах Drugs.com и Medscape указано, что он применяется для лечения остеопороза в постменопаузе, глюкокортикоид-ассоциированном остеопорозе, болезни Педжета [310, 311].

Но, к сожалению, представленные публикации по качеству достоверности низкие и с высоким риском систематических ошибок [312], данные которые указывают также на отсутствие доказательств эффективности и безопасности

данного препарата. И это явилось основанием для исключения препарата из ПЖВЛС КР.

Следующие препараты, по которым был проведен поиск доказательств - Такролимус, эверолимус, микофеноловая кислота, микофенолат, представленные в ПЖВЛС КР как иммунодепрессанты, отсутствуют в Модельном СОЛС ВОЗ. В нашей стране не проводится трансплантация органов, но, учитывая тот факт, что пациенты проводят ее за рубежом, и соответственно пациенты с пересаженными почками получают данный ЛП согласно рекомендациям, тех международных специалистов-трансплантологов, где они были прооперированы. Данные ЛП закупаются централизованно МЗ КР. В Реестре ДЛО и МТ все ЛП, кроме эверолимуса зарегистрированы, показаниями к их применению являются профилактика и отторжения после пересадки органов [96].

Для поиска нами использована стратегия поиска клинических руководств по оказанию помощи пациентам после пересадки почек: [guideline/kidney transplant recipient/treatment of acute and chronic rejection/prevention of complications](#).

В PubMed нами найдено Кр по оказанию послеоперационной помощи пациентам после пересадки почек (2017 г.), в котором указаны иммуносупрессивные ЛП, используемые после пересадки почек, в зависимости от наличия низкого или высокого иммунологического риска. По такролимусу даны рекомендации, например, назначать пациентам с низким риском развития посттрансплантационного диабета (уровень 2 С). ЛП на основе микофеноловой кислоты являются антипролиферативными ЛП первого ряда предпочтительнее азатиоприна, за исключением фертильных пар, которые не желают использовать надежную контрацепцию. Пациентам, которые не переносят такролимус, рекомендуют в качестве препаратов второй линии циклоспорин, сиролимус, эверолимус, белатосепт (уровень 1 В). Микофенолат мофетил и микофенолат натрия обеспечивают эквивалентную иммуносупрессию (уровень 2 В). Данное Кр включает организацию амбулаторного наблюдения, назначение

иммунодепрессантов, лечение острого и хронического отторжения и профилактику осложнений. Обсуждаются потенциальные осложнения включая сердечные заболевания, инфекцию, рак, заболевания костей и заболевания крови. Существует также раздел, посвященный вопросам контрацепции и репродуктивности [313].

ЭГ по пересмотру было принято решение включить такролимус, эверолимус, микофеноловую кислоту и микофенолат в ПЖВЛС 2017 года. Такое решение было принято с учетом того, что данные ЛП в настоящее время у нас используют 23 пациента после пересадки почки, учитывая рекомендации международных Кр по профилактике отторжения пересаженных органов, т.к. у нас нет разработанного национального Кр по данной патологии.

Поиск информации по отхаркивающим и муколитическим средствам был проведен по амброксолу и ацетилцистеину, в связи с тем, что они включены в ПЖВЛС-2017, но отсутствуют в Модельном СОЛС ВОЗ. Например, в NICE в Кр по ХОБЛ рекомендовано назначать муколитические средства при хроническом продуктивном кашле с мокротой, но не рекомендуется использовать на регулярной основе [314].

Но данные ЛП включены в Кп по ХОБЛ [205], с указанием, что мукорегуляторные препараты не рекомендуются для рутинной практики, назначаются при тяжелом течении заболевания (пациентам группы D) в качестве альтернативной терапии, т.к. данные ЛП не относятся к категории жизненно-важных ЛС, а только к средствам альтернативной терапии, рекомендуем при следующем пересмотре исключить их из ПЖВЛС.

По следующему препарату - кетотифену, включенному в ПЖВЛС - 2004, 2006, 2009, 2012, 2018 гг., нами проверены показания к его применению согласно Государственному реестру ДЛО и МТ: профилактическое лечение атопической астмы, аллергического ринита и конъюнктивита. В BNF-2016 кетотифен показан при аллергическом рините [315], по базе Drugs.com ЛП представлен только в форме глазных капель и показан при аллергическом конъюнктивите [316], по Medscape указано, что ЛП назначается в качестве

дополнительной терапии средней тяжести атопической астмы у детей, но не у взрослых [317]. В Кр по БА у детей и Кр по БА у взрослых в фармакотерапии данный ЛП не рекомендуется, а также в Британских Кр [318], GINA [319], NICE [320, 321], SIGN [322] указаний о применении препарата нет. Рекомендуем к следующему пересмотру ПЖВЛС кетотифен также исключить из списка.

3.3. Сравнительный анализ содержания ПЖВЛС Кыргызской Республики с Модельным СОЛС ВОЗ по лекарственным средствам, применяемым при НИЗ (ГБ, ХОБЛ, СД) с позиции доказательной медицины

В рамках данных исследований нами сопоставлялись содержание и структура Модельного СОЛС ВОЗ и ПЖВЛС КР с учетом данных по заболеваемости НИЗ, которые являются одними из приоритетных вопросов ВОЗ. При этом изучались группы ЛС, применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхиальной астме (БА) и сахарном диабете 2-го типа (СД).

По плану наших исследований проводился анализ ПЖВЛС по группам ЛС, которые используются при распространенных НИЗ (ССЗ, ХОЗЛ, БА, СД), сравнивая их с ЛС из Модельного СОЛС ВОЗ. Результаты анализа с указанием доли ЛС, применяемых при перечисленных НИЗ, к общей структуре ПЖВЛС по годам представлены на рисунке 3.3.1.

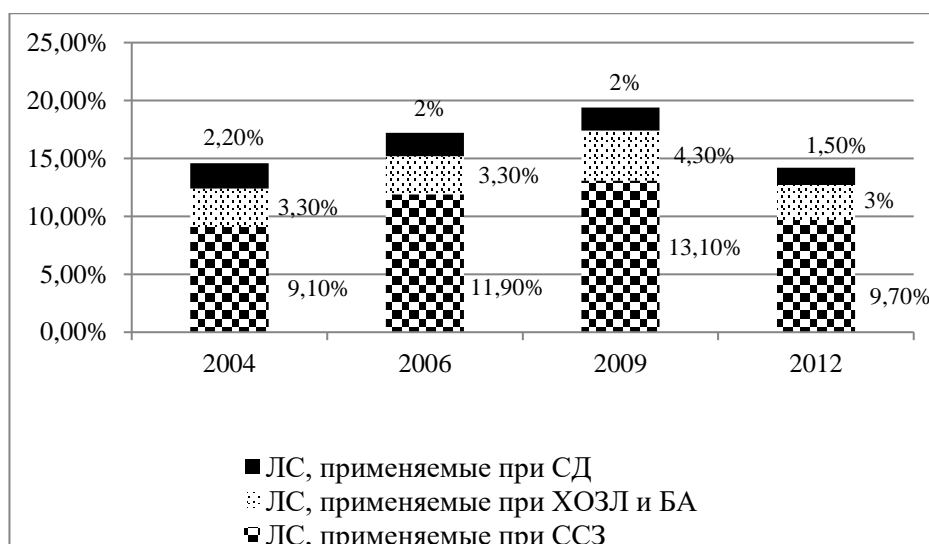


Рис. 3.3.1. Доля ЛС в ПЖВЛС по НИЗ

Как видно из рисунка 3.1.1, ЛС, применяемые при ССЗ, занимают лидирующие позиции по сравнению с ЛС, которые применяются при ХОЗЛ, БА и СД.

ЛС, используемые при ССЗ, в наших ПЖВЛС представлены в разных фармакологических группах, в соответствии с утвержденным форматом, в отличие от Модельного СОЛС ВОЗ. В этом документе ВОЗ, все рекомендуемые для применения ЛС объединены в раздел «Сердечно-сосудистые ЛС». Следует отметить, что отдельные ЛС, включенные в Модельный СОЛС ВОЗ, дублируются в представленном разделе, что связано с профилем применения данных ЛС. ЛС, представленные в данном разделе в ПЖВЛС нашей страны, рассматривались в следующих фармакологических группах: «Дофаминергические средства», «Местные анестетики», «Анальгетики, жаропонижающие, НПВС, противовоспалительные средства», «Средства, действующие на периферические адренергические процессы», «Сердечные гликозиды», «Антиаритмические средства», «Антиангинальные и антигипертензивные средства», «Гиполипидемические средства», «Средства, влияющие на свертываемость», «Диуретические средства», «Ферментные препараты». Нами были сопоставлены содержания и позиции ЛС этих разделов в ПЖВЛС с Модельным СОЛС ВОЗ по соответствующим годам (рис. 3.3.2)

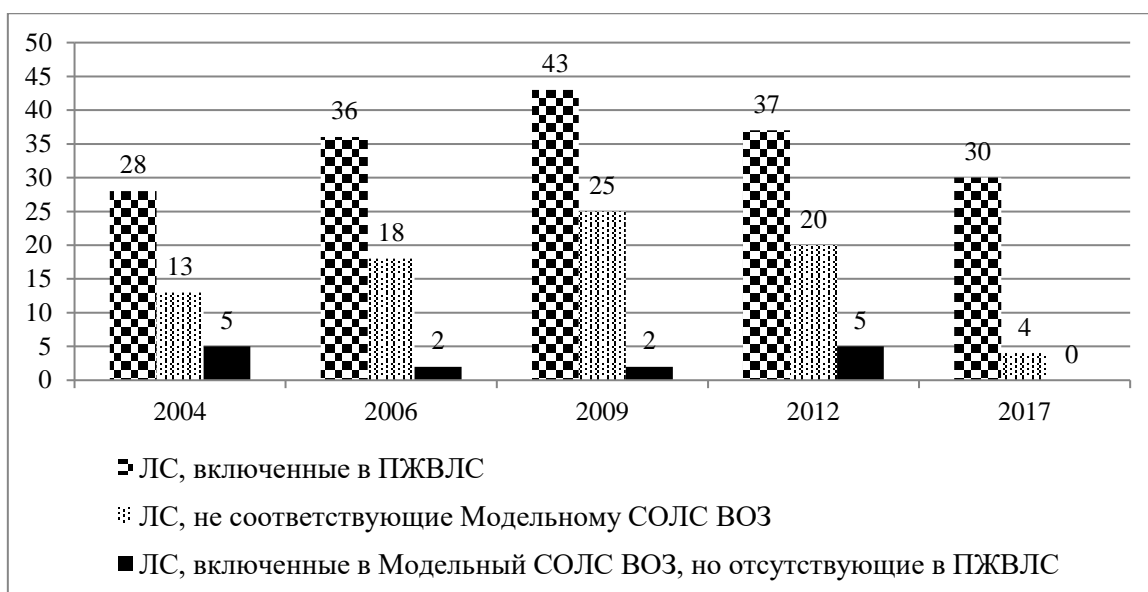


Рис. 3.3.2. Динамика изменений позиций ЛС в ПЖВЛС, применяемых при ССЗ

Из рисунка 3.3.2 видно, что в наших ПЖВЛС при каждом пересмотре отмечалось увеличение позиций ЛС - в 2006 г. на 8 ЛС, в 2009 – на 7, затем было уменьшение на 5 позиций ЛС в 2012 году, на 8 – в 2018 году. Наблюдаемая динамика роста позиций ЛС в сторону увеличения, способствовала параллельному увеличению количества ЛС, не соответствующих Модельным СОЛС ВОЗ, а также в Перечень не включались ЛС с доказанной эффективностью. Так, в ПЖВЛС-2004 из 28 включенных ЛС 46,4% не соответствовали Модельному СОЛС ВОЗ, в ПЖВЛС - 2006 из 36 ЛС – 50%, ПЖВЛС-2009 из 43 ЛС – 58,1%, ПЖВЛС-2012 из 37 ЛС – 54%, ПЖВЛС-2018 из 30 ЛС – 13,3% соответственно, отсутствовали в Модельном СОЛС ВОЗ в соответствующих редакциях. Результаты анализа позиций ЛС представлены в таблице 3.3.1.

Таблица 3.3.1 - Сравнительные данные о ЛС, применяемых при ССЗ, включенных в 13-ю редакцию Модельного СОЛС (2003 г.) [226] и ПЖВЛС - 2004 г.

ЛС, включенные в ПЖВЛС и соответствующие критериям ВОЗ	ЛС, включенные в ПЖВЛС, несоответствующие критериям ВОЗ	ЛС, не включенные в ПЖВЛС, но присутствующие в Модельном СОЛС ВОЗ
Атенолол Глицерил тринитрат	Пропранолол Метопролол	Изопреналин Хинидин

Изосорбид динитрат Верапамил Дигоксин Эпинефрин Лидокаин Прокаинамид Эналаприл Гидрохлортиазид Нифедипин Допамин АСК Стрептокиназа	Изосорбид мононитрат Амиодарон Калия и магния аспартат Каптоприл Лизиноприл Индапамид Спиронолактон Амлодипин Аторвастатин Пентоксифиллин Доксазозин	Метилдопа Натрия нитропруссид Варфарин
14 ЛС	13 ЛС	5 ЛС

По данным таблицы 3.3.1 видно, что 14 позиций ЛС соответствовали критериям ВОЗ. Мы также проанализировали лекарственные формы и дозы этих ЛС на соответствие с 13-й редакцией Модельного СОЛС ВОЗ (2003 г.). Оказалось, что из включенных ЛС в ПЖВЛС-2004 при этом были физически доступны только 25 ЛС, остальные на фармацевтическом рынке нашей страны не были представлены.

Нами также проводилось сопоставление по препаратам, применяемым при ССЗ, ПЖВЛС-2006 с 14-й редакцией Модельного СОЛС ВОЗ (2005 г.), результаты которого приведены в таблице 3.3.2.

Надо отметить, что при очередном 14-м пересмотре Модельного СОЛС ВОЗ из списка бы удалены нифедипин и изопреналин, в связи с тем, что эксперты ВОЗ указали на недостаточную безопасность нифедипина короткого действия при лечении ГБ по сравнению с другими антигипертензивными ЛС. Данные клинических испытаний показали преимущества блокаторов кальциевых каналов из группы дигидропиридинов – амлодипина [323]. Несмотря на эти данные кроме амлодипина, нифедипин был оставлен в ПЖВЛС-2006 как антиангинальное и антигипертензивное ЛС. Также был исключен изопреналин из противоаритмических ЛС, т.к. не было опубликованных данных, которые указывали бы на эффективность изопреналина при экстренном лечении брадикардии.

Таблица 3.3.2 - Сравнительные данные по ЛС, применяемым при ССЗ, включенным в 14-ю редакцию СОЛС ВОЗ (2005 г.) [227] и ПЖВЛС – 2006.

ЛС, включенные в ПЖВЛС и соответствующие критериям ВОЗ	ЛС, включенные в ПЖВЛС, несоответствующие критериям ВОЗ	ЛС, не включенные в ПЖВЛС, но присутствующие в Модельном СОЛС ВОЗ
Атенолол Глицерил тринитрат Изосорбида динитрат Верапамил Дигоксин Эпинефрин Лидокаин Прокаинамид Эналаприл Гидрохлортиазид Метилдопа Натрия нитропруссид Допамин АСК Стрептокиназа Амлодипин Фуросемид Варфарин	Пропранолол Метопролол Бисопролол Изосорбида мононитрат Норэпинефрин Амиодарон Каптоприл Лизиноприл Индапамид Спиронолактон Доксазозин Добутамин Моксонидин Лозартан Аторвастатин Пентоксифиллин Дипиридамол Нифедипин	Хинидин Гидралазин
18 ЛС	18 ЛС	2 ЛС

Из таблицы 3.3.2 видно, что в ПЖВЛС-2006 присутствуют 18 ЛП, которые имеются в Модельном СОЛС ВОЗ и в то же время, такое же количество наименований, отсутствующих в нем, нашли место в перечне нашей страны, а хинидин и гидралазин были проигнорированы. В нашем же ПЖВЛС-2006 ЛС, влияющие на ССС представлены категориями препаратов «*me too*» («*я тоже*»), т.е. представлены несколькими аналогичными препаратами. Например, из группы бета-адреноблокаторов кроме атенолола включили пропранолол, метопролол, бисопролол; из иАПФ кроме эналаприла – каптоприл, лизиноприл; из адреномиметиков кроме эпинефрина – норэпинефрин, из нитратов кроме изосорбида динитрата – изосорбида мононитрат. Как видно из представленных данных, при разработке ПЖВЛС-2006, относительно номенклатуры лекарств при ССЗ, также имело место значительное расхождение со сравниваемым Модельным СОЛС ВОЗ.

Сопоставление списка ЛП при ССЗ в очередном ПЖВЛС-2009 с 16-й редакцией Модельного СОЛС ВОЗ (2009) выявило следующее (табл.3.3.3).

Результаты анализа позволили установить, что при пересмотре ПЖВЛС, проведенном не через два, как рекомендует ВОЗ, а через три года, по ЛС при ССЗ, снова имели место заметные расхождения. Так, 18 ЛП из СОЛС присутствовали в ПЖВЛС, а 25 наименований включенные в перечень нашей страны отсутствовали в 16-й редакции Модельного СОЛС ВОЗ, что указывает на упущения, имевшие место при разработке ПЖВЛС-2009. Данные по лекарственным формам и дозам ЛС, соответствующих СОЛС ВОЗ в отличие от 2004 и 2006 г. не изменились.

Таблица 3.3.3 - Сравнительные данные о ЛС, включенных в 16-ю редакцию СОЛС ВОЗ (2009 г.) и ПЖВЛС – 2009 при ССЗ

ЛС, включенные в ПЖВЛС и соответствующие критериям ВОЗ	ЛС, включенные в ПЖВЛС, несоответствующие критериям ВОЗ	ЛС, не включенные в ПЖВЛС, но присутствующие в Модельном СОЛС ВОЗ
Атенолол Глицерил тринитрат Изосорбида динитрат Верапамил Дигоксин Эпинефрин Лидокаин	Метопролол Бисопролол Карведилол Изосорбида мононитрат Норэпинефрин Прокаиnamид Каптоприл	Гидралазин Симвастатин

Продолжение табл. 3.3.3.

ЛС, включенные в ПЖВЛС и соответствующие критериям ВОЗ	ЛС, включенные в ПЖВЛС, несоответствующие критериям ВОЗ	ЛС, не включенные в ПЖВЛС, но присутствующие в Модельном СОЛС ВОЗ
Амиодарон Эналаприл Гидрохлортиазид Допамин Метилдопа Натрия нитропрусид АСК Стрептокиназа Амлодипин Фуросемид Варфарин	Лизиноприл Фозиноприл Индапамид Спиронолактон Клопидогрел Доксазозин Добутамин Тамсулозин Лозартан Моксонидин Амлодипин+лизиноприл Клонидин Эпросартан Кандесартан цилексетил Дипиридамол Пентоксифиллин Аторвастатин Клопидогрел	
18 ЛС	23 ЛС + 2 фиксированные комбинации	2 ЛС

С целью системной оценки процесса разработки ПЖВЛС нашей страны за весь период их принятия, чтобы устранить пробелы в этой работе в будущем, нами проводился анализ всех их редакций, в том числе до последнего, 2012 года, принятого также через три года после предыдущего. К сожалению, на подготовку очередной редакции перечня потребовалось уже пять лет. Результаты анализа содержания ПЖВЛС-2012, по ЛП при ССЗ, сопоставительно с 17-й редакцией Модельного СОЛС ВОЗ приводятся в табл. 3.3.4.

Таблица 3.3.4 - Сравнительные данные о ЛС, применяемых при ССЗ, включенных в 17-ю редакцию СОЛС ВОЗ (2011 г.) и ПЖВЛС – 2012.

ЛС, включенные в ПЖВЛС и соответствующие критериям ВОЗ	ЛС, включенные в ПЖВЛС, несоответствующие критериям ВОЗ	ЛС, не включенные в ПЖВЛС, но присутствующие в Модельном СОЛС ВОЗ
Бисопролол Карведилол Глицерил тринитрат Изосорбида динитрат Верапамил Дигоксин Эпинефрин Амиодарон Лидокаин	Изосорбида мононитрат Каптоприл Лизиноприл Рамиприл Клопидогрел Аторвастатин Атенолол Пропранолол Тамсулозин	Симвастатин Гидралазин Метилдопа Натрия нитропруссид Метопролол

Продолжение табл. 3.3.4.

ЛС, включенные в ПЖВЛС и соответствующие критериям ВОЗ	ЛС, включенные в ПЖВЛС, несоответствующие критериям ВОЗ	ЛС, не включенные в ПЖВЛС, но присутствующие в Модельном СОЛС ВОЗ
Амлодипин Эналаприл Гидрохлортиазид Допамин АСК Стрептокиназа Фуросемид Варфарин	Прокаионамид Этазицин Нифедипин Лозартан Кандесартан Клонидин Урапидил Индапамид Спиронолактон Урапидил Клопидогрел	
17 ЛС	20 ЛС	5 ЛС

Как видно из таблицы 3.3.4, в данном случае также, как и в предыдущих редакциях ПЖВЛС КР имели место несовпадения с Модельным СОЛС ВОЗ (17-я редакция). К примеру, только 17 наименований ЛС присутствовали в

обоих списках, 20 – включенные в ПЖВЛС КР не были в сравниваемом документе, и еще 5 ЛП из него отсутствовали в нашем перечне. Аналитическая оценка ЛС, которые не соответствовали критериям отбора ВОЗ, показала, что в группу ЛП при ССЗ включали несколько позиций ЛС из одной и той же группы. Например, из иАПФ включили несколько ЛС, такие как каптоприл, эналаприл, лизиноприл, фозиноприл; из группы бета-блокаторов – атенолол, метопролол, бисопролол. Следует отметить, что по механизму действия данные препараты идентичны, но при этом они отличаются по кратности приема и соответственно по стоимости.

Также были включены ЛП, отсутствующие в Модельном СОЛС ВОЗ, например, группа антагонистов ангиотензиновых рецепторов (лозартан, кандесартан, валсартан, эпросартан), альфа-адреноблокаторы (доксазозин, тамсулозин), бета₁-адреномиметик (добутамин). По рекомендациям ВОЗ для включения ЛС в ПЖВЛС необходимо проводить анализ затрат и выбор препарата с наиболее экономически эффективным профилем при одинаковой клинической эффективности, что к сожалению, не выполнялось при пересмотрах ПЖВЛС. Это связано с тем, что, очевидно, у специалистов, принимавших участие в этой работе были пробелы в знаниях по фармакоэкономическим вопросам.

Таким образом, как отмечалось выше, во всех без исключения редакциях ранее принятых ПЖВЛС КР допускались упущения, связанные с несоблюдением критериев ВОЗ по отбору ЛС в национальные перечни. В итоге это немаловажный факт, безусловно, является способствующим нерациональному использованию ЛС.

Поэтому для минимизации этого явления, при очередном, к сожалению, с 5-ти летним перерывом, пересмотре ПЖВЛС-2018 года при формировании перечня, нами было рекомендовано использование формата предоставления ЛС по профилю их применения, в соответствии с форматом Модельного СОЛС ВОЗ. Данный формат был по нашей инициативе обсужден на круглом столе со специалистами в рамках общественного обсуждения содержания ПЖВЛС-2018,

где все 100% присутствующих специалистов указали, что данный формат является более понятным для восприятия и понимания, чем предыдущие редакции, в которых ЛС указывались по фармакотерапевтическим группам. По результатам обсуждения, в том числе по препаратам при ССЗ, была принята обновленная редакция ПЖВЛС КР, практически соответствующая Модельному СОЛС ВОЗ. Эти данные приводятся в таблице 3.3.5.

Таблица 3.3.5 - Сравнительные данные по ЛС, применяемых при ССЗ, включенных в 19-ю редакцию СОЛС ВОЗ (2015 г.) и ПЖВЛС – 2018

ЛС, включенные в ПЖВЛС и соответствующие критериям ВОЗ	ЛС, включенные в ПЖВЛС, несоответствующие критериям ВОЗ	ЛС, не включенные в ПЖВЛС, но присутствующие в Модельном СОЛС ВОЗ
Глицерил тринитрат Изосорбида динитрат Верапамил Дигоксин Эпинефрин Лидокаин Эналаприл Гидрохлортиазид Метилдопа Натрия нитропруссид Допамин АСК	Изосорбида мононитрат Прокаионамид Каптоприл Аторвастатин	Нет

Продолжение табл. 3.3.5.

ЛС, включенные в ПЖВЛС и соответствующие критериям ВОЗ	ЛС, включенные в ПЖВЛС, несоответствующие критериям ВОЗ	ЛС, не включенные в ПЖВЛС, но присутствующие в Модельном СОЛС ВОЗ
Стрептокиназа Амлодипин Гидралазин Фуросемид Симвастатин Бисопролол Карведилол Метопролол Атенолол Амиодарон Спинолактон Клопидогрел Варфарин		
25 ЛС	4 ЛС	Нет

Как видно из таблицы 3.3.5, по 25 основным ЛП, применяемым при ССЗ, имеет место гармонизация и только 4 ЛП из ПЖВЛС отсутствуют в 19-й

редакции Модельного СОЛС ВОЗ. В список антиангинальных, противоаритмических, антигипертензивных средств, применяемых при сердечной недостаточности кроме бисопролола, были включены альтернативные препараты - метопролол, карведилол, атенолол в соответствии Модельному СОЛС. По препаратам метилдопа и гидралазин указано об их применении при лечении тяжелых гипертензивных нарушений у беременных. Список антиагрегантов был дополнен клопидогрелем, а мочегонных ЛС – спиронолактоном, как средством, применяемым при сердечной недостаточности.

Что же касается лекарственных форм и доз ЛС, включенных в ПЖВЛС-2018, то включены только формы и дозы, указанные в Модельном СОЛС ВОЗ 2015 г., кроме ЛП глицерил тринитрата, изосорбида динитрата.

Из всех представленных ЛС, соответствующих критериям ВОЗ, нами были проанализированы включенные лекарственные формы и дозы ЛС на соответствие позициям СОЛС ВОЗ соответствующих редакций, которые приведены на рисунке 3.3.2.



Рис. 3.3.2. Данные по соответствию лекарственных форм критериям ВОЗ для ЛС, применяемых при ССЗ (в абс. числах)

Из данных рисунка 3.3.2 видно, что в ПЖВЛС-2004 из 52 представленных лекарственных форм из числа ЛС, применяемых при ССЗ соответствуют лекарственным формам согласно действующего в этот период СОЛС ВОЗ, только 40,3%, в ПЖВЛС-2006 – 34,7%, в ПЖВЛС-2009 – 37,8%, в ПЖВЛС-

2012 – 35,4%, в ПЖВЛС-2018 – 63,8%. Количество лекарственных форм, несоответствующих критериям ВОЗ превалирует над соответствующими критериями: в ПЖВЛС-2004 в 1,5 раза, ПЖВЛС-2006 – в 1,8 раз, ПЖВЛС-2009 – в 1,6 раз, ПЖВЛС-2012 – в 1,8 раз. Тогда как в ПЖВЛС-2018, после критического анализа предыдущих перечней и нового подхода, предложенного нами, было снижение таких лекарственных форм в 1,8 раза.

Что же касается анализа дозировок ЛП, включенных в эти списки, то они представлены на рисунке 3.3.3.

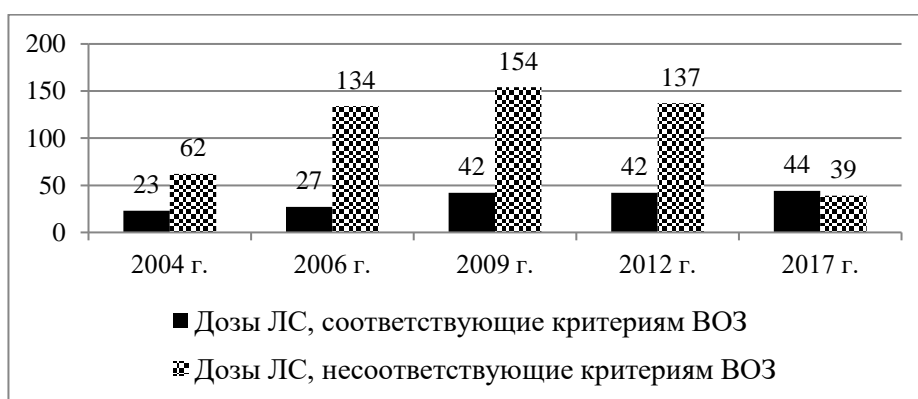


Рис. 3.3.3. Данные по соответствию доз лекарственных средств, применяемых при ССЗ, критериям ВОЗ (в абс. числах)

Из рисунка 3.3.3 следует, что по этому показателю также во всех сравниваемых редакциях ПЖВЛС, кроме последней, были допущены разительные отличия. Так, дозы ЛС соответствующие дозам ЛС из Модельного СОЛС по годам составили: в ПЖВЛС-2004 только на 27%, в ПЖВЛС-2006 – на 16,8%, в ПЖВЛС-2009 – на 21,4%, в ПЖВЛС-2012 – на 23,4%, в ПЖВЛС-2018 – на 53%. Также на диаграмме видна динамика изменений доз ЛС, которые не соответствовали критериям ВОЗ: в ПЖВЛС-2004 - 72,9% доз, в ПЖВЛС-2006 – 83,2%, в ПЖВЛС-2009 – 78,5%, в ПЖВЛС-2012 – 76,5%, в ПЖВЛС-2018– 47%.

Эти данные указывают на то, что при включении ЛС в ПЖВЛС КР разработчики, практически не обращая на это внимание, ввели все имеющиеся лекарственные формы и дозы ЛП, которые были указаны при регистрации этих ЛС в ДЛО и МТ.

Таким образом, как показали наши исследования по сердечно-сосудистым средствам, при разработке всех предыдущих редакций ПЖВЛС КР, были допущены определенные расхождения с Модельным СОЛС ВОЗ по ЛП, их лекарственным формам и дозировкам, которые могли привести к нерациональному использованию ЛС на всех уровнях системы здравоохранения страны.

Как было отмечено выше, в наших исследованиях анализировалось использование ЛС и при лечении других НИЗ, кроме ССЗ. При этом также ретроспективно изучалась структура ЛС, применяемых при ХОБЛ и БА, путем сравнительного анализа ПЖВЛС КР с СОЛС ВОЗ.

Анализ содержания ПЖВЛС по ЛС, применяемым при ХОБЛ и БА, показал, что ЛП для фармакотерапии данных заболеваний представлены в фармакологических группах «Средства, действующие на периферические холинергические процессы», «Средства, действующие на периферические адренергические процессы», «Средства, применяемые при бронхиальной астме», «Отхаркивающие и муколитические средства», «Гормоны коры надпочечников и их синтетические аналоги». В Модельном же СОЛС ВОЗ все ЛП, применяемые при этих нозологиях представлены в разделе «ЛС, действующие на респираторную систему».

Сравнение позиций по данным группам ЛС в ПЖВЛС с Модельными списками ВОЗ за рассматриваемый период представлены на рисунке 3.3.4.

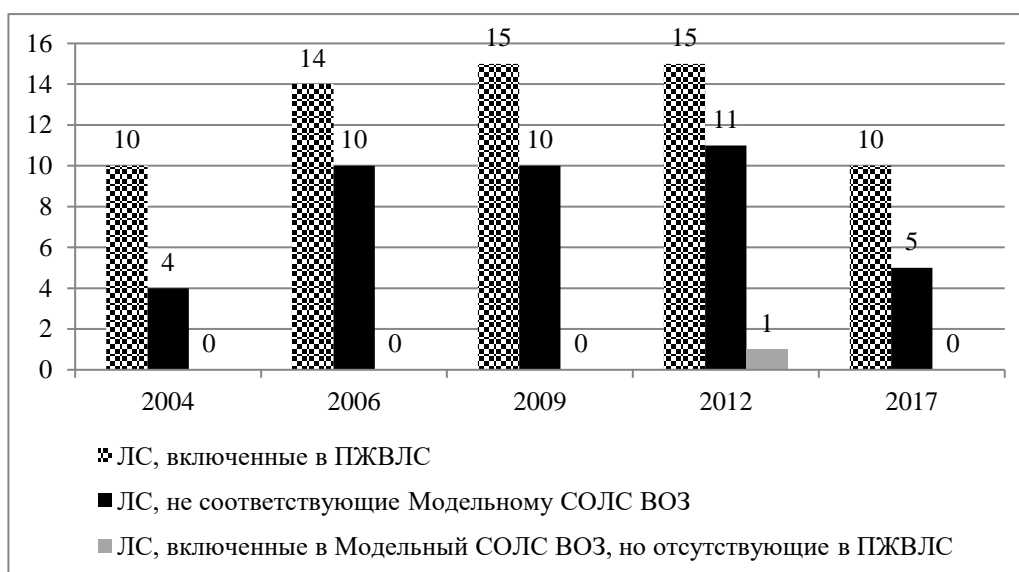


Рис. 3.3.4. Динамика изменений позиций ЛС в ПЖВЛС, применяемых при ХОБЛ и БА, сравнительно с Модельным СОЛС ВОЗ

Из данных рисунка 3.3.4 видно, что доли ЛС, не соответствующие Модельному СОЛС ВОЗ составили: в ПЖВЛС 2004 года - 40%, ПЖВЛС-2006 – 71,4%, ПЖВЛС-2009 – 66,7%, ПЖВЛС-2012 – 73,3%, ПЖВЛС-2018 – 50%. Эти несоответствия связаны с тем, что в каждый очередной ПЖВЛС из одной фармакологической группы были включены несколько ЛС (категории «*таже*» - «*me too*»).

Например, из группы бета-адреномиметиков в Перечень вошли сальбутамол, сальмотерол, фенотерол, формотерол; из группы М-холиноблокаторов – ипратропия бромид, тиотропия бромид, из глюкокортикоидов – беклометазон, будесонид, флутиказон, преднизолон, метилпреднизолон, комбинированные препараты (сальметерол+флутиказон, будесонид+формотерол, а также средства с недоказанной эффективностью – амброксол, бромгексин, карбоцистеин, теофиллин, аминофиллин, порактант альфа, кетотифен. Причиной их присутствия в ПЖВЛС было то, что данные ЛП были включены в Кр и Кп по лечению ХОБЛ и БА.

В 13-й редакции Модельного СОЛС ВОЗ были ЛП – теофиллин, аминофиллин, кромоглициевая кислота с указанием того, что данные лекарства подвергаются сомнениям по значимости, эффективности и безопасности для здоровья населения. Поскольку теофиллин и аминофиллин имеют ограниченную эффективность по сравнению с другими бронходилататорами, их относительная токсичность становится серьезной проблемой. Как отмечается в обзорах, оба продукта имеют очень узкую терапевтическую широту и отчеты о случаях заболевания, серии случаев и исследования токсичности теофиллина были хорошо документированы. В одном исследовании, в котором оценивалась эффективность теофиллина при острой астме, было установлено, что при незначительном эффекте в 10% случаев смертельные исходы были связаны с применением теофиллина [318].

При этом было показано, что использование внутривенного аминофиллина при острой астме не приводило к какой-либо дополнительной бронходилатации по сравнению со стандартным лечением, и частота НЛР была выше при применении аминофиллина. В лечении обострений ХОБЛ, эффективность метилксантинов неясна, тогда как НЛР значительно увеличивались [324, 325].

Однако, несмотря на отсутствие доказательства эффективности метилксантинов они с 2004 по 2018 годы были включены в ПЖВЛС КР, а также Кр и Кп по ХОБЛ и БА.

Далее, в рамках наших исследований, были проанализированы включенные лекарственные формы ЛС на соответствие критериям ВОЗ, представленных в соответствующих редакциях Модельного СОЛС ВОЗ. Полученные результаты этого анализа представлены на рисунке 3.3.5.

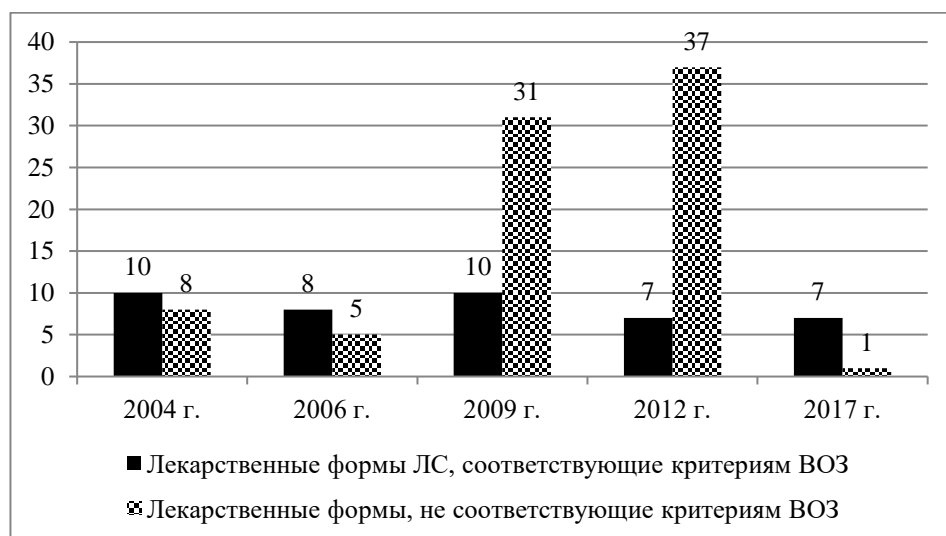


Рис. 3.3.5. Данные по соответствию лекарственных форм критериям ВОЗ для ЛС, применяемых при ХОБЛ и БА (в абс. числах)

Как видно из рисунка 3.3.5, количество лекарственных форм ЛС, не соответствующих критериям ВОЗ в ПЖВЛС, по отдельным годам различны при сравнении с соответствующими Модельными СОЛС.

Удельный вес соответствующих лекарственных форм в ПЖВЛС-2004 составил 56%, в ПЖВЛС-2006 – 61,5%, в ПЖВЛС-2009 – 24,3%, в ПЖВЛС-2012 – 16%, в ПЖВЛС-2018 – 87,5%, при этом лекарственных форм,

несоответствующих критериям ВОЗ в ПЖВЛС-2009 (75,6%) и ПЖВЛС-2012 (84%) было больше, чем в ПЖВЛС-2018 в 31 и 37 раз соответственно (рис. 3.3.6).

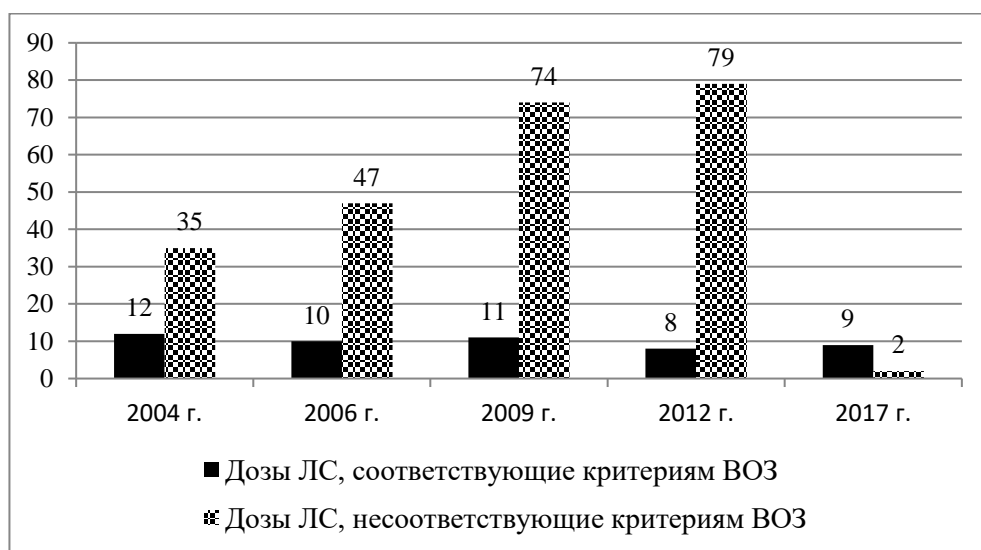


Рис. 3.3.6. Данные по соответствию доз лекарственных средств критериям ВОЗ, применяемых при ХОБЛ и БА (в абс. числах)

На рисунке 3.3.6 показаны наибольшие колебания доз ЛС, несоответствующих критериям ВОЗ, в ПЖВЛС-2004 встречалось в 74,5% случаях, в 2006 г. – 82,5%, в 2009 г. – 87%, в 2012 г. – 90,8%, а в 2018 г. всего в 22% случаях.

В наших исследованиях проводился также анализ использования ЛП при еще одном широко распространенном НИЗ - сахарном диабете.

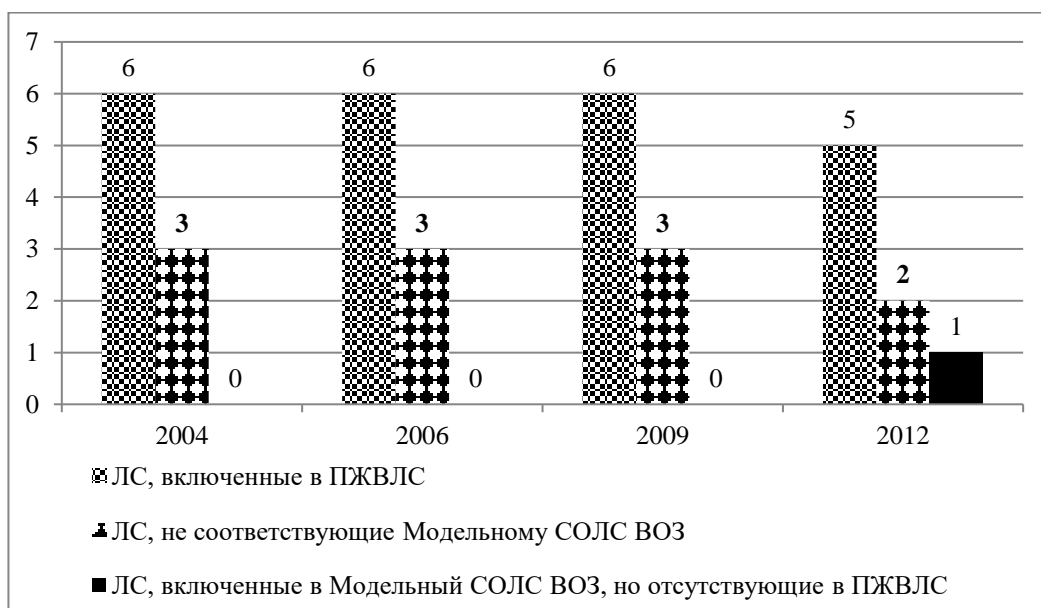


Рис. 3.3.7. Динамика изменений позиций ЛС в ПЖВЛС, применяемых при СД

Из рисунка 3.3.7 видно, что с 2004 по 2009 годы в ПЖВЛС присутствовали 50% ЛС, которые не соответствовали Модельному СОЛС ВОЗ, в ПЖВЛС-2012 эта доля составила 40%.

Например, с 2004 года были включены такие ЛП как пиоглитазон и росиглитазон из группы тиазолидиндионов, применение которых связано с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений и увеличением смертности. Препараты этой группы следует рассматривать в качестве альтернативной 3-й-линии фармакотерапии СД, в том случае, когда неэффективны ЛП из группы бигуанидов - метформин и производные сульфонилмочевины. Наши данные по сравнительному анализу соответствия по ЛС ПЖВЛС и СОЛС ВОЗ при СД представлены в таблице 3.3.3.

Таблица 3.3.3 - Сравнение сахароснижающих средств из ПЖВЛС КР и Модельного списка основных лекарств ВОЗ

Годы	ЛС, включенные в Модельный СОЛС ВОЗ	ЛС, включенные в ПЖВЛС и соответствующие критериям ВОЗ	ЛС, включенные в ПЖВЛС, но несоответствующие критериям ВОЗ
2004 г.	Инсулин Инсулин средней продолжительности действия Глибенкламид Метформин	Инсулин Глибенкламид Метформин	Гликлазид Глимепирид Пиоглитазон
2006 г.	Инсулин Инсулин средней продолжительности действия Глибенкламид Метформин	Инсулин Глибенкламид Метформин	Гликлазид Глимепирид Пиоглитазон
2009 г.	Инсулин Инсулин средней продолжительности действия Глибенкламид Метформин	Инсулин Глибенкламид Метформин	Гликлазид Глимепирид Росиглитазон
2012 г.	Инсулин Инсулин средней продолжительности действия Глибенкламид Метформин Глюкагон	Инсулин Глибенкламид Метформин	Гликлазид Глимепирид
2018 г.	Инсулин	Инсулин	Нет

	Инсулин средней продолжительности действия Глибенкламид Гликлазид Метформин Глюкагон	Глибенкламид Гликлазид Метформин Глюкагон	
--	---	--	--

Как видно из таблицы 3.3.3, также, как и по другим НИЗ, приведенным выше, имеются значительные расхождения между ПЖВЛС и СОЛС ВОЗ в отношении пероральных гипогликемических средств, что расценивается как недостаток в работе по отбору ЛП в перечень нашей страны.

В наши ПЖВЛС до 2012 года были включены инсулины в лекарственных формах: суспензии для инъекций во флаконах по 10 мл, картриджи по 1,5 мл и 3 мл. Данные формы инсулина указывают на то, что под общим наименованием инсулин подразумевались как человеческие инсулины, так и аналоги инсулина, что соответствует включенным лекарственным формам. Это также объясняется тем фактом, что при централизованных закупках МЗ КР закупал оба вида инсулина.

Хотя обзор доказательств сравнения человеческого с аналоговыми инсулинами, который проведен в рамках разработки рекомендаций ВОЗ относительно неинфекционных заболеваний, в частности СД [326] показал, что нет доказательств клинически значимого различия между ними при оценке стандартных суррогатных точек, таких как диабетический контроль (изменение HbA_{1c}), тяжелые гипогликемические эпизоды или ночные гипогликемические эпизоды и риск злокачественности.

Исследования, показывающие преимущества аналогов инсулина перед человеческим инсулином, были спонсированы фармацевтическими компаниями и результаты могли быть смещены, при этом затраты на аналоги инсулинов превышают затраты на человеческие инсулины. В связи с этим Комитет экспертов ВОЗ не рекомендовал включение аналогов инсулина в качестве фармакологического класса в Модельные СОЛС ВОЗ, отмечая небольшую

величину пользы и текущую высокую цену по сравнению с человеческим инсулином [326].

Сравнение лекарственных форм, включенных в ПЖВЛС и Модельных СОЛС ВОЗ для ЛС, применяемых при СД, представлены на рисунке 3.3.8.



Рис. 3.3.8. Данные по соответствию лекарственных форм критериям ВОЗ для ЛС, применяемых при СД (в абс. числах)

Из рисунка 3.3.8 видно, что с 2004 по 2012 годы в ПЖВЛС лекарственные формы, несоответствующие критериям ВОЗ составляли 62,5%, а при пересмотре в 2018 г. таких форм не было.

Результаты анализа соответствия доз сахароснижающих средств из ПЖВЛС на соответствие с Модельным СОЛС ВОЗ представлены на рисунке 3.3.9.

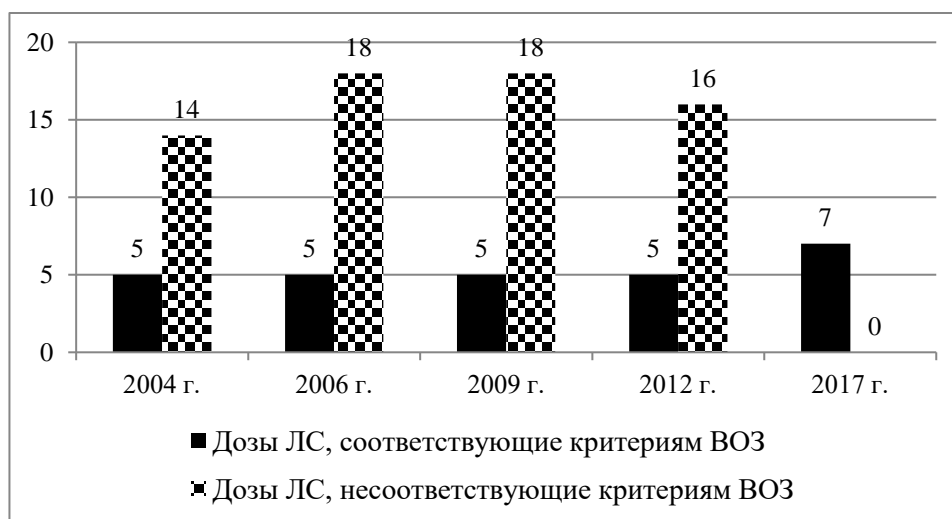


Рис. 3.3.9. Данные по соответствию доз лекарственных средств, применяемых при СД, критериям ВОЗ (в абс. числах)

Из рисунка 3.3.9 видно, что по сравниваемому показателю имеются значительные колебания. Так, результаты анализа по дозам ЛС, включенных в ПЖВЛС, на соответствие дозам из Модельного СОЛС ВОЗ, показывают, что с 2004 по 2012 годы дозы, соответствующие критериям ВОЗ, были стабильными (5 доз ЛС). Большие вариации были среди доз ЛС, несоответствующих критериям ВОЗ: ПЖВЛС-2004 -73,7% случаев, ПЖВЛС-2006 и 2009 – в 78,3%, ПЖВЛС-2012 – в 76,2%. В ПЖВЛС-2018 полностью отсутствуют несоответствующие дозы ЛС, применяемых при СД.

Необходимо отметить, что в ПЖВЛС-2018 был включен глюкагон, т.к. результаты трех исследований подтверждают эффективность и безопасность этого ЛП для лечения гипогликемии. Глюкагон хорошо переносится и может использоваться у взрослых, детей и беременных женщин, у него есть преимущества перед растворами декстрозы в концентрациях 25% и 50%. Этот ЛП может вводиться подкожно, внутримышечно больным, находящимся без сознания, которые не могут глотать пероральный раствор глюкозы. Что касается доступности глюкагона, то основываясь на потребностях общественного здравоохранения, свидетельствах безопасности и эффективности при гипогликемиях, позволивших его включение в Модельный СОЛС ВОЗ и ПЖВЛС, можно считать, что все это приведет к снижению цены на ЛП и решению этой проблемы. Эксперты ВОЗ отмечают, что все большее число пациентов нуждаются в лечении с инсулином и при этом необходимо согласованные усилия по улучшению доступа к такому лечению при ограниченных ресурсах. Поэтому глюкагон рассматривается в качестве необходимого дополнения к этим усилиям.

Результаты сравнительного анализа содержательной части ПЖВЛС нашей страны, по лекарствам при отмеченных НИЗ, за анализируемый период с Модельным СОЛС ВОЗ показывают, что в рассматриваемый промежуток

времени, по неизвестным причинам, были значительные расхождения в отборе ЛС в Перечень, в сравнении с рекомендуемым списком СОЛС ВОЗ, что можно оценить, как недостаток в этой работе. Только в 2018 году содержание ПЖВЛС было гармонизировано с содержанием Модельного СОЛС ВОЗ.

Заключение по 3 главе

Общеизвестно, что в контексте Концепции по РИЛС в 70-е годы 20-го века экспертами ВОЗ разработан Список ОЛС, рекомендованный странам как ориентир при разработке национальных аналогичных документов. Отбор ЛС в этот перечень осуществлялся по самым важным известным критериям – эффективность, безопасность, доступность. Кыргызстан, как и многие страны, при поддержке ВОЗ разработал свою Государственную лекарственную политику и Список основных ЛС, иначе названный Перечнем жизненно-важных ЛС. Первая версия этого документа была принята в 1996 году и до 2018 года было осуществлено 8 его пересмотров. Однако, за этот период ни один из них не подвергался сравнительному аналитическому изучению по вопросу гармонизации с Модельным СОЛС ВОЗ, прежде всего, по части соответствия критериям отбора ЛП и их доказательной базы. Поэтому необходимость проведения ретроспективных исследований, с критической оценкой всех предыдущих версий ПЖВЛС КР, с целью оптимизации структуры и содержания очередного поколения этого важнейшего руководящего документа не только актуальна, но и жизненно важна.

Проведенный нами ретроспективный анализ показал, что отсутствие четких оценочных критериев привело к тому, что в ПЖВЛС КР присутствуют ЛС без доказанной эффективности и безопасности. Из-за малой емкости рынка некоторые простые ЛП, орфанные препараты, а также оригиналы не доступны, поэтому во избежание бесконтрольного доступа этих лекарств контрабандой, необходимо продолжить допуск ограниченного числа незарегистрированных ЛС на рынок, в которых нуждаются отдельные пациенты.

Наше исследование по поиску доказательных данных по группам ЛС, включенным в ПЖВЛС КР, но которые отсутствуют в Модельном СОЛС ВОЗ,

позволяют заключить, что эффективность и безопасность противоспастических средств, средств, улучшающих мозговое кровообращение, ноотропных средств, ЛП с антиферментной активностью, ангиопротекторов, спазмолитических средств, средств, стимулирующих метаболические процессы, ингибиторов костной резорбции на сегодняшний день не доказана. Отсюда следует, что препараты из данных групп были исключены из ПЖВЛС КР обоснованно.

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

Резюмируя результаты наших исследований, представленные в этой главе, констатируем, что при разработке и утверждении правительством нашей страны всех ПЖВЛС предыдущего периода рабочей группой были допущены недоработки по их содержанию. Так, во всех случаях были значительные расхождения с Модельным СОЛС ВОЗ, к примеру, включались категории ЛС как «me-too» (я тоже) и отдавались предпочтение в отдельных случаях лекарствам с недостаточно доказанной эффективностью и безопасностью. Практически не обращалось внимание на фармакоэкономические критерии.

Таким образом, выявленные нашими исследованиями недостатки при разработке предыдущих редакций ПЖВЛС нашей страны, в совокупности не способствовали оптимальному решению проблем по рациональному использованию лекарственных средств. И поэтому, учитывая рекомендации ВОЗ и результаты нашей работы, были внесены предложения по существенной оптимизации дизайна и содержания новой редакции ПЖВЛС нашей страны, что и было реализовано с его утверждением в 2018 году.

ГЛАВА 4

ЭКСПЕРТИЗА УТВЕРЖДЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РУКОВОДСТВ И ПРОТОКОЛОВ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

4.1. Ретроспективная оценка утвержденных Кр на соответствие методологии их разработки и адаптации, анализ их использования в организациях здравоохранения Кыргызской Республики за период 2009-2017 годы.

В нашей стране в рамках реализации Национальной программы «Манас Таалими» была разработана и утверждена «Стратегия развития доказательной медицины в Кыргызской Республике на 2006-2010 гг.» (Приказ МЗ КР № 490 от 4.09.06), основной целью которой является создание устойчивой системы разработки, внедрения и мониторинга Кр/Кп и дальнейшее продвижение принципов ДМ в практическое здравоохранение, образование и науку. В результате были утверждены приказами МЗ КР ряд документов: «Экспертный совет по оценке качества клинических руководств/протоколов», «Инструмент AGREE по оценке методологического содержания клинических руководств» [327], «Методология разработки и адаптации клинических руководств, основанных на доказательной медицине» [156].

Методология разработки Кр основана на международном руководстве SIGN-50 [328], в рамках реализации Стратегии было принято решение адаптировать Кр передовых стран мира к организационным особенностям предоставления медицинской помощи в КР. Согласно принятой методологии процесс разработки Кр должен инициироваться профессиональными медицинскими ассоциациями, Национальными центрами, институтами и

другими организациями и включает следующие этапы, адаптированные из SIGN:

- выбор темы;
- организация рабочей группы;
- поиск существующих Кр и оценка их качества;
- провести дополнительный поиск доказательств (при необходимости);
- критическая оценка качества Кр и обобщение доказательств;
- формулировка рекомендаций и составление текста Кр;
- консультации и внешнее рецензирование;
- апробация Кр в пилоте;
- утверждение Кр в Министерстве здравоохранения;
- публикация и распространение Кр;
- внедрение в практику;
- мониторинг эффективности внедрения (аудит);
- пересмотр и обновление клинических руководств по мере поступления новой достоверной информации.

В дальнейшем эти Кр рассматриваются как основа для разработки Кп с учетом возможностей ОЗ страны. Образно говоря, Кр отвечают на вопрос – *«Что может быть сделано в идеале?»*, а Кп – *«Как должно быть сделано в условиях страны?»*. За период с 2009-2017 гг. МЗ КР были утверждены 76 Кр, 159 Кп по различным заболеваниям (рис. 4.1.1).

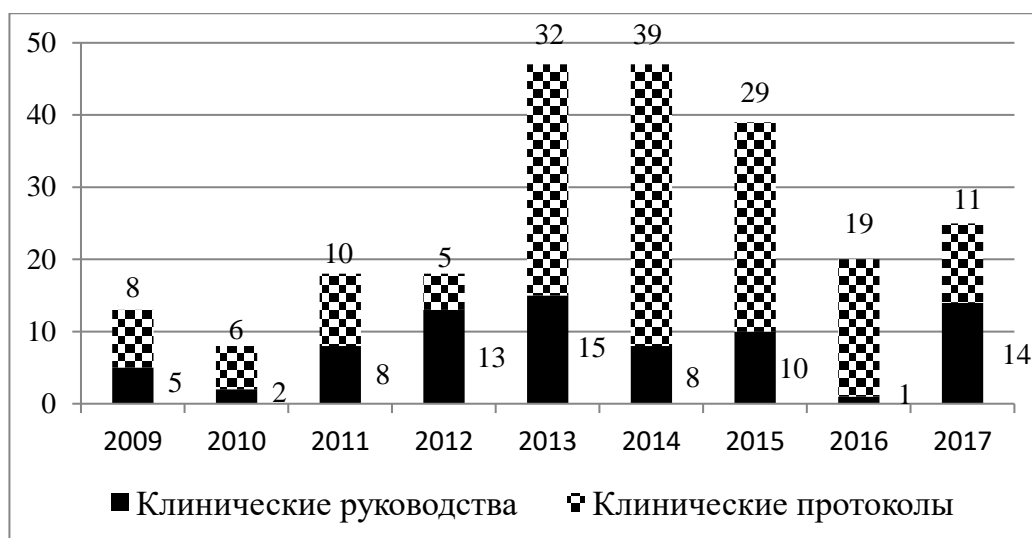


Рис. 4.1.1. Количество утвержденных Кр и Кп по годам

При этом следует отметить, что только в 16% случаях были представлены Кр с соответствующими Кп. Из числа утвержденных Кп только 15,3% основывались на утвержденных Кр. Данные утвержденных 76 Кр по профилям представлены на рис. 4.1.2

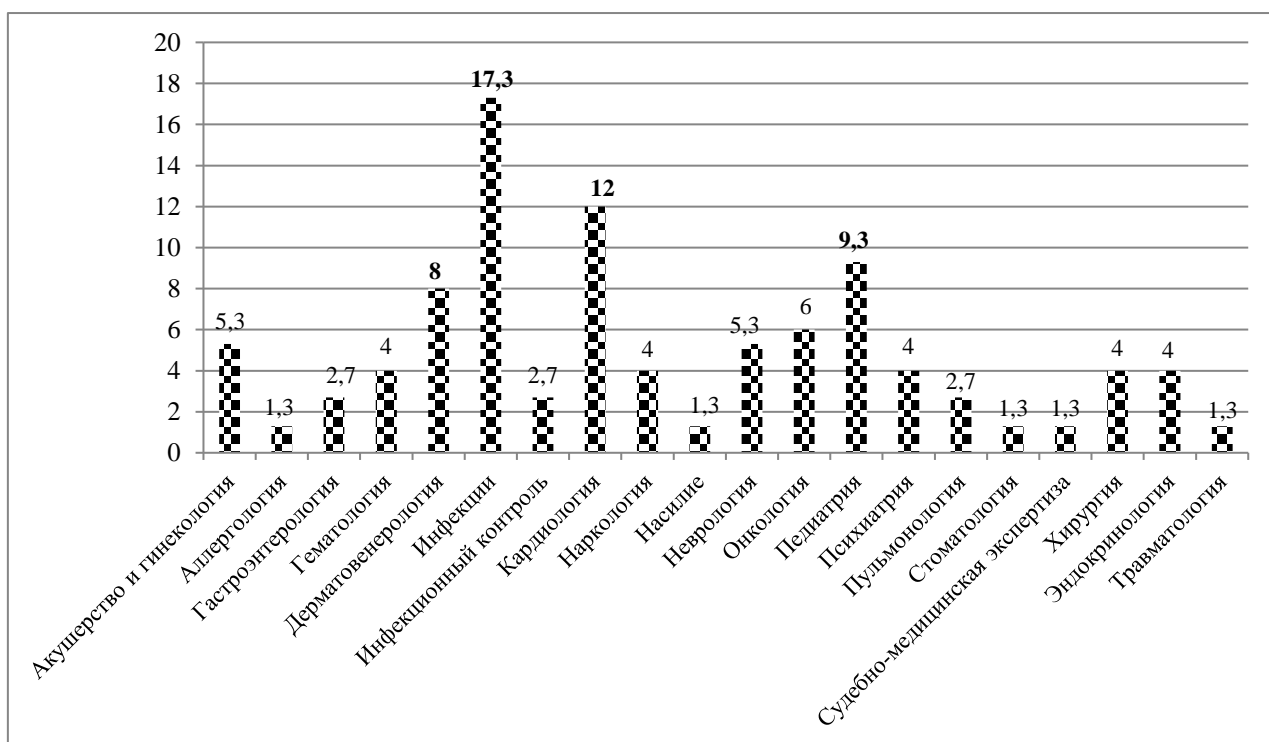


Рис. 4.1.2. Профиль разработанных Кр в % от общего количества разработанных Кр

Из рисунка 4.1.2 видно, что доля Кр превалирует по инфекциям (17,3%), кардиологии (12%), педиатрии (9,3%) и дерматовенерологии (8%) от общего количества разработанных и утвержденных Кр.

Из рис. 4.1.3. следует, что 22% Кп посвящены инфекциям, 20% - акушерству и гинекологии, 12,7% - паразитарным болезням, 10,7% - неонтологии, 6,7% - кардиологии и 6% - пульмонологии.

При разработке Кр и Кп необходимо учитывать структуру заболеваемости и смертности в стране для определения их тематики, а также от активности и заинтересованности профессиональных медицинских ассоциаций, Национальных центров и др. организаций в их разработке.

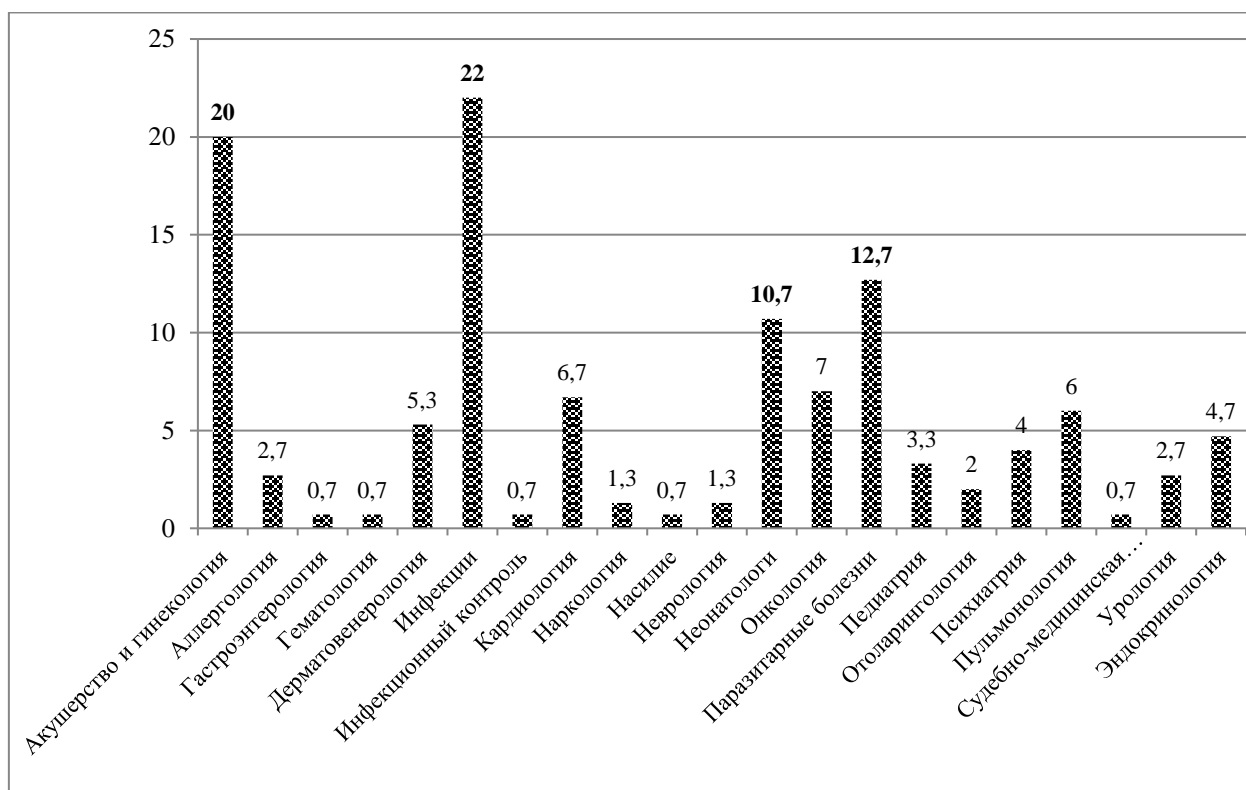


Рис. 4.1.3. Профиль Кп в % от общего количества утвержденных Кп

По плану наших исследований проводился анализ 48 отобранных Кр, доступных на официальном сайте МЗ КР [201], для оценки их соответствия утвержденной методологии разработки и адаптации Кр, основанных на ДМ. Мы анализировали в них параметры, которые отражают принципы разработки Кр.

Для оценки каждого параметра использовались следующие ответы «есть» - 1 балл, «нет» - 0 балл, «частично» - 0 балл, в результате мы представили сумму баллов по каждому параметру в процентном выражении (%).

Для независимой оценки в качества экспертов мы привлекали к ней 12 специалистов, преподавателей медицинского факультета КРСУ, прошедших обучение по принципам ДМ и критической оценке публикаций (табл. 4.1.1).

Таблица 4.1.1 - Параметры оценки на соответствие Кр методологии разработки

№	Параметры оценки	Примечание
1	Сроки разработки	Среднее время затраченное на разработку оригинального Кр по данным SIGN-50 составляет 21-24 мес. и является достаточно затратным. Но у нас в основном применяется метод адаптации международных Кр к местным условиям, которое в среднем составило 6-12 мес.

Продолжение табл. 4.1.1.

№	Параметры оценки	Примечание
2	Сроки обновления	В связи с тем, что медицинская информация обновляется каждые 3-5 лет, пересмотр Кр предусмотреть в такие же сроки.
3	Этапы оказания медицинской помощи	В Кр должен быть четко описан уровень оказания медицинской помощи.
4	Целевая группа пользователей руководства	Отражают всех участников в процессах диагностики, лечения, профилактики и реабилитации (специалисты, пациенты).
5	Состав мультидисциплинарной группы (МДРГ)	МДРГ должна быть представлена всеми специалистами в зависимости от уровня оказания МП по теме руководства, которые принимают решение и участие в вопросах диагностики, лечения, профилактики и реабилитации, а также представители сообщества пациентов. Кроме этого, необходимо включение клинических фармакологов, специалистов по лабораторной и функциональной диагностике, узких специалистов.
6	Внутренние и внешние рецензенты	Рецензенты оценивают клиническое содержание Кр и несут ответственность за представленные данные.
7	Декларация конфликта интересов	Наличие или отсутствие конфликта интересов у членов МДРГ должно быть документировано.
8	Процессы апробации	Указывается организация, где Кр было апробировано. Подготовленный проект Кр должен быть апробирован в любой пилотной организации в зависимости от уровня оказания медицинской помощи для получения комментариев и замечаний.
9	Использование	Данные уровни доказательности по SIGN утверждены в

	утвержденных уровней доказательности рекомендаций (по SIGN – A, B, C, D)	методологии. В случае если используются другие шкалы, они должны быть переведены и адаптированы в соответствии утвержденным уровням SIGN
10	Стратегия поиска информации	Стратегия поиска должна быть подробно описана с указанием ключевых слов, источников информации, временного промежутка поиска, указаны использованные электронные базы данных.
11	Критерии включения/исключения найденной информации	Должны быть указаны критерии включения и исключения найденной информации, причины, по которым доказательства включались и исключались.
12	Оценка найденных Кр по таблице (качество, новизна, применимость, варианты действий)	Должны быть указаны в таблице и предложены варианты действий. Качество найденных Кр оценивалось по инструменту AGREE. Новизна – за последние 5 лет. Применимость – применимы к местным условиям.
13	Выделенные Кр по вмешательствам	Кр должны содержать ссылку на уровень доказательности и на данные научных исследований. Они должны четко выделяться в тексте Кр.
14	Внедрение Кр	Описан план внедрения Кр

Продолжение табл. 4.1.1.

№	Параметры оценки	Примечание
15	Мониторинг внедрения Кр	Для оценки внедрения разработаны стандарты и индикаторы мониторинга.
16	Наличие соответствующих Кп к Кр	Кр подкреплены Кп для разных уровней
17	Наличие ремайндеров для пациентов	Отражают информацию по информированию для пациентов
18	Наличие ремайндеров для специалистов	Отражают информацию по отдельным вопросам для специалистов

Данных экспертов мы разделили на 3 группы по 4 человека, при этом каждая группа получила по 12 Кр для оценки параметров их разработки. Полученные данные в каждой группе по каждому из 18 параметров мы суммировали и затем делили на количество экспертов, затем полученный результат умножали на 100 и делили на общее количество отобранных Кр (48 Кр), в итоге результаты были представлены в процентном соотношении.

Следует отметить, что на сайте отдельные Кр повторялись по разным профилям и с учетом выборки мы отобрали для оценки следующие 48 Кр, представленные в табл.4.1.2.

Таблица 4.1.2 - Кр, отобранные для оценки параметров по их разработке

№	Название клинического руководства	Отметка об утверждении
Акушерства и гинекология		
1	Оказание психологической помощи лицам, пострадавшим от гендерного насилия.	Не указана дата утверждения
2	Ведение беременности, родов и послеродового периода у женщин, употребляющих психоактивные вещества.	Не указана дата утверждения
Аллергология		
3	Бронхиальная астма у детей.	Приказ МЗ КР № 189 от 18.04.2013.
Гастроэнтерология		
4	Диагностика и лечение неосложненной язвенной болезни в активной фазе	Приказ МЗ КР № 83 от 16.02.2010
5	Кровотечения из верхнего отдела ЖКТ.	Приказ МЗ КР № 615 от 07.12.2011
Гематология		
6	Диагностика и лечение гемофилии на первичном уровне здравоохранения.	Приказ МЗ КР № 750 от 30.12.2013
7	Применение донорской крови и ее компонентов для всех уровней здравоохранения.	Приказ МЗ КР № .50 от 05.02.2015
8	Скрининг, профилактика и лечение ЖДА у детей, женщин детородного возраста, беременных женщин и лиц старше 50-ти лет для первичного звена здравоохранения Кыргызской Республики.	Приказ МЗ КР № 392 от 08.07.2015

Продолжение табл. 4.1.2.

№	Название клинического руководства	Отметка об утверждении
Дерматовенерология		
9	Лабораторная диагностика сифилиса, гонореи, хламидийной инфекции для всех уровней здравоохранения Кыргызской Республики.	Приказ МЗ КР № 143 от 07.04.2011
10	Лечение и диагностика сифилиса, гонореи и хламидиоза на всех уровнях здравоохранения Кыргызской Республики.	Приказ МЗ КР № 680 от 17.12.2012
Инфекции		
11	Кр по организации борьбы с туберкулезом на уровне ПМСП.	Приказ МЗ КР №.675 от 13.12.2012
12	Менеджмент лекарственно-устойчивого туберкулеза.	Приказ МЗ КР №.675 от 13.12.2012
13	Ведение туберкулеза у детей.	Приказ МЗ КР №.675 от 13.12.2012
14	Инфекционный контроль туберкулеза в организациях здравоохранения Кыргызской Республике.	Приказ МЗ КР №.675 от 13.12.2012
15	Предоставление паллиативной помощи больным туберкулезом.	Приказ МЗ КР №.482 от 22.08.2014
16	Диагностика, лечение и профилактика вирусного гепатита С на всех уровнях оказания медицинской помощи.	Приказ МЗ КР №.479 от 25.08.2014
17	Диагностика, лечение и профилактика вирусного гепатита В на всех уровнях оказания медицинской помощи.	Приказ МЗ КР №.479 от 25.08.2014

18	Диагностика, лечение и профилактика энтеральных вирусных гепатитов А и Е на всех уровнях оказания медицинской помощи.	Приказ МЗ КР №.479 от 25.08.2014
19	Сепсис у детей.	Дата утверждения не указана
Инфекционный контроль		
20	Периоперационная антибиотикопрофилактика для организаций здравоохранения хирургического профиля.	Приказ МЗ КР №.54 от 29.01.2014
Кардиология		
21	Диагностика и лечение гипертонической болезни у взрослых.	Приказ МЗ КР №.839 от 25.12.2009
22	Диагностика и лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST/	Приказ МЗ КР №.38 от 01.03.2011
23	Диагностика и лечение стабильной стенокардии.	Приказ МЗ КР №.97 от 11.03.2011
24	Хроническая сердечная недостаточность.	Приказ МЗ КР № 750 от 30.12.2013
25	Острая сердечная недостаточность.	Приказ МЗ КР №.750 от 30.12.2013
26	Диагностика и лечение мерцательной аритмии на всех уровнях здравоохранения Кыргызской Республики.	Приказ МЗ КР №.392 от 08.07.2015

№	Название клинического руководства	Отметка об утверждении
27	Диагностика и лечение психических и поведенческих расстройств, вызванных употреблением опиоидов.	Приказ МЗ КР №.703 от 25.12.2012
Неврология		
28	Диагностика лечение головной боли у взрослых на первичном и вторичном уровнях здравоохранения.	Приказ МЗ КР №.317 от 21.06.2011
29	Ведение больных с ОНМК на догоспитальном этапе.	Приказ МЗ КР № 927 от 23.12.2016
30	Ведение больных с ОНМК на госпитальном этапе.	Приказ МЗ КР № 927 от 23.12.2016
Онкология		
31	Клиническое обследование молочной железы для ранней диагностики РМЖ.	Приказ МЗ КР №.438 от 06.09.2010
32	Паллиативная помощь на всех уровнях здравоохранения и на дому.	Приказ МЗ КР №.3 от 10.01.2013
33	Колоректальный рак.	Приказ МЗ КР №.750 от 30.12.2013
34	Ведение больных раком шейки матки на третичном уровне.	Приказ МЗ КР №.29 от 22.01.2015
Педиатрия		
35	Анатомо-физиологические особенности и оценка состояния детей.	Дата утверждения не указана
36	Сердечно-легочная реанимация у детей.	Дата утверждения не указана
37	Диагностика и лечение ОЛЛ у детей.	Дата утверждения не указана
38	Неходжинские лимфомы у детей.	Дата утверждения не указана
39	Нефробластома у детей.	Дата утверждения не указана
40	Диагностика и лечение ретинобластомы у детей.	Дата утверждения не указана
41	Нейробластома у детей.	Дата утверждения не указана
42	Диагностика и лечение болезни Ходжкина у детей.	Дата утверждения не указана
Психиатрия		
43	Депрессивные расстройства.	Приказ МЗ КР №.750 от 30.12.2013
Пульмонология		
44	Внебольничная пневмония.	Приказ МЗ КР №.189 от 18.04.2013
45	Диагностика и лечение легочной гипертензии.	Приказ МЗ КР №.392 от 08.07.2015
Стоматология		
46	Диагностика и лечение воспалительных заболеваний пародонта.	Приказ МЗ КР №.327 от 11.06.2012
Эндокринология		
47	Диагностика и лечение сахарного диабета 2 типа на первичном уровне здравоохранения.	Приказ МЗ КР №.325 от 08.06.2009
48	Диагностика и лечение сахарного диабета 2 типа для всех уровней здравоохранения.	Приказ МЗ КР №.691 от 09.09.2016

Результаты анализа параметров оценки на соответствие методологии разработки 48 Кр представлены в таблице 4.1.3.

Таблица 4.1.3 - Процент разработанных Кр, соответствующих параметрам оценки по методологии разработки Кр

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

Из таблицы 4.1.3. следует, что наиболее часто выполнялись только параметры, касающиеся уровня оказания медицинской помощи (100%), сроков разработки и обновления Кр (89,1% и 95,6%), рецензирования (91,5%).

Хуже всего были представлены параметры, которые четко не отражали целевую группу пользователей Кр - 91,3% случаев, в 87% случаев не проводилась оценка найденных Кр по критериям качества, новизны и приемлемости, в 82,6% - не описывались процессы внедрения. Только в 28,2% Кр четко указаны ОЗ, где проводились апробации Кр для оценки соответствия Кр к практическим условиям врачей, степени удовлетворенности специалистов

данным руководством, ясности и четкости изложения Кр, наличия ресурсов для их практического использования. При этом следует также подчеркнуть, что только 26% Кр подкреплены соответствующими Кр. Также для мониторинга внедрения утвержденных Кр в ОЗ необходимо разработать инструменты для аудита - стандарты и индикаторы, которые, как оказалось в нашем случае, имеются только в 30,4% Кр.

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

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

Также мы проанализировали каждое из 48 Кр на соответствие методологии по вышеперечисленным параметрам, результаты анализа представлены на рисунках 4.1.4. и 4.1.5.

Из рисунка 4.1.4 видно, что среди утвержденных Кр отсутствуют те, при разработке которых на 100% придерживались методологии разработки и адаптации Кр, основанных на ДМ.



Рис. 4.1.4. Соответствие утвержденных Кр параметрам методологии их разработки (%) – 1 часть

При этом среди утвержденных Кр в наибольшей степени соответствовали методологии разработки следующие Кр: на 88,9% Кр по диагностике, лечению и профилактике ВГС, ВГВ, ВГА и ВГЕ, на 77,8% - Кр по ЯБЖ, на 72,2% - Кр по кровотечениям из верхнего отделов ЖКТ. В наименьшей степени методологию соблюдали разработчики Кр по оказанию психологической помощи лицам, пострадавшим от гендерного насилия (16,7%) и паллиативной помощи при туберкулезе (22,2%).

По данным рисунка 4.1.5. следует, что в данной части Кр, касающихся заболеваний по детской онкологии, методологии разработки следовали только в 27,8% случаях, а также среди Кр по кардиологии – в 55,6%.

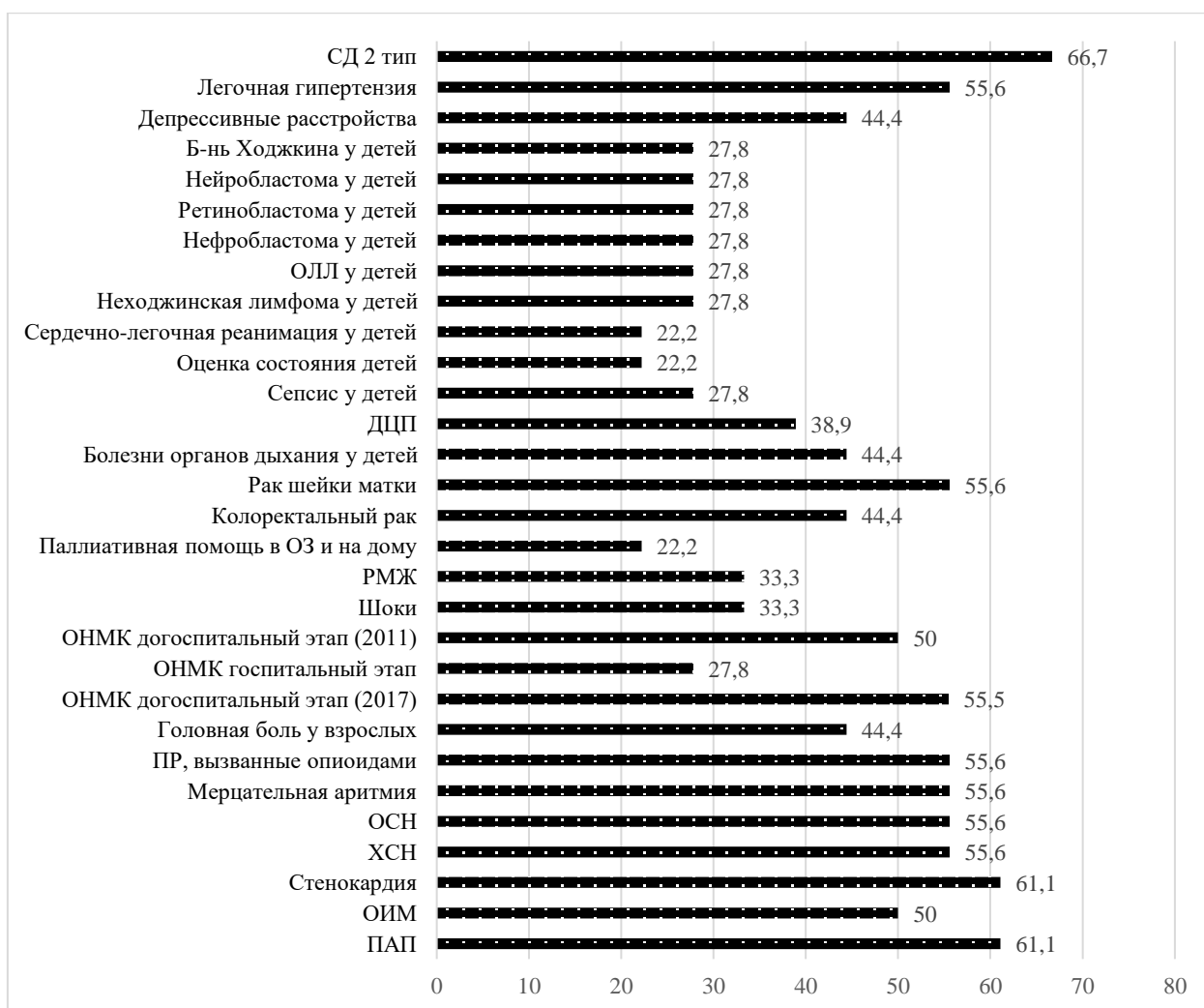


Рис. 4.1.5. Соответствие утвержденных Кр параметрам методологии их разработки (%) – 2 часть

С учетом важности реализации государственных программ по улучшению качества оказания медицинской помощи населению и в их контексте, учитывая необходимости принятия действенных мер, в том числе внедрение Кр и Кп, нами изучались детерминанты их использования в системе практической медицины.

При этом проводилось исследование по изучению детерминант использования Кр среди руководителей ОЗ, врачей и пациентов. У всех участников было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Нами были разработаны анкеты, которые включали вопросы по методологии разработки и адаптации Кр, их применимость, ясность изложения, удобство применения.

В качестве объектов анализа и оценки внедрения утвержденных Кр и Кп в практическое здравоохранение служили следующие документы, собранные нами: обучение по разработке Кр, их применению, наличие Кр и Кп у каждого врача, информированность пациентов о Кр и Кп, мониторинг их использования. Было проведено интервьюирование 20 руководителей ОЗ, анкетирование 243 врачей и 51 пациентов.

Установлено, что 65% респондентов были из первичного уровня ОЗ, а 34% представляли стационарный уровень ОЗ.

В интервьюировании участвовали разные специалисты.

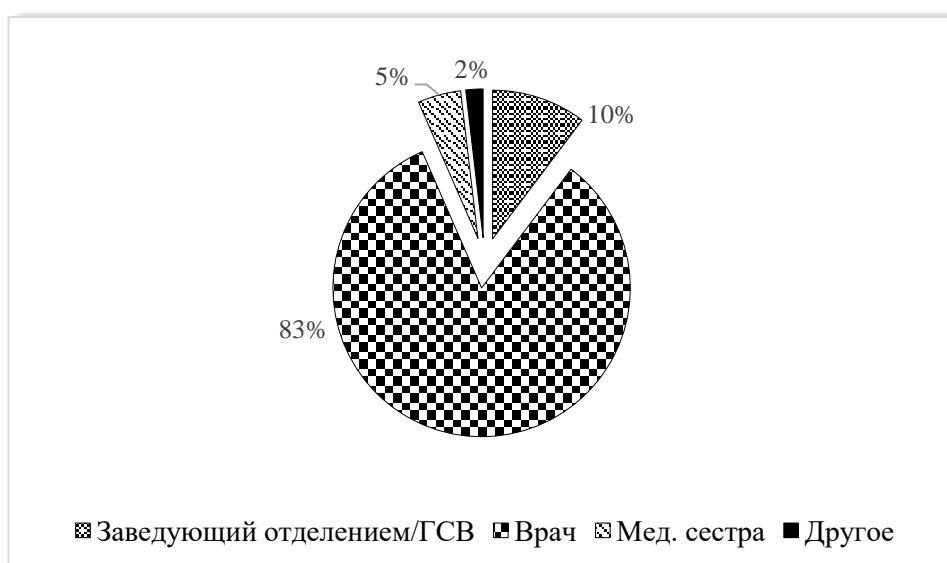


Рис. 4.1.7. Состав респондентов

По данным рисунка 4.1.7 видно, что в 83% респондентов составляли врачи, в 10% - зав. отделением/ГСВ, в 5% - медсестры, в 2% - ординаторы и интерны.

Результаты показали, что только 10% руководителей ОЗ приняли участие в обучении по Кр и Кп, только 5% руководителей подтверждают наличие у каждого врача Кр и Кп, все руководители (100%) отмечают, что проводят внутренний аудит по использованию Кр и Кп, 95% руководителей считают, что в Кр и Кп не всегда учитывают местные особенности систем здравоохранения (ЛС, медоборудование и др.). Все респонденты – руководители ОЗ (100%) уверены, что в их учреждении все врачи следуют Кр и Кп, т.к. боятся

штрафных санкций от МЗ, ФОМС за нарушения указаний. Также все руководители (100%) отмечают, что не по всем нозологиям есть Кр и Кп, а еще они не участвовали в апробировании Кр и Кп. На вопрос об их полезности только 25% из них указали на улучшение клинических исходов.

На вопрос - «Как улучшить медицинскую практику по применению Кр и Кп?», все (100%) руководители ответили, что необходимо своевременно обучать врачей, что - «обучение должно проводиться разработчиками данных документов».

Наряду с вышеизложенным исследованием нами путем анкетного опроса 243 практикующих врачей, проводилось изучение по детерминантам использования Кр и Кп для выяснения ситуации по следующим вопросам: доступность Кр и Кп; причины недоступности Кр и Кп; удобства применения Кр и Кп; удобная форма Кр и Кп (по их мнению); практика использования Кр и Кп; причины невыполнения объема лечебно-диагностических услуг в соответствии с Кр и Кп. На рисунке 4.1.6 представлены результаты опроса по вопросу доступности Кр и Кп.

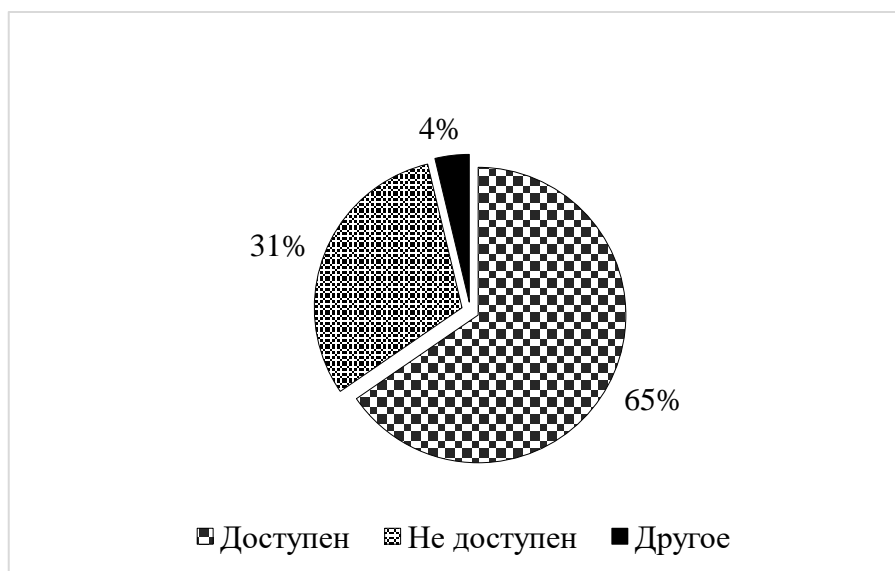


Рис. 4.1.6. Доступность Кр (%)

Как видно из рисунка 4.1.6, больше половины врачей (65%) указывают на доступность Кр и Кп, однако немалая (31-35%) их доля не имела к ним доступа. Это свидетельствует о том, что во внедрении в лечебную практику этих важных

документов имеются проблемы, которые могут негативно отразиться в целом на работе по охране здоровья населения.

По вопросу доступности Кр и Кп в наших исследованиях получены разноречивые толкования врачей, которые представлены на рисунке 4.1.7.



Рис. 4.1.7. Причины несоблюдения Кр среди врачей (%)

На наш взгляд, по ответам респондентов в данном случае речь не идет о физической доступности Кр и Кп, полученные ответы косвенно свидетельствуют о неприятии Кр и Кп определенной частью врачей, по-видимому, связанным с недостатками у них навыков их применения. Как видно из ответов, половина опрошенных врачей ссылается на то, что при лечении не всех больных они эффективно могут использоваться, ответы остальных респондентов в одинаковой мере (по 10%) распределились на разные причины субъективного характера. Поэтому представленные данные свидетельствуют не о физической недоступности Кр и Кп, а о немотивированности врачей к их использованию. Возможно, имели место и другие причины, например, их удобства в применении в условиях производственной деятельности.

Ответы по вопросу формы доступа и удобства в применении Кр и Кп приводятся на рисунках 4.1.8 и 4.1.9.

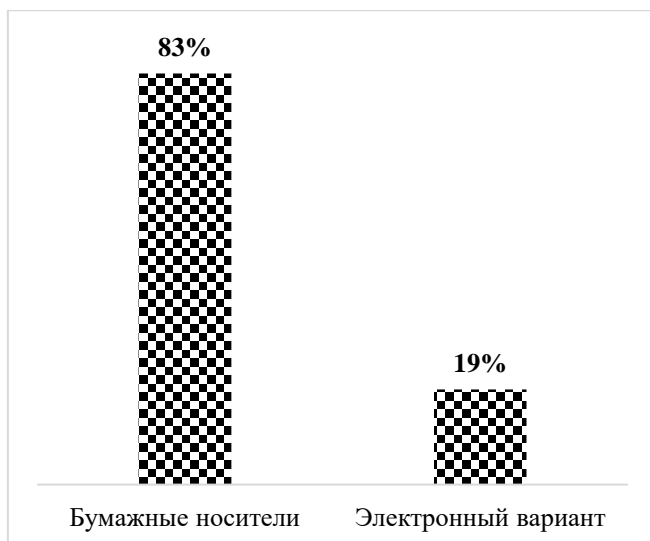


Рис. 4.1.8. Форма доступа Кр и Кп

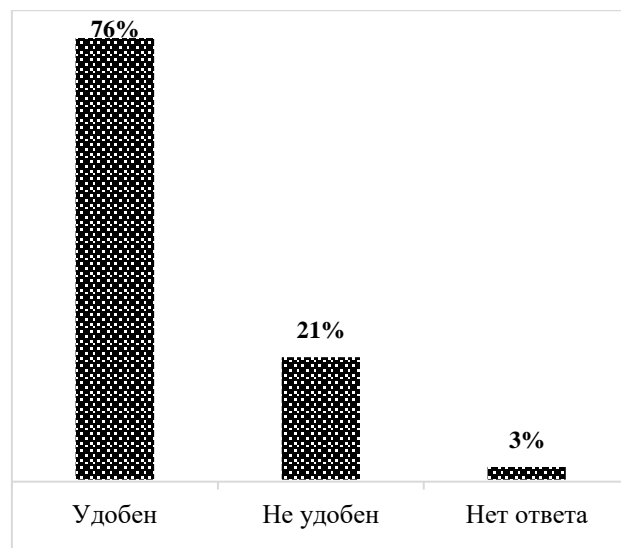


Рис. 4.1.9. Удобство применения Кр для врачей (%)

Из представленных данных видно, что большинство (76%) врачей считают, что имеющиеся Кр и Кп удобны в применении, а одна пятая часть отмечают их как не удобные. Поэтому нами у респондентов выяснялось их видение удобной для них формы Кр и Кп, результаты которых представлены на рисунке 4.1.10.

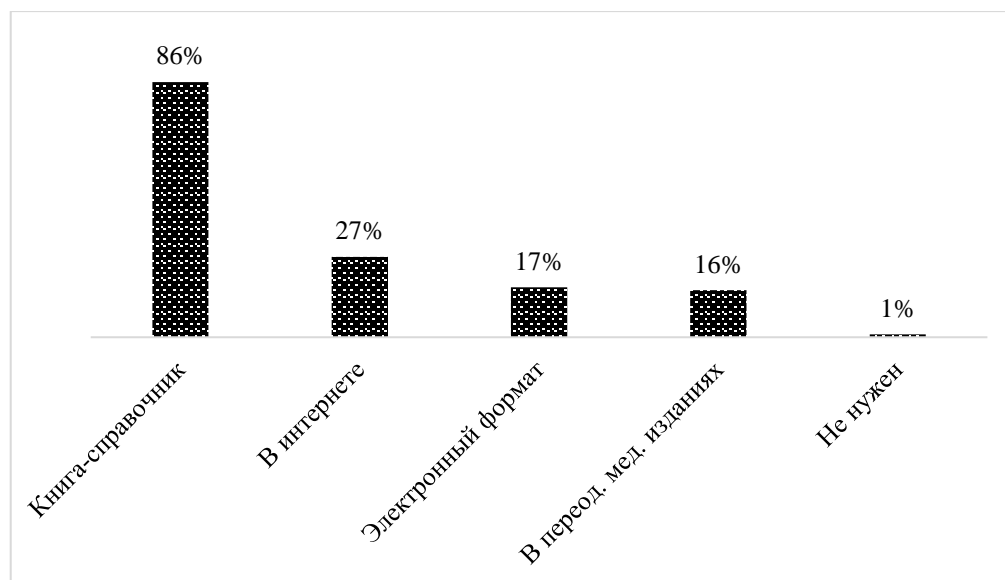


Рис. 4.1.10. Вопрос «Какой формат Кр удобен в применении?» (%)

Как видно из рисунка 4.1.10, абсолютное большинство врачей (86%) представляют удобную форму Кр и Кп в форме книг-справочников, в тоже

время имеются и другие мнения. Одним словом, врачам необходим для использования в своей повседневной практике наиболее удобный вариант издания Кр и Кп. В наших исследованиях нами были изучены и ряд других вопросов, касающихся практики использования врачами Кр и Кп. Полученные данные приводятся на рисунке 4.1.11.

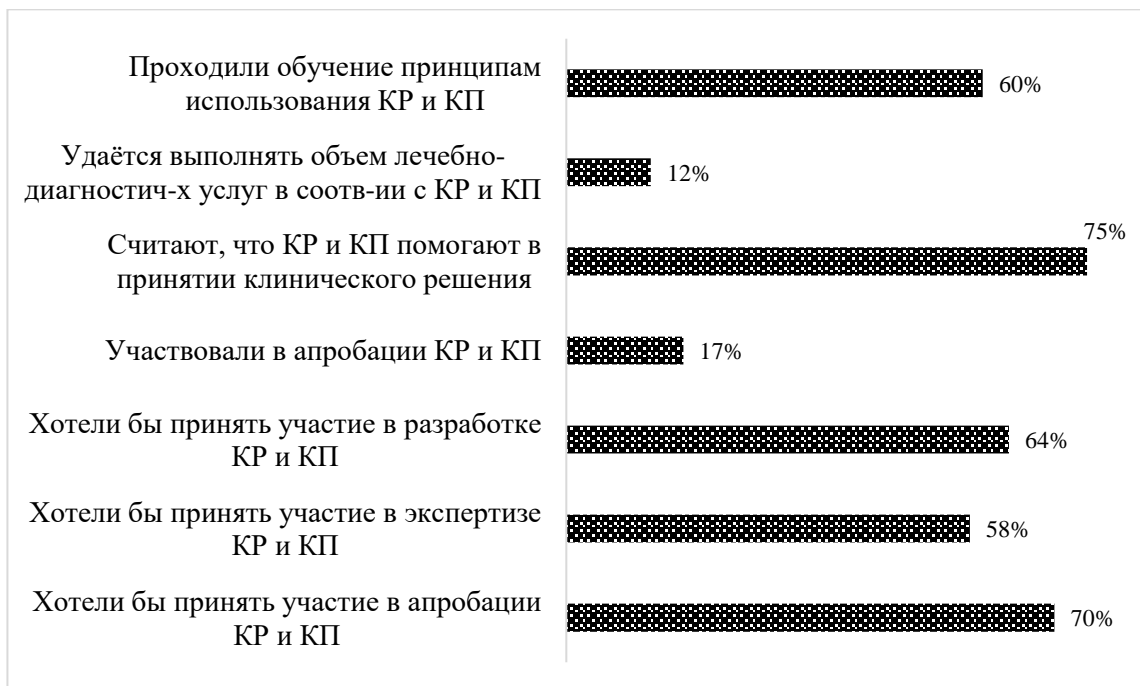


Рис. 4.1.11. Оценка практики использования Кр врачами (%)

Как видно из рисунка 4.1.11, более половины (60%) опрошенных проходили обучение по принципам использования и 75% отмечают полезность Кр и Кп при принятии клинических решений. При этом только 17% из числа респондентов участвовали в апробации Кр и Кп, в то же время только 12% врачей сообщают о выполнении необходимых услуг согласно этим документам. Обращает внимание желание врачей участвовать в разработке, экспертизе и апробации Кр и Кп. Так, 64% респондентов хотели бы принять участие в их разработке, 58% - в их экспертизе и 70% - в их апробации. Но при этом на вопрос «Участвовали ли Вы в апробации Кр или Кп в вашей организации?» нами получены противоречивые ответы (рис. 4.1.12).

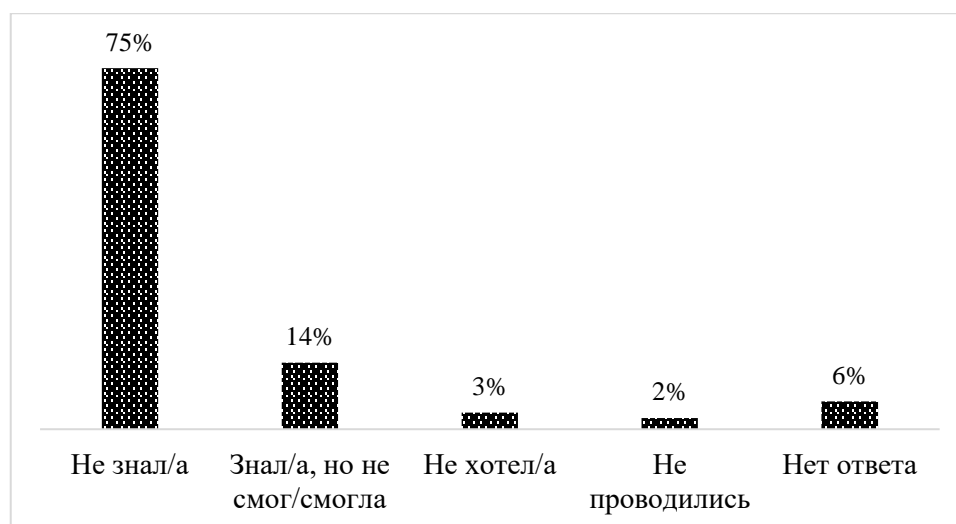


Рис. 4.1.12. Причины неучастия специалистов в апробации Кр и Кп

Из рисунка 4.1.11 следует, что специалисты хотели бы участвовать в апробации Кр и Кп, но при этом не знали, что она проводилась у них в ОЗ (75%), а 14% - знали, но не смогли участвовать из-за занятости.

Результаты анкетирования врачей по вопросам их предпочтений в способах лечения пациентов представлены на рисунке 4.1.13.

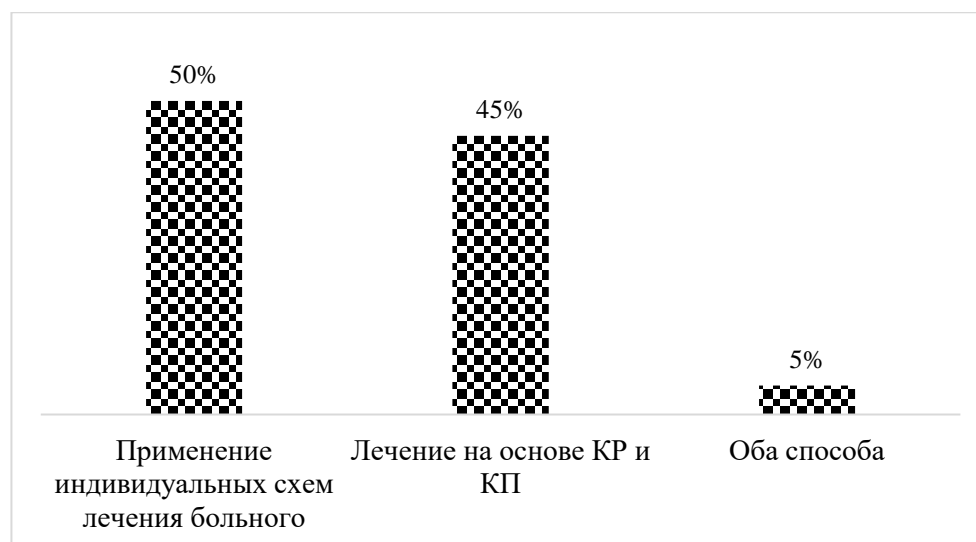


Рис. 4.1.13. Предпочтения врачей в способе лечения пациентов

Данные рисунка 4.1.13. показывают, что половина опрошенных врачей (50%) применяют при лечении индивидуальные схемы лечения больного, и только 45% лечат на основе Кр и Кп, а 5% - используют оба метода. При этом в комментариях врачи отметили, что амбулаторные карточки и истории болезни

оформляют согласно Кр и Кп, «боясь штрафных санкций со стороны ФОМС». Кроме того, они также указывали, что в Кр и Кп не учитывают индивидуальные особенности и предпочтения пациентов, т.к. у них тоже есть свои требования к лечению.

Из вышеприведенных данных наших исследований следует необходимость в повышении приверженности врачей к использованию Кр и Кп, что требует проведения дополнительных мероприятий при их внедрении в повседневную практику. Как отмечалось, очень небольшое число врачей (12%) признались, что им удастся выполнить весь объем лечебно-диагностических услуг в соответствии с Кр и Кп. Поэтому нами были выяснены причины невыполнения прописанных шагов по указанным документам, результаты которых представлены на рисунке 4.1.14.

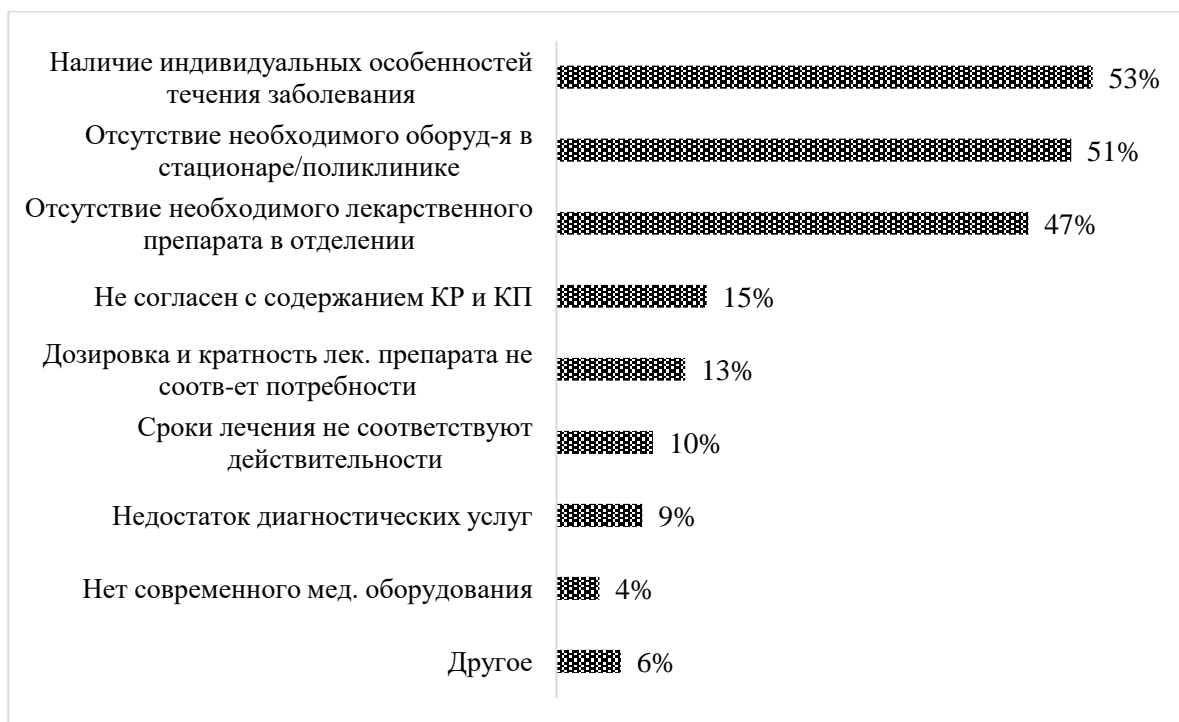


Рис. 4.1.14. Причины невыполнения объема лечебно-диагностических услуг в соответствии с Кр и Кп.

Как видно из представленных данных, как нам кажется, аргументы врачей, участвовавших в наших исследованиях недостаточно убедительны и большей частью объясняются стереотипом мышления, хотя в отношении

отсутствия необходимых ЛП, современного оборудования и т.д. с ними трудно не согласится.

Для улучшения качества оказываемой медицинской помощи необходимо внедрение в практику новых медицинских технологий, одним из инструментов которого являются внедрение Кр и Кп, которое предполагает обучение специалистов по применению данных Кр и Кп, а также мониторинг и аудит проведенных изменений согласно им. Для анализа данного вопроса нами также был изучен вопрос о необходимости внедрения Кр и Кп в практическое здравоохранение (рис. 4.1.15)

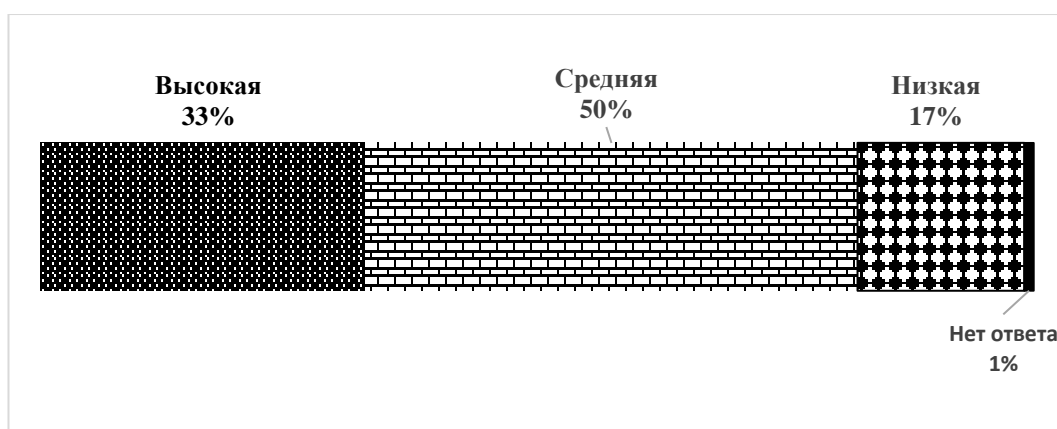


Рис. 4.1.15. Оценка необходимости внедрения Кр и Кп

При сравнении ответов врачей выявлена умеренная обратная (отрицательная) корреляционная связь между следованием рекомендациям из Кр и Кп и стажем работы, т.е. чем больше стаж работы врачей, тем меньше они руководствуются Кр и Кп ($r > -0,63$; т.е. связь между переменными является статистически значимой, $p < 0,05$).

Как известно, для оптимизации ресурсов здравоохранения актуальной проблемой остается повышение качества и безопасности фармакотерапии.

Для изучения вопроса осведомленности пациентов о проводимых реформах в области Кр и Кп нами проведено анонимное анкетирование пациентов с их согласия. Возрастной состав респондентов-пациентов представлен на рисунке 4.1.16.

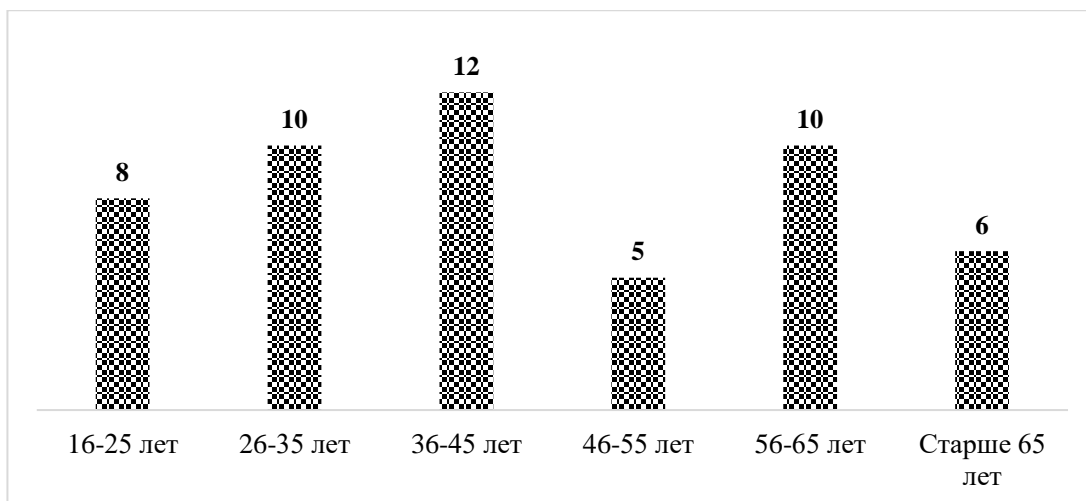


Рис. 4.1.16. Возраст пациентов (абс. величины)

Из рисунка 4.1.16 следует, что если возраст пациентов рассмотреть согласно возрастной категории по ВОЗ, то пациентов молодого возраста было 30 человек, среднего возраста – 21. Распределение по полу показало, что женщин было 63%, а мужчин 37%. Причиной обращения за МП 57% указали обострение заболевания, 12% - для госпитализации, 10% - для получения справки/больничного листа, 16% - разные (сопровождать родственников), 4% - не ответили. При этом у респондентов выясняли их удовлетворенность оказанной помощью и компетентностью врача (рис.4.1.17).

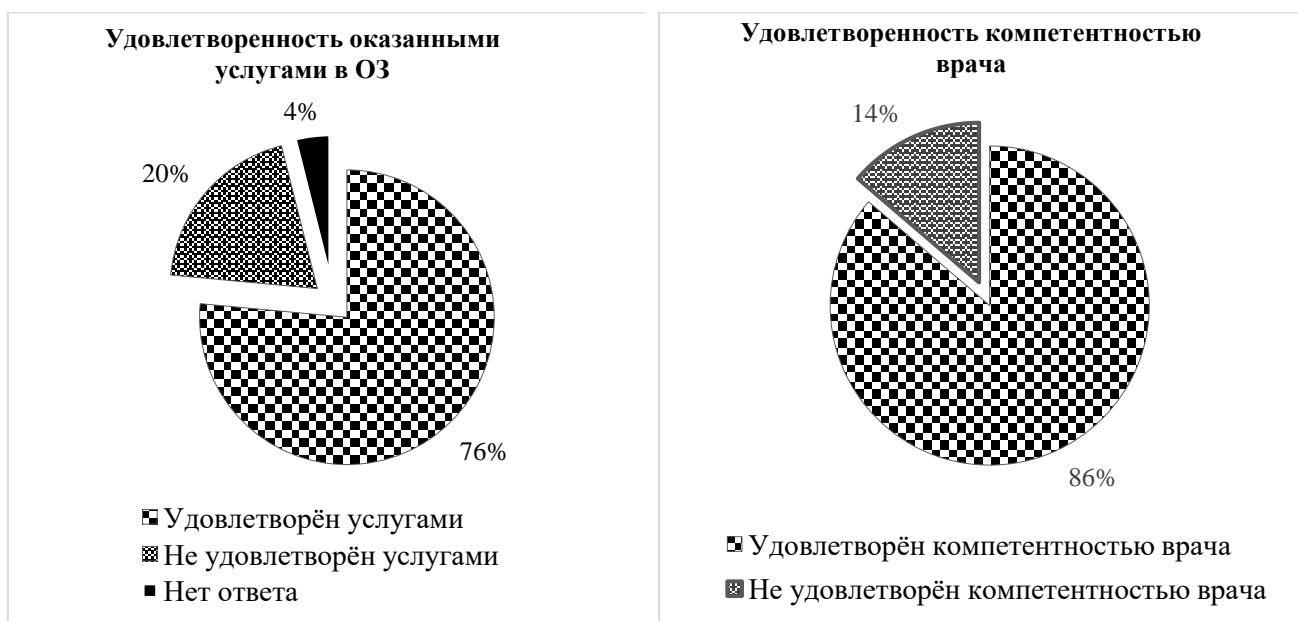


Рис. 4.1.17. Удовлетворенность пациентов оказанными услугами и компетентностью врача

Данные на рисунке 4.1.17 указывают на то, что пациенты в 76% случаях удовлетворены оказанными услугами в ОЗ и в 86% - довольны компетентностью врача.

Опрос пациентов выявил, что 86% участников наших исследований никогда не слышали о существовании Кр и Кп, при этом 41% респондентов отмечают улучшения в оказании медицинской помощи, а по вопросу лабораторных исследований 20% отметили - «сдаем анализы в частные лаборатории». По вопросу лекарственной терапии все пациенты-респонденты (87%) отметили – «ЛС покупаем на собственные деньги».

Результаты изучения вопроса об изменении качества оказываемых услуг среди пациентов представлены на рисунке 4.1.18.

При этом пациентами были отмечены как положительные, так и отрицательные изменения в качестве МП.

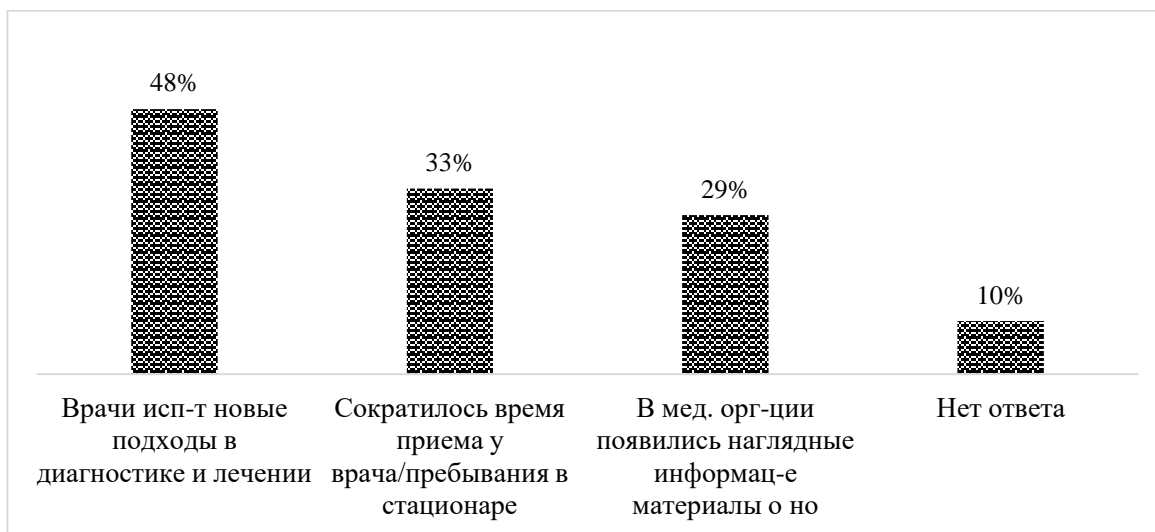


Рис. 4.1.18. Оценка качества оказываемой помощи в ОЗ пациентами

Так, в 48% случаях респонденты отмечают улучшения качества МП, объясняя это тем, что врачи используют новые подходы в диагностике и лечении, в 29% - имеются наглядные информационные материалы о новых методах, а 33% - указывают на сокращение времени приема или количества дней в стационаре, что «не дает им в полной мере получить нужное лечение или обследование». Насколько устраивают пациентов такие изменения, представлено на рисунке 4.1.19.

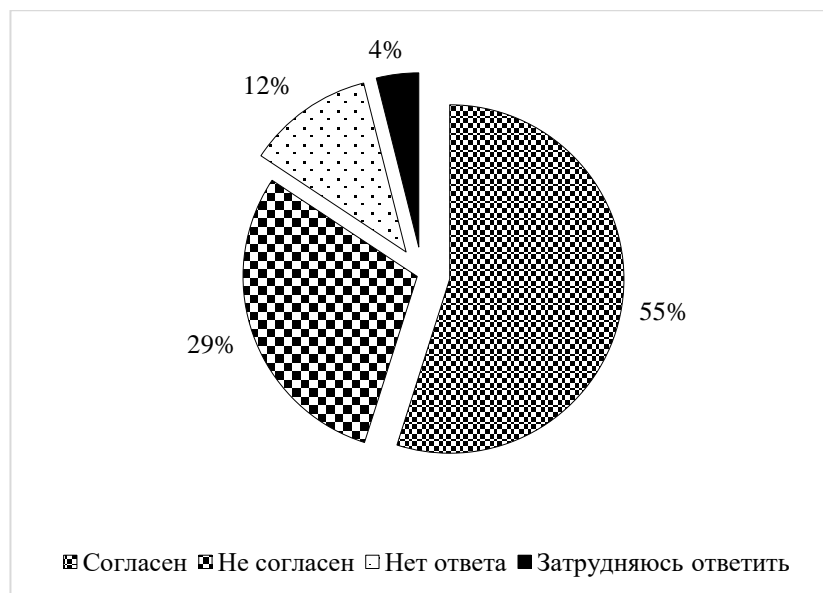


Рис. 4.1.19. Отношение пациентов к изменению тактики лечения на основе Кр и Кп

Из представленных данных следует, что 55% пациентов устраивают произошедшие изменения в тактике лечения, но 29% - недовольны данными изменениями. Пациентское сообщество достаточно информировано о том, что в ОЗ работают по Кр и Кп, мнения пациентов по поводу улучшения оказываемой помощи после внедрения Кр и Кп продемонстрированы на рисунке 4.1.20.

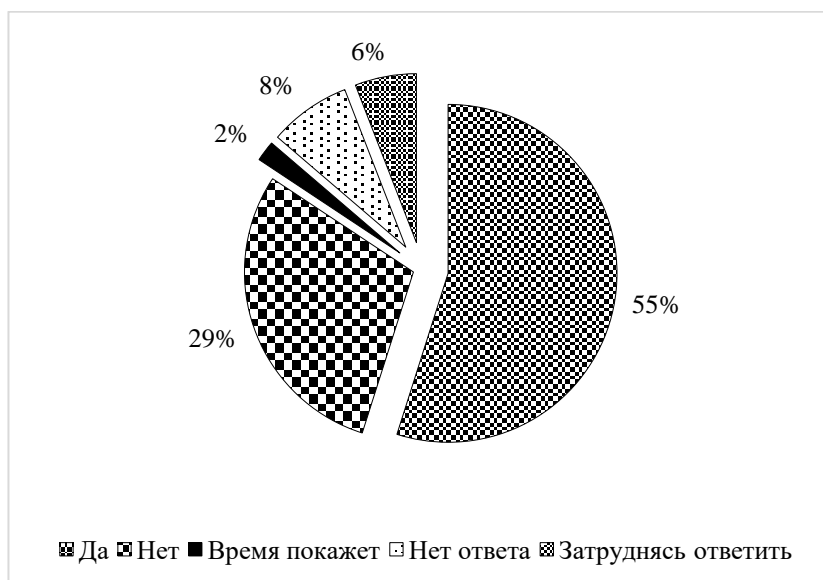


Рис. 4.1.20. Вопрос пациентам «Улучшится ли состояние оказываемой помощи после внедрения современных Кр и Кп в практику?»

Как видно из приведенных на рисунке 4.1.20 данных, по ответам пациентов об улучшении качества МП, 55% из них уверены, что после внедрения Кр и Кп наступило улучшение и, наоборот, 29% не видят никаких изменений. Также в рамках анонимного анкетирования пациентов было уделено внимание вопросам добровольной благодарности пациентов за оказанные медицинские услуги. При этом в 75% случаев пациенты благодарили врача за оказанную помощь по собственной инициативе.

Из всего вышеизложенного можно заключить, что в Кыргызстане в рамках реализации программы улучшения качества МП были предприняты определенные шаги – утверждены Национальные программы, планы их реализации, в том числе разработка современных Кр и Кп. Как показало наше исследование - были разработаны и утверждены 76 Кр и 159 Кп. Как оказалось, при анализе и оценке Кр и Кп на предмет соблюдения методологии разработки и адаптации с использованием параметров оценки на соответствие ей, были выявлены ряд пробелов, указывающих на необходимость оптимизации в последующих этапах работы.

4.2. Критическая оценка методологического качества утвержденных клинических руководств по НИЗ при помощи международного инструмента AGREE и AGREE II в Кыргызской Республике за период 2009-2017 годы

При оценке методологического качества утвержденных Кр нами использован утвержденный инструмент AGREE - «Опросник по Экспертизе и Аттестации Руководств» (инструмент AGREE – Appraisal of Guidelines Research and Evaluation, 2001, 2017) [199, 200]. Данный опросник состоял из 23 пунктов, которые сгруппированы в 6 разделов качества для изучения области применения и целей, участия заинтересованных сторон, тщательности разработки, ясности изложения, формы предоставления, возможности

внедрения, независимости разработчиков. Следует отметить, что в МЗ КР мы утвердили AGREE 2003 года, хотя позже оригинальный инструмент AGREE был обновлен и усовершенствован в AGREE II «Оценочный инструмент анализа руководств» (2010 г., 2013 г., 2017 г) [327]. Например, целью оригинального AGREE являлась оценка качества предоставления материала и некоторых аспектов рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике заболеваний, методов, использованных при разработке Кр, содержания окончательного варианта рекомендаций и факторов, связанных с их внедрением. Целью же AGREE II является оценка качества Кр, обеспечение методологической стратегии их разработки, показать, какая информация и как должна быть представлена в них. AGREE II состоит из тех же 23 пунктов из 6 разделов, отражающих качество Кр, при этом каждый из 23 пунктов модифицирован. В связи с этими изменениями в оценке качества Кр мы провели оценку утвержденных Кр до 2017 года по оригинальному инструменту AGREE, который утвержден МЗ КР и еще не был обновлен и переутвержден. Кр, утвержденные в 2017 году, мы оценивали с помощью инструмента AGREE II.

Для проведения данной оценки мы привлекали 5 групп из 4-х специалистов, преподавателей, которых мы обучили принципам ДМ, критической оценке публикаций, использованию инструмента AGREE и AGREE II. В результате была проведена оценка по оригинальному AGREE Кр по НИЗ - 6 Кр по кардиологии, 1 Кр по БА, 1 сборник Кр по пульмонологии для первичного и вторичного уровня здравоохранения, 2 Кр по СД 2 типа (2010, 2017 гг.), доступных на официальном сайте МЗ КР. И, соответственно, с использованием инструмента AGREE II мы оценили качество Кр по СД 2 типа (2017 г.)

Согласно инструкции по AGREE, каждое Кр оценивали по 4 эксперта. Для оценки использовали 4-х балльную шкалу в интерпретации, представленной в таблице 4.2.1.

Используя данную шкалу, эксперты оценивали 6 разделов опросника по каждому включенному пункту к соответствующим разделам по подготовленному чек-листу (Приложение 6). При этом путем суммирования всех баллов каждого пункта раздела мы рассчитывали общий балл раздела и результат стандартизировали в процентах (%).

Таблица 4.2.1 - Интерпретация 4-х балльной шкалы инструмента оригинального AGREE

Шкала ответов	Интерпретация	Значение
«4»	«совершенно согласен/на»	Эксперт полностью уверен, что утверждение полностью справедливо
«3»	«отчасти согласен/на»	Эксперт уверен, что утверждение справедливо в отношении лишь некоторой части рекомендаций.
«2»	«отчасти не согласен/на»	Эксперт не уверен, что утверждение полностью справедливо по причине предоставления нечеткой информации.
«1»	«совершенно не согласен/на»	Эксперт уверен, что утверждение полностью несправедливо или отсутствует информация.

После проведения критической оценки экспертами мы рассчитывали стандартизованные баллы по каждому разделу по формуле в соответствии с инструкцией:

Формула 4.2.1

$$\text{Стандартизованный балл} = \frac{\text{Полученный балл} - \text{минимально возможный балл}}{\text{Максимально возможный балл} - \text{минимально возможный балл}} \times 100\%$$

Расчеты максимально и минимально возможных баллов проводились с учетом количества пунктов в каждом разделе, числа экспертов, с оценкой «4» (совершенно согласен) и «1» (совершенно не согласен) (табл. 4.2.2).

Таблица 4.2.2 - Максимально и минимально возможные баллы каждого раздела опросника AGREE

№	Название раздела	Максимально возможный балл	Минимально возможный балл
1	Область применения и цели.	48	12
2	Участие заинтересованных сторон.	64	16
3	Тщательность разработки.	112	28
4	Ясность изложения и форма	64	16

	представления.		
5	Возможность внедрения.	48	12
6	Независимость разработчиков.	32	8

Пользуясь инструкцией по инструменту AGREE мы провели методологическую оценку качества 6 Кр по профилю «Кардиология». По полученным чек-листам от 5 групп экспертов по 4 человека в каждой, мы рассчитали стандартизованные баллы каждого раздела всех Кр. В соответствии с данным инструментом проходным считается балл более 60%. Если все разделы были представлены баллами выше 60%, то Кр настоятельно рекомендуется к использованию на практике; если большая часть разделов оценена более 60% - «рекомендуется»; если Кр оценили отдельные разделы низко между 30% и 60% - «рекомендуется с оговорками и изменениями»; если большая часть разделов оценили менее 30% - «не рекомендуется».

Критическая оценка 6 Кр по кардиологии проводилась 3 группами экспертов, каждая группа получила по 2 Кр в распечатанном виде и чек-листы по инструменту AGREE. Результаты оценки Кр «Диагностика и лечение гипертонической болезни у взрослых» по чек-листам отражены в таблице 4.2.3.

Таблица 4.2.3 - Результаты оценки Кр по ГБ по критериям AGREE

№	Критерий AGREE	Эксперт 1	Эксперт 2	Эксперт 2	Эксперт 4
Раздел 1 – Область применения и цели					
1	Общая цель Кр подробно описана.	4	4	4	4
2	Клинические вопросы подробно описаны в Кр.	3	3	3	4
3	Категория пациентов подробно описана.	4	4	3	3
Раздел 2 – Участие заинтересованных сторон					
4	В группу МДРГ входили всех соответствующих специальностей.	4	3	3	4
5	Мнения и предпочтения пациентов были учтены.	1	1	1	1
6	Пользователи Кр четко определены.	4	3	4	4
7	Пользователи провели предварительную апробацию Кр	1	1	1	1
Раздел 3 – Тщательность разработки					
8	Для поиска доказательств	4	4	4	4

	использовались систематические подходы.				
--	---	--	--	--	--

Продолжение табл. 4.2.3.

№	Критерий AGREE	Эксперт 1	Эксперт 2	Эксперт 2	Эксперт 4
9	Критерии отбора доказательств четко описаны.	4	4	4	3
10	Методы, использованные для составления Кр, четко описаны.	4	2	3	3
11	Эффективность и безопасность предлагаемых подходов учитывались при составлении рекомендаций.	4	2	3	3
12	Имеется связь между рекомендациями и подкрепляющими доказательствами.	1	1	1	2
13	До опубликования Кр проводилось внешнее рецензирование.	4	4	4	4
14	Описан процесс обновления Кр.	4	4	4	4
Раздел 4 – Ясность изложения и форма представления					
15	Рекомендации конкретны и недвусмысленны.	4	4	3	4
16	Четко описаны различные варианты диагностики и оказания помощи при данном заболевании.	3	4	4	2
17	Основные рекомендации легко выявляются.	4	4	4	3
18	Кр сопровождаются материалами для практического использования.	2	2	3	3
Раздел 5 – Возможность внедрения					
19	Обсуждены организационные проблемы, способные помешать внедрению Кр.	1	1	1	1
20	Рассмотрены возможные финансовые последствия внедрения Кр.	1	1	1	1
21	В Кр представлены основные критерии оценки для целей мониторинга и аудита.	1	1	1	1
Раздел 6 – Независимость разработчиков					
22	Разработчики Кр независимы от источника финансирования.	4	4	4	4
23	Наличие конфликта интересов у членов МДРГ по разработке Кр документировано.	4	4	4	4

Низкие баллы эксперты выставили по пунктам, отражающим мнения и предпочтения пациентов, где в комментариях были указаны факты того, что пациент был включен в группу МДРГ, но, не ясно, какую информацию разработчики получили от пациента, отсутствуют ссылки на литературные данные по изучению переживаний пациента. Кр не проходило предварительную апробацию среди пользователей до утверждения, что является обязательным для пилотного тестирования и получения комментариев по форме предоставления и рекомендациям. Также следует отметить, что все рекомендации, предложенные разработчиками, не подкреплялись соответствующими доказательствами, т.е. ссылками. В Кр не описаны проблемы, которые могут быть барьером для внедрения Кр в практику (дополнительные ресурсы – закупка оборудования, обучение специалистов, закупка дорогостоящих ЛС и др.) и соответственно не разработаны инструменты для мониторинга и аудита (отсутствуют стандарты и индикаторы процесса изменений после внедрения Кр).

По оценкам, полученным от экспертов, мы рассчитали стандартизованные баллы каждого раздела (табл. 4.2.4), которые позволили нам оценить качество утвержденного Кр.

Таблица 4.2.4 - Стандартизованные баллы по разделам инструмента AGREE для Кр по ГБ

Раздел	Название раздела	Сумма итоговых оценок экспертов	Стандартизованный балл
1	Область применения и цель.	43	86%
2	Участие заинтересованных сторон.	37	44%
3	Тщательность разработки.	96	81%
4	Ясность изложения и форма представления.	53	77%
5	Возможность внедрения.	12	0%
6	Независимость разработчиков.	32	100%

Из таблицы 4.2.4 видно, что стандартизованные баллы по разделам 2 (44%) и 5 (0%) были низкие, итоговая оценка по чек-листам экспертов была представлена рекомендациями «рекомендуем с оговорками и изменениями».

Расчеты данных стандартизованных баллов по каждому разделу Кр «Диагностика и лечение инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST на ЭКГ» (2011 г.) для всех уровней здравоохранения представлены на рисунке 4.2.1.

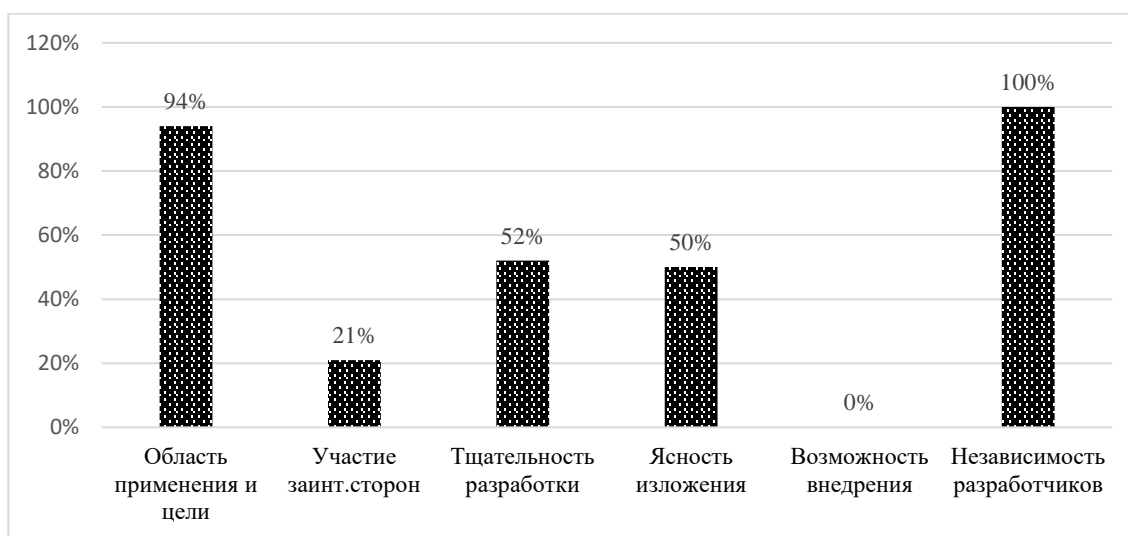


Рис. 4.2.1. Стандартизованные баллы по Кр «Диагностика и лечение инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST на ЭКГ»

По представленным данным видно, что положительную оценку получили разделы, касающиеся независимости разработчиков – раздел 6 (100%) и области применения и цели – раздел 1 (94%). По разделу 1 у 2-х экспертов в комментариях были отражены замечания, отражающие область применения Кр. Кр предназначено для всех уровней ОЗ, а в целях разработки и области применения указано только – первичный и вторичный уровни. В разделе 2 «Участие заинтересованных сторон» эксперты указали, что разработчиками не были учтены мнения и предпочтения пациентов с данной патологией, также не включены специалисты, которые участвуют в процессах диагностики и лечения (врачи функциональной диагностики, лаборанты, клинические фармакологи, реаниматологи, врачи и фельдшеры скорой неотложной помощи, врачи и медсестры ЦСМ). В Кр не указано, где проводили апробацию, с участием каких специалистов и какие комментарии, и замечания получены. Комментарии экспертов по разделу 3 касались вопросов отсутствия системного подхода в поиске доказательств, отсутствия критериев выбора найденных Кр, нет четкого описания метода составления Кр, какой международный Кр был взят за основу

по адаптации, использование в Кр градаций, классов и уровней доказательств, не соответствующих утвержденной шкале уровней доказательности по SIGN. Также указано на отсутствие связи между представленными рекомендациями в Кр и ссылками на источники доказательств. В комментариях экспертов по разделу 4 «Ясность изложения и форма представления» от 2-х экспертов были замечания о двусмысленности отдельных рекомендаций или отсутствии конкретных рекомендаций, не было четких вариантов оказания МП на каждом уровне ОЗ, при этом в КР отсутствовали ремайндеры как для специалистов, так и для пациентов. Раздел 5 «Возможность внедрения» в Кр полностью отсутствовал (0%). Итоговая оценка данного Кр 3-мя экспертами были с заключениями «рекомендуем с изменениями», «требует пересмотра», 1 эксперт включил рекомендации «не рекомендую», и рекомендовал пересмотреть Кр, внести все изменения в соответствии с методологией разработки и адаптации.

Результаты критической оценки Кр «Диагностика и лечение стабильной стенокардии», 2011 года, для I и II уровней здравоохранения представлены на рис. 4.2.2.

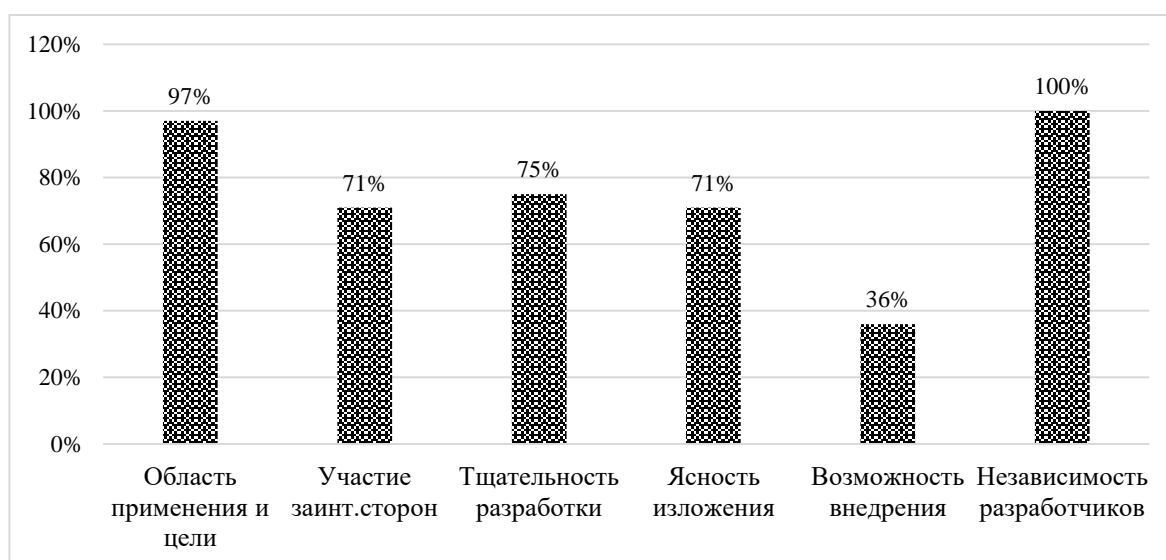


Рис. 4.2.2. Стандартизованные баллы по Кр «Диагностика и лечение стабильной стенокардии»

По данному Кр от экспертов получены комментарии, касающиеся разделов 3, 4, 5. По разделу 3 «Тщательность разработки» экспертами указано,

что предложенные рекомендации по диагностике и лечению не подкреплены соответствующими доказательствами, не указаны ссылки, а также нет четкого описания стратегии поиска информации и критерии доказательств представлены классами доказательств (I, II, IIa, IIb, III), градацией доказательств (A, B, C). В рекомендациях отсутствуют данные по мониторингу эффективности и безопасности предлагаемых вмешательств. В разделе 4 «Ясность изложения и форма представления» имеются отдельные рекомендации, которые неконкретны, нет четкого описания различных вариантов МП при данном заболевании. По разделу 5 «Возможность внедрения» следует отметить, что отсутствуют стандарты и индикаторы для проведения мониторинга и аудита применения, данного Кр. При итоговой оценке от экспертов мы получили комментарии, что они рекомендуют применять данное Кр, но после его обновления и пересмотра, где будут четко определены рекомендации для каждого уровня здравоохранения, с указанием ссылок на доказательства, разработать к Кр стандарты и индикаторы для мониторинга и аудита для каждого уровня ОЗ.

Данные по критической оценке Кр «Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности», 2013 года, представлены на рис. 4.2.3.

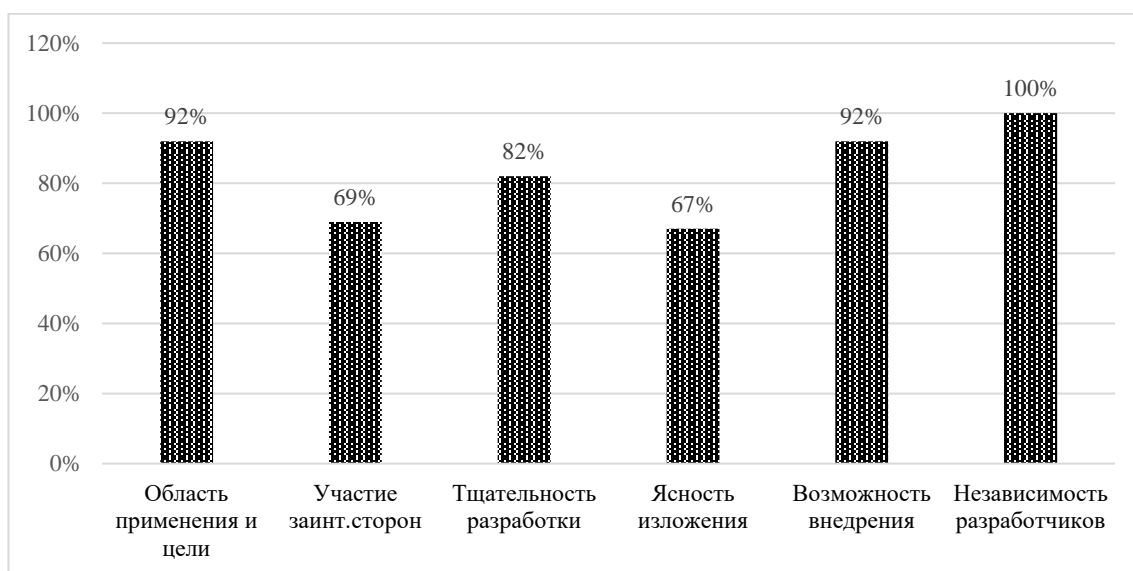


Рис. 4.2.3. Стандартизованные баллы по Кр «Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности»

Из рисунка 4.2.3. следует, что критическая оценка по результатам стандартизованных баллов по всем разделам данного Кр превышает 61 балл, принятых нами условно для оценки качества Кр. От экспертов были получены замечания по поводу отсутствия связи между рекомендациями и источниками информации, и отсутствием ремайндеров для пользователей. В отличие от предыдущих Кр в данном Кр представлены вопросы, связанные с проблемой внедрения, а также разработаны индикаторы для мониторинга его внедрения в практическое здравоохранение.

Экспертиза Кр «Острая сердечная недостаточность», 2013 года для первичного и вторичного уровней здравоохранения показала, что по результатам стандартизованных баллов по разделам имеются отдельные недоработки (рис. 4.2.4).

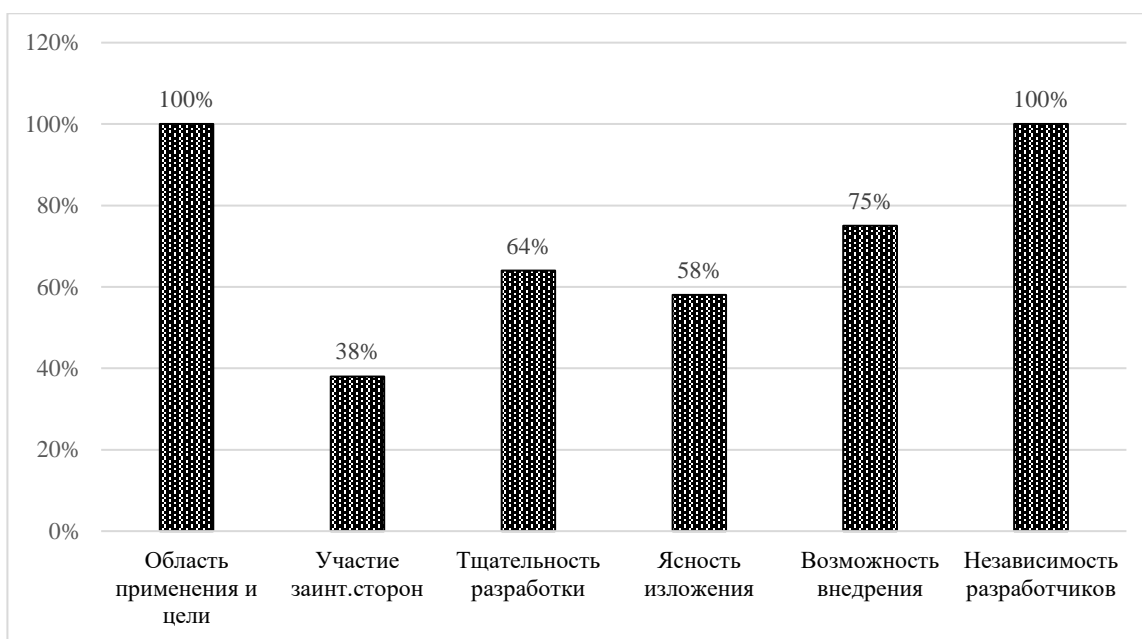


Рис. 4.2.4. Стандартизованные баллы по Кр «Острая сердечная недостаточность»

Из рисунка 4.2.4. видно, что 2 раздела опросника были представлены стандартизованными баллами ниже 61 баллов – раздел 2 «Участие заинтересованных сторон» (38%) и раздел 4 «Ясность изложения» (58%). Эксперты в комментариях к разделу 2 указали, что при разработке Кр не были привлечены все соответствующие специалисты, учтены мнения и предпочтения

пациентов с данной патологией, указано проведение апробации, но не указано где, когда и для кого она проводилось, какие замечания или комментарии были получены. По разделу 4 экспертами отмечено, что отдельные рекомендации двусмысленные и неконкретные, нет точного описания различных вариантов оказания МП, не все рекомендации четко выявляются, при этом отсутствуют связь с достоверными источниками.

Результаты экспертизы по AGREE Кр «Диагностика и лечение мерцательной аритмии на всех уровнях здравоохранения», 2015 года, показали, что полностью отсутствует раздел 5 «Возможность внедрения» (0%), а стандартизованный балл по разделу 2 «Участие заинтересованных сторон» (52%) ниже оценочного проходного балла 61 балл (рис. 4.2.5).

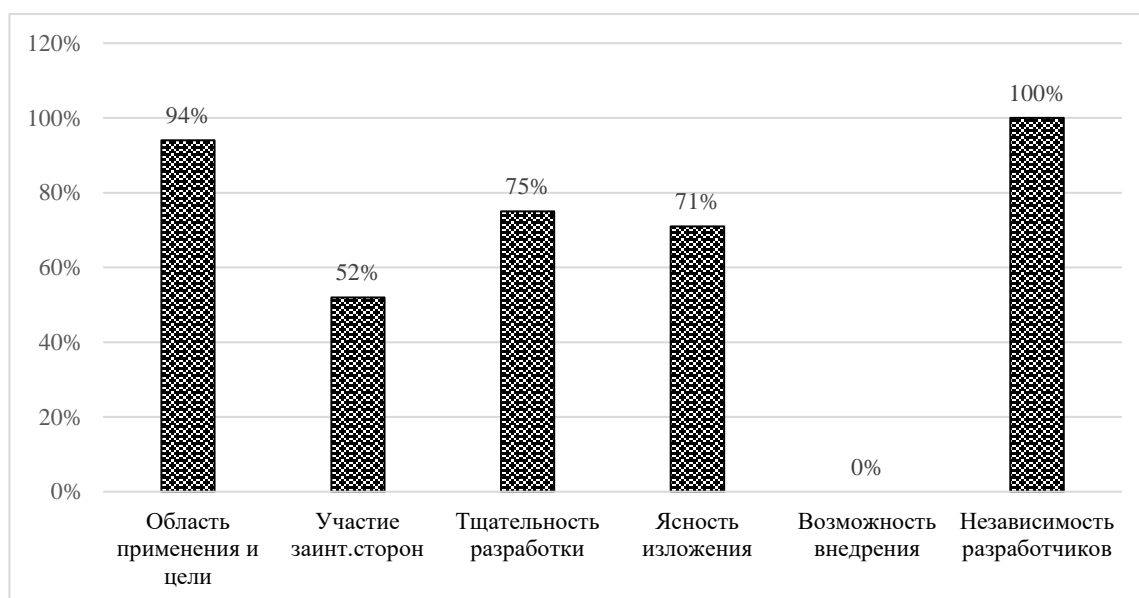


Рис. 4.2.5. Стандартизованные баллы по Кр «Диагностика и лечение мерцательной аритмии на всех уровнях здравоохранения»

По данным, представленным на рисунке 4.2.5 видно, что стандартизованные баллы выше 61 были по разделам, 1, 3, 4, 6. В комментариях к матрицам-опросникам от экспертов получены замечания по составу МДРГ по отдельным разделам в таком формате *«Кр разработано для всех уровней, но при этом разработчики в основном были представлены специалистами третичного звена, не были привлечены специалисты функциональной диагностики (ЭКГ, ЭХОКГ и др.), СМП, клинические фармакологи,*

медсестры»; по пользователям Кр – «в целевой группе авторы указали, что Кр разработано в основном для врачей общей практики, но при необходимости может быть использовано другими специалистами. В названии Кр указано, что оно для всех уровней», т.е. пользователи четко не определены и идут в разрез с названием Кр. Также как в вышеуказанных Кр авторами используются критерии доказательств, несоответствующие утвержденной методологии (классы рекомендаций – I, II, III, IV и уровни доказательств – A, B, C), при этом отдельные рекомендации не подкреплены соответствующими доказательствами. Кр не сопровождаются материалами для практического применения (Кп по уровням, алгоритмы, ремайндеры для пользователей). Также данное Кр не было апробировано.

Для оценки документов, регламентирующих диагностику и лечение заболеваний бронхолегочной системы (БА, ХОБЛ) мы отобрали Кр «Бронхиальная астма у детей» (2013), соответствующее Кр для менеджмента взрослых отсутствует, в связи с чем мы взяли для оценки сборник Кп по пульмонологии для первичного и вторичного уровней здравоохранения» (2015), который был составлен по формату Кр. Данные по экспертизе данных документов представлены на рисунке 4.2.6.

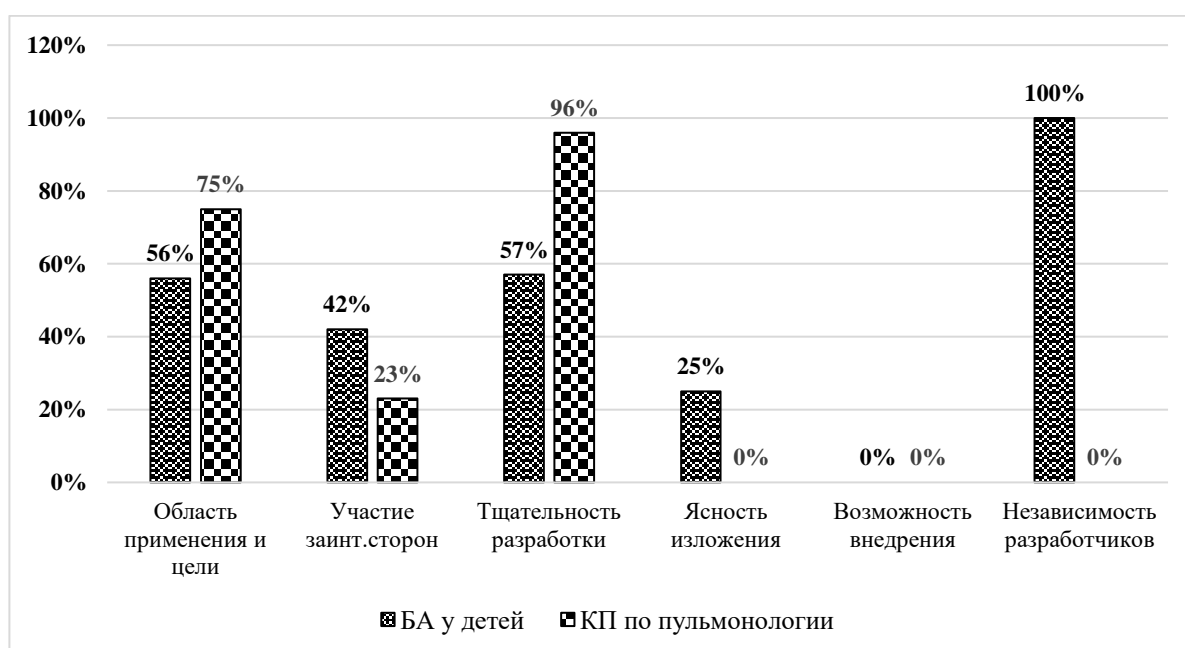


Рис. 4.2.6. Стандартизованные баллы Кр и Кп по пульмонологии

Результаты оценки выявили проблемы в области применения и формирования целей Кр по БА у детей по сравнению с Кп по пульмонологии (56% и 75% соответственно), участия заинтересованных сторон в обоих документах ниже 61 балла (42% и 23% соответственно), что связано с тем, что к разработке документов не были привлечены специалисты первичного уровня здравоохранения, средний медицинский персонал, пациенты, подготовлен специалистами третичного уровня. По разделу «Тщательность разработки» следует отметить, что при разработке Кр БА у детей не представлена стратегия поиска информации, рекомендации не подкреплены доказательствами, по Кп по пульмонологии не указаны и не выделены отдельно рекомендации и соответственно не указаны ссылки на достоверную информацию и не описаны методы, использованные для составления Кп. Замечания экспертов по разделу «Ясность изложения и форма представления» сделаны по неконкретности рекомендаций, отдельно не выделены рекомендации, не описаны разные варианты оказания МП при данных заболеваниях, Кп по пульмонологии не подкреплены материалами для практического использования и все они по разделу «Возможность внедрения» получили 0%, что связано с тем, что нет стандартов и индикаторов для мониторинга и аудита применения Кр и Кп на практике. Раздел 6 «Независимость разработчиков» для Кр по БА у детей эксперты определили как 100%, а в Кп по пульмонологии не указаны данные по декларации конфликта интересов разработчиков.

Далее мы представляем результаты оценки Кр «Диагностика и лечение сахарного диабета 2 типа» для первичного уровня здравоохранения (2010 г.), по инструменту AGREE (рис. 4.2.7.).

Из представленных данных по стандартизованным баллам видно, что при оценке Кр набрало более 61 балла по всем разделам кроме раздела 5 «Возможность внедрения» (0% соответственно). В итоговых оценках эксперты дали утверждения *«рекомендуем с оговорками и изменениями»*, которые в основном касались вопросов внедрения Кр, разработки стандартов и индикаторов для мониторинга и оценки.

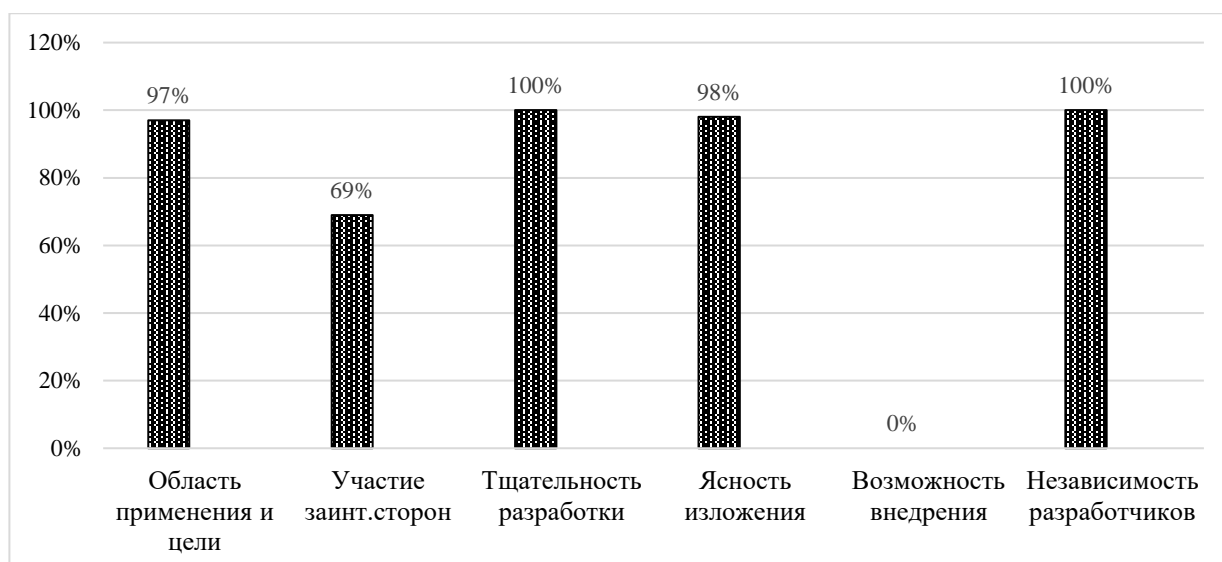


Рис. 4.2.7. Стандартизованные баллы Кр по сахарному диабету 2 типа (2010)

Для анализа Кр СД 2 типа (2017 г.) мы использовали инструмент AGREE II. Оценочный инструмент включал 7-ми балльную шкалу по оценке качества каждого пункта из 6 разделов (табл. 4.2.3).

Таблица 4.2.3 - Интерпретация балльной шкалы инструмента оригинального AGREE II

Шкала ответов	Интерпретация	Значение
«7»	«совершенно согласен/на»	Качество отчетности является исключительным и соблюдены все критерии и соображения, изложенные в данном пункте.
«2» - «6»	«отчасти не согласен/на» ИЛИ «отчасти согласен/на»	Описываемый пункт не полностью соответствует всем критериям. Оценка дается в зависимости от полноты и качества представления информации. Оценки увеличиваются по мере соответствия большему числу критериев.
«1»	«совершенно не согласен/на»	Полностью отсутствует информация, имеющая отношение к данному пункту, плохо представлена концепция или критерии не соблюдены.

Как в оригинальном инструменте AGREE, так и в инструменте AGREE II рассчитывается оценка качества в баллах по каждому разделу, при этом оценки каждого раздела не объединяются в единый показатель. Для расчета стандартизованного балла используем ту же формулу, только отличия

составляют данные по максимально и минимально возможным баллам (табл. 4.2.4).

Таблица 4.2.4. Максимально и минимально возможные баллы каждого раздела опросника AGREE II

№	Название раздела	Максимально возможный балл	Минимально возможный балл
1	Область применения и цель	84	12
2	Участие заинтересованных сторон	84	12
3	Тщательность разработки	224	32
4	Ясность изложения	84	12
5	Применимость	112	16
6	Редакционная независимость	56	8

Отличием инструмента AGREE II является наличие более четких критериев оценки по каждому разделу и изменение оценочной шкалы, а также документ дополнен итоговой оценкой за качество подготовленного Кр, интерпретация полученных баллов для установления пороговых баллов для оценки качества Кр. Согласно AGREE II совместно с экспертами было принято решение, что пороговым считается более 70% баллов по каждому разделу.

Для проведения оценки качества Кр «Диагностика и лечение сахарного диабета 2 типа для всех уровней здравоохранения» (2017) были привлечены 4 эксперта, которые прошли у нас обучение по инструменту AGREE II. До проведения оценки эксперты получили данное Кр в распечатанном виде для ознакомления и на второй день получили чек-листы по инструменту AGREE II. Результаты данной оценки представлены по разделам в таблице 4.2.5.

Таблица 4.2.5 - Результаты оценки по AGREE II Кр СД 2 (2017 г.)

№ пункта	Название пункта Критерии оценки	№1	№2	№3	№4
Раздел 1 – Область применения и цели					
1	Общая цель КР подробно описана	5	4	6	6
2	Вопросы здоровья/здравоохранения, рассматриваемые в Кр подробно описаны	6	7	2	6
3	Популяция (пациенты, общество и т.д.), к которым планируется применять данные КР, подробно описана	2	2	3	2

№ пункта	Название пункта Критерии оценки	№1	№2	№3	№4
Раздел 2 – Участие заинтересованных сторон					
4	Группа разработчиков Кр включает специалистов из всех соответствующих профессиональных групп	7	7	7	7
5	Были изучены взгляды и предпочтения целевой популяции (пациентов, общественности и т.д.)	1	1	1	1
6	Четко определена целевая аудитория Кр	2	2	1	2
Раздел 3 – Тщательность разработки					
7	Использованы систематические методы поиска доказательств	2	2	3	3
8	Критерии отбора доказательств четко описаны	1	1	1	1
9	Сила и ограничения совокупности доказательств четко описаны	1	1	1	1
10	Четко описаны методы составления и формулирования рекомендаций	1	1	1	1
11	Польза для здоровья, побочные эффекты и риски предлагаемых подходов были рассмотрены при составлении и формулировании рекомендаций	1	1	1	1
12	Имеется недвусмысленная связь между рекомендациями и подкрепляющими их доказательствами	6	5	5	4
13	Кр было рецензировано внешними экспертами до публикации	3	2	2	3
14	Предусмотрена процедура обновления	7	7	7	6
Раздел 4 – Ясность изложения и форма представления					
15	Рекомендации конкретны и недвусмысленны	6	6	5	6
16	Четко представлены различные варианты ведения соответствующего состояния или проблемы здоровья	7	7	6	5
17	Легко выделить/определить ключевые рекомендации	6	5	6	4
Раздел 5 – Применимость					
18	В Кр описаны способствующие факторы и барьеры его применения	1	1	1	1
19	Кр предоставляет советы и/или инструменты о том, как рекомендации могут быть реализованы на практике	1	1	1	1
20	Рассмотрены возможные ресурсные /финансовые последствия применения Кр	1	1	1	1
21	В Кр представлены критерии для мониторинга и/или аудита	1	1	1	1
Раздел 6 – Редакционная независимость					
22	Взгляды финансирующей организации не повлияли на содержание Кр	7	7	7	7
23	Конкурирующие интересы членов группы по разработке Кр были задокументированы и учтены	6	6	6	6
ОБЩАЯ ОЦЕНКА Кр					
1	Оцените общее качество Кр	5	5	4	6
2	Я бы рекомендовал это Кр для использования	Да, с поправками	Да, с поправками	Да, с поправками	Нет

Проведенный нами анализ результатов оценки Кр по СД 2 типа (2017 г.) согласно критериям AGREE II показал наличие определённых проблем, связанных с разработкой Кр, которые были указаны экспертами в комментариях.

По разделу 1 в комментариях были отражены следующие недостатки: в целевой группе пользователей не указаны пациенты с СД 2 типа, в Кр указан возраст пациентов старше 18 лет, тем не менее в Кр присутствуют рекомендации для детей младше 18 лет, точно не указано для каких клинических состояний предназначено Кр (компенсированный, декомпенсированный и т.д.); по разделу 2 – не описаны стратегии сбора информации о мнении и предпочтениях пациентов, не представлены доказательства, отсутствуют данные о проведении фокус групп с пациентами, в целевой аудитории отсутствуют пациенты, не описано, как целевая аудитория может использовать данное Кр (для информирования, для принятия решения об изменениях и т.д.); по разделу 3 – при поиске информации отсутствуют данные о критериях включения/исключения, стратегии поиска, обоснованности выбора, не описана процедура принятия решения при составлении рекомендаций, не по всем вмешательствам представлены данные по эффективности, безопасности и их мониторингу; по разделу 4 – рекомендуются отдельные вмешательства без описания других вариантов; по разделу 5 – совсем отсутствуют данные о применимости Кр на практике, не описаны проблемы/барьеры, которые могут помешать внедрению.

Например, определение гликолизированного гемоглобина (HbA_{1c}) для мониторинга и диагностики проводится только в частных лабораториях, и средняя цена данного анализа составляет 500-600 сомов, исполнение данной рекомендации будет связано с барьерами: физически или экономически недоступно сделать данный анализ, как в регионах, так и в городе.

Оценочные чек-листы, полученные от 4-х экспертов были пересчитаны на стандартизованные баллы по каждому разделу и выставлена итоговая оценка за качество Кр (табл. 4.2.6).

Таблица 4.2.6 - Результаты анализа Кр по СД 2 (2017 г.) согласно инструмента AGREE II

Раздел	Название раздела	Сумма итоговых оценок экспертов	Стандартизованный балл
1	Область применения и цель	51	54%
2	Участие заинтересованных сторон	39	38%
3	Тщательность разработки	83	27%
4	Ясность изложения	69	79%
5	Применимость	16	0%
6	Редакционная независимость	52	92%
	Итоговая оценка КР	20	67%

Оценка по чек-листам всех разделов Кр позволила нам определить сильные и слабые стороны данного Кр, а также установить итоговую оценку Кр - 67%, это означает, что утвержденное Кр невысокого качества и требует его пересмотра, дополнения и исправления.

4.3. Сравнительная оценка Кр и Кп, утвержденных МЗ КР, по НИЗ и международных Кр, основанных на доказательной медицине

Для оценки Кр по фармакотерапии НИЗ мы провели выкопировку разделов, описывающих использование ЛС по их применению при выбранных нозологиях. Для анализа мы выбрали три Кр – «Диагностика и лечение ГБ у взрослых» (2010 г.), «Диагностика и лечение сахарного диабета 2 типа для всех уровней» (2017 г.), один Кп – «ХОБЛ» (2015). Все рекомендации по фармакотерапии из данных Кр группировались в отдельные тематические таблицы-матрицы для сравнительного анализа с международными рекомендациями, которые были представлены в данных Кр. Для проведения сравнения мы провели поиск международных Кр в доступных бесплатных базах данных NICE, SIGN, WHO и др. тематических сайтах с глубиной поиска 2010-2017 годы [206 - 216].

При поиске Кр по ГБ мы нашли 6 международных гайдлайнов, приведенных в таблице 4.3.1. Качество данных гайдлайнов при помощи инструмента AGREE II мы не оценивали, только выкопировали разделы, относящиеся к фармакотерапии ГБ.

Разработчиками нашего Кр по ГБ указано, что обновление утвержденного документа было в 2012 г., и по настоящее время документ пока еще не обновлен.

Таблица 4.3.1 - Найденные международные КР по ГБ

№	Название КР	Доступен по ссылке
1	Гипертензия у взрослых: диагностика и менеджмент. (<i>Hypertension in adults: diagnosis and management Clinical guideline [CG127], 2011, обновленный 2016 г.</i>)	https://www.nice.org.uk/guidance/cg127
2	Оценка риска и профилактика ССЗ. (<i>SIGN 149: Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. A national clinical guideline, June 2017</i>)	www.sign.ac.uk
3	Руководство по профилактике, диагностике, оценке и менеджменту гипертензии у взрослых. (<i>Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation and Management of High Blood Pressure in Adults, 2017. American College of Cardiology</i>)	https://www.acc.org/latest-in-cardiology/ten-points-to-remember/2017/11/09/11/41/2017-guideline-for-high-blood-pressure-in-adults
4	Канадское руководство по диагностике, оценке риска, профилактике и лечению гипертензии у взрослых. (<i>Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention and Treatment of Hypertension in Adults, Canadian Cardiovascular Society, 2017</i>)	http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2017.03.005
5	Клиническое руководство по диагностике и менеджменту гипертензии у взрослых. (<i>National Heart Foundation of Australia</i>)	www.heartfoundation.org.au
6	Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. <i>ESH/ESC, 2013 (European Society of Hypertension/European Society of Cardiology)</i>	http://www.eshonline.org www.escardio.org/guidelines

Следует отметить, что в 2017 г. Американская ассоциация кардиологов (ААС) пересмотрела классификацию ГБ и, в частности, внесла новые рекомендации и дали новые определения для повышенного АД и гипертензии.

- Нормальное АД: САД <120 мм рт. ст. и ДАД < 80 мм рт. ст.
- Повышенное АД: САД 120 - 129 мм рт. ст. и ДАД < 80 мм рт. ст.

- Гипертония 1-й стадии: САД 130 - 139 мм рт. ст. и ДАД 80 - 89 мм рт. ст.
- Гипертония 2-й стадии: САД ≥ 140 мм рт. ст. и ДАД ≥ 90 мм рт. ст.

Согласно данным ААС, отмечается достоверная линейная положительная связь между развитием ССЗ и повышением САД выше 115 мм рт. ст., а ДАД - 75 мм рт. ст. в прошлом, а также увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт, инсульт и др.) при каждом повышении САД на 20 мм. рт. ст. и ДАД на 10.мм. рт. ст. Ожидается, что при использовании новых рекомендаций, показатель распространенности гипертонии возрастет с 32% до 46%.

В Кр по ГБ в разделе «Принципы лечения ГБ» указаны рекомендации по общим принципам лечения с указанием уровней доказательности. Рекомендации, представленные в наших Кр по ГБ мы сгруппировали в таблицу-матрицу и в каждом столбике напротив предложенного лечения указывали уровень доказательности рекомендаций из международных Кр (табл. 4.3.2).

Таблица 4.3.2 - Матрица рекомендаций по общим принципам фармакотерапии ГБ

Рекомендация для оценки	NICE	SIGN	AAC	CCS	NHFA	ESH/ESC
Лечение начинают с минимальных доз одного ЛП для уменьшения НЛР (D)	-	+	B	+	+	B
Следует заменить ЛП при его низкой эффективности или плохой переносимости, а не попытаться увеличить дозу (D)	-	-	-	-	-	-
Использовать ЛП длительного действия для удобства пациента и повышения приверженности к длительному лечению (A)	A	+	A	B	+	B
Использовать оптимальные комбинации ЛП для достижения максимального гипотензивного эффекта и минимизации НЛР (A)	B	-	B	B	I	B
При назначении ЛП учитывать показания и противопоказания к их использованию (A)	+	-	+	+	+	+

В Кр по ГБ рекомендуется использовать следующие группы ЛС: тиазидные/тиазидоподобные диуретики (ТД/ТПД), бета-адреноблокаторы

(БАБ), антагонисты кальция (АК), ингибиторы АПФ (иАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), альфа-адреноблокаторы (ААБ). Мы проанализировали каждую группу из рекомендаций для сравнения их с рекомендациями из международных руководств. Рекомендации относительно ТД/ТПД представлены в таблице 4.3.3.

Таблица 4.3.3 - Оценочная матрица рекомендаций по тиазидным/тиазидоподобным диуретикам

Название Кр	Уровень доказательности	Рекомендация
Кр ГБ	A	ТД и ТПД являются ЛП первого ряда для лечения ГБ, особенно пожилых, лиц с систолической АГ и систолической дисфункцией
	A	Назначать низкие дозы ТД для избегания НЛР
NICE	A	При непереносимости АК, или из-за отеков, и у пациента СН или высокий риск СН предложить ТПД. Препараты – хлорталидон (12,5-25 мг 1 р. в д.) или индапамид (1,5-2,5 мг 1 р. в д.). Рассмотреть более высокую дозу ТПД, если уровень калия выше 4,5 ммоль/л
	B	Пациенты, которые получают гидрохлортиазид и АД стабильно и хорошо контролируется, то лечение продолжать.
SIGN	R	ТД рекомендуется только в качестве 3 и 4 шагов в комбинации иАПФ + АК ИЛИ Назначать пациентам с СН или толерантности к АК у пожилых. Препаратом выбора является хлорталидон или индапамид.
AAC	A	Хлорталидон является ЛП выбора с длительным T _{1/2} и снижает риск ССЗ.
CCS	A	ТД рекомендуется в качестве стартовой монотерапии.
	B	Рекомендованы ТД/ТПД с длительным действием.
	C	У пациентов, принимающих ТД/ТПД, следует избегать гипокалиемии.
NHFA	I	Назначать ТД с мин. дозы и постепенно повышать. Изменения электролитов, липидов, сахара в крови являются дозозависимыми. Хлорталидон имеет длительный эффект (45-60 ч.), и лучше снижает ССР по сравнению с другими ТД.
ESH/ESC	A	Хлорталидон и индапамид рекомендуются в качестве начальной терапии. ТД противопоказаны при подагре.

В наших Кр по ГБ даны рекомендации по применению ТД с указанием уровня доказательности, но не определены ЛП выбора, даны просто характеристики 3-х ЛС: гидрохлортиазида, хлорталидона, индапамида. Также указаны их НЛР и противопоказания. Сопоставление рекомендаций из международных гайдлайнов по применению ТД или ТПД указывает на то, что

необходимо обновить наши рекомендации в плане мониторинга безопасности, препарата выбора (хлорталидон), добавить в показаниях к их назначению такие, как СН и толерантность к АК. В международных Кр указано, что рекомендуется применение хлорталидона в связи с длительным действием и снижением риска развития ССЗ и смертности от ГБ. Но, при этом следует отметить, что хлорталидон не входит в ПЖВЛС и отсутствует в Государственном реестре ДЛО и МТ, соответственно в страну не завозился. Препарат Индапамид включен в ПЖВЛС-2018 и в Государственном реестре ДЛО и МТ [96] указаны 6 позиций по данному ЛП, но в форме фиксированной комбинации с иАПФ (периндоприл+индапамид). Гидрохлортиазид также включен в ПЖВЛС-2018 и в реестре отражены только его фиксированные комбинации с иАПФ и БРА (27 позиций).

Далее в Кр представлена группа БАБ с механизмом действия, сравнительной эффективностью липофильных и гидрофильных БАБ, где отмечено отсутствие у гидрофильных БАБ (атенолол) способности предупреждать риск развития ССО и снижать смертность от ГБ, а также указаны показания к их применению с уровнем доказательности А (стенокардия, перенесенный ИМ, тахиаритмии, СН, СД), уровнем доказательности В (АГ у беременных), уровнем доказательности D (предоперационная АГ, гипертиреоз). Анализ рекомендаций по БАБ приводятся в таблице 4.3.4.

Таблица 4.3.4 - Оценочная матрица рекомендаций по бета-адреноблокаторам

Название КР	Уровень доказательности	Рекомендация
Кр ГБ	А	БАБ являются ЛП выбора при лечении больных ГБ + КБС, тахиаритмиях и ХСН.
	В	Атенолол не предупреждает риск развития ССО и не снижает смертность.
	В	Курение снижает гипотензивный эффект БАБ.
NICE	А	БАБ могут применяться у лиц с непереносимостью иАПФ, БРА, женщин репродуктивного возраста, лиц с преобладанием симпатикуса. Если терапия начата БАБ и требуется второй ЛП, то + АК для снижения риска развития СД.
	А	БАБ не являются предпочтительными в начальной терапии при ГБ.
SIGN	R	БАБ являются наименее клинически и экономически эффективными ЛП для профилактики серьезных ССО.

ААС	А	БАБ являются ЛП выбора только при сопутствующей ИБС и СН со сниженной фракцией выброса ЛЖ. Следует избегать резкой отмены БАБ.
	В	Бисопролол показан при АГ на фоне бронхообструктивного синдрома.
	В	Бисопролол, карведилол, метопролола сукцинат показаны при АГ на фоне СН со сниженной фракцией выброса ЛЖ.

Название КР	Уровень доказательности	Рекомендация
ААС	С	Избегать назначения БАБ у пациентов с метаболическим синдромом, за исключением сопутствующей ИБС.
	В	БАБ являются ЛП выбора у пациентов с АГ и заболеваниями грудного отдела аорты.
	В	Избегать назначения БАБ при клапанных поражениях сердца (хрон. недостаточность аортального клапана).
	В	БАБ продолжают применять у пациентов, которым предстоит оперативное вмешательство. Их резкая отмена может нанести вред пациенту.
ССС	В	БАБ рекомендуются как монотерапия при стартовой терапии пациентам младше 60 лет.
	D	Следует проявлять осторожность при комбинации БАБ и недигидропиридиновых АК.
	А	БАБ не рекомендуются в качестве ЛП первой линии у пациентов с неосложненной ГБ, изолированной систолической гипертензией старше 60 лет.
	В	БАБ может использоваться в стартовой терапии у пациентов со стабильной стенокардией без признаков СН, ИМ, коронарного шунтирования.
	А	БАБ рекомендуется в качестве стартовой терапии у пациентов с систолической дисфункцией (фракция выброса <40%).
NHFA	II	БАБ назначают с низких доз, отменяют постепенно в течение 3-х недель.
	II	Атенолол не рекомендуется в качестве монотерапии (плохие исходы по данным мета-анализа).
	II, strong	Для пациентов с ИМ в анамнезе рекомендуется БАБ для лечения АГ и вторичной профилактики.
	II, strong	БАБ рекомендуются при стабильной стенокардии и ХСН.
ESH/ESC	А	БАБ подходят и рекомендуются для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии, либо в виде монотерапии или в определенных комбинациях.
	С	БАБ для лечения тахикардии при ХСН.
	А	Для снижения смертности и потребности в госпитализациях больным с сердечной недостаточностью или выраженной дисфункцией левого желудочка рекомендуется назначать диуретики, БАБ.
	А	Больным АГ, недавно перенесшим ИМ, рекомендуются БАБ.

Сравнивая Кр, разработанное нашими специалистами, следует дополнить по БАБ информацией об особых указаниях при дозировке, отмене назначения, о применении в качестве монотерапии у пациентов младше 60 лет, а также при сочетании со стабильной стенокардией, систолической дисфункцией левого

желудочка, рассматривать их назначение при неэффективности комбинированной терапии.

Также БАБ неэффективны для пациентов младше 60 лет, являются наименее клинически и экономически эффективными ЛП для профилактики серьезных ССО, не рекомендуются у пациентов с метаболическим синдромом, клапанным поражением сердца.

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

В разделе по АК в Кр по ГБ представлена информация по фармакологическим эффектам данной группы, приведено описание различных исследований по изучению их эффективности и безопасности, показания к их назначению, характеристики по дозам, кратности и НЛР. Это касается следующих препаратов: нифедипин-ретард, нифедипин ГИТС, амлодипин, фелодипин, исрадипин, никардипин, нисолдипин, верапамил-ретард, дилтиазем-ретард. Но отсутствует информация о том, какие из них могут быть препаратами выбора. Сравнение рекомендаций с международными Кр по применению АК приводятся в таблице 4.3.5.

Таблица 4.3.5. - Оценочная матрица рекомендаций по антагонистам кальция

Название КР	Уровень доказательности	Рекомендация
Кр ГБ	А Класс I	Дигидропиридиновые АК (медленно высвобождающие формы) являются ЛП выбора при лечении пожилых пациентов с ГБ с изолированной систолической АГ, при наличии стенокардии и верифицированного атеросклероза сонных и периферических артерий.
	В Класс I	Недигидропиридиновые АК показаны при сопутствующей стенокардии, атеросклерозе и тахикардиях, при наличии противопоказаний к применению БАБ.
	А Класс III	Для длительного лечения ГБ противопоказано назначение АК.
NICE	А	Применять АК в качестве 1 шага антигипертензивной терапии пациентам старше 55 лет и у людей чернокожих, африканского или карибского происхождения в любом

		возрасте.
--	--	-----------

Название КР	Уровень доказательности	Рекомендация
NICE	A	Если ГБ не контролируется шагом 1, предложите шаг 2 с применением АК в комбинации с иАПФ или БРА. Если для шага 2 не подходит АК из-за отеков, СН, высокого риска СН, то назначить ТПД.
	A	АК не подходят для пациентов с отеками или непереносимости или если есть доказательства СН и высокого риска СН.
SIGN	R	АК являются более клинически и экономически эффективным выбором для пациентов старше 55 лет.
AAC	A	Дигидропиридиновые АК могут приводить к возникновению отеков.
	A	Применение недигидропиридиновых АК связано с возможным развитием брадикардии и блокад сердца.
	B	Не рекомендовано назначать АК при СН со сниженной функцией фракции выброса ЛЖ.
CCS	B	В качестве монотерапии рекомендуется АК длительного действия.
	A	Для пациентов с ГБ и коморбидными состояниями как стабильная стенокардия без СН, ИМ или после аорто-коронарного шунтирования, в качестве начальной терапии могут использоваться АК.
	D	Не использовать короткодействующий нифедипин.
	D	АК могут использоваться у пациентов с АГ после ИМ, когда БАБ противопоказаны или неэффективны. Недигидропиридиновые АК не использовать при наличии СН, доказанной ДН при осмотре или радиографии.
NHFA	II	АК вызывают периферическую вазодилатацию, которая приводит к появлению периферических отеков, покраснения, головные боли, головокружение.
	II, strong	АК рекомендуются при АГ с коморбидной стенокардией.
ESH/ESC	A	У больных АГ пожилого и старческого возраста могут использоваться любые антигипертензивные препараты, хотя при изолированной систолической АГ предпочтительны диуретики и антагонисты кальция.
	B	АК и БАБ предпочтительны при стенокардии.

Как видно из приведенных данных, рекомендации в Кр, разработанные нашими специалистами по применению АК, принципиально не отличаются от рекомендаций из международных Кр. Однако, имеются отдельные позиции в них, которые, возможно, необходимо включить при обновлении нашего Кр. К примеру, указать возраст старше 55 лет, в противопоказаниях – СН со сниженной фракцией выброса ЛЖ, отеки, высокий риск СН. Из группы АК в

ПЖВЛС-2018 включены – амлодипин, верапамил. В реестре ДЛО и МТ зарегистрировано несколько позиций нифедипина, одна позиция нифедипина-ретард, 22 - амлодипина, 14 - фиксированные комбинации с иАПФ, 13 – с БРА, 4 – со статинами. При этом отмечаем, что другие ЛП из числа АК, указанные в Кр отсутствуют в реестре и на фармрынке нашей страны (фелодипин, исрадипин, никардипин, нисолдипин, верапамил, дилтиазем).

По группе иАПФ в наших Кр по ГБ описаны механизм действия, доказательства из исследований HOPE, CAPP, STOP-Hypertension, ABCD, BPCTTC, ALLHAT, PROGRESS, ASCOT по эффективности и безопасности данной группы, показания к их назначению. Даны характеристики целому ряду препаратов из числа иАПФ – каптоприл, эналаприл, лизиноприл, цилазаприл, периндоприл, рамиприл, квиналаприл, фозиноприл. Сравнение рекомендаций в Кр по применению иАПФ представлены в таблице 4.3.6.

Таблица 4.3.6 - Оценочная матрица рекомендаций по иАПФ

Название КР	Уровень доказательности	Рекомендация
Кр ГБ	А Класс I	иАПФ рекомендуются в качестве ЛП первого ряда при АГ, сочетающейся с КБС, СД, диабетической и недиабетической нефропатией, левожелудочковой сердечной недостаточностью.
	В Класс I	иАПФ назначать пациентам с ГБ после перенесенного ОНМК, атеросклерозе сонных артерий, мерцательной аритмии.
	D	иАПФ рекомендуется начинать с минимальных доз для избежания развития «артериальной гипотонии первой дозы».
NICE	А	На 1 этапе лечения пациентам до 55 лет предложите иАПФ или недорогой БРА.
	А	Не комбинируйте иАПФ и БРА.
	А	Если АД не контролируется 1 шагом, предложите комбинированную терапию иАПФ+АК.
SIGN	R	Пациентам до 55 лет рекомендуются ЛС, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему.
AAC	А	иАПФ, БРА и ингибиторы ренина не должны комбинироваться.
	А	иАПФ и БРА повышают риск гиперкалиемии у пациентов с ХБП и в случае дополнительного приема калия или калийсберегающих диуретиков.
	А	иАПФ и БРА не должны использоваться при беременности
	А	Препаратами 1 линии могут быть иАПФ и БРА.

Продолжение табл. 4.3.6.

Название КР	Уровень доказательности	Рекомендация
ААС	В	Пациентам с ХБП и наличием альбуминурии (выше 300 мг/день) с целью замедления прогрессирования заболевания почек показана терапия иАПФ.
	В	Рекомендовано назначение иАПФ или БРА в комбинации с ТД после нескольких дней от индексного события инсульта или ТИА для снижения риска рецидива.
	В	иАПФ являются ЛП первой линии у пациентов с СД и АГ, а также при наличии альбуминурии.
ССС	В	иАПФ являются ЛП первой линии в монотерапии.
	А	иАПФ или БРА рекомендуются для пациентов с ГБ и атеросклерозом.
	А	иАПФ рекомендованы для пациентов с АГ после ИМ.
	А	иАПФ рекомендованы в качестве стартовой терапии у пациентов с систолической дисфункцией (фракция выброса меньше 40%).
	В	Для пациентов после ОНМК рекомендуется иАПФ в комбинации с ТД.
	Д	Для пациентов с левожелудочковой недостаточностью рекомендуется иАПФ.
	В	Для пациентов с ГБ и ХБП и протеинурией выше 500 мг/сутки или альбуминурия выше 30 мг/ммоль рекомендуется иАПФ.
	А	Для пациентов ГБ с СД рекомендуется иАПФ в качестве стартовой терапии.
NHFA	I, Strong	иАПФ или БРА являются ЛП первой линии у пациентов с АГ и ХБП с микро и макроальбуминурией.
	II, Strong	Для пациентов с ИМ в анамнезе показаны иАПФ для вторичной профилактики.
	II, strong	иАПФ рекомендованы для пациентов с ХСН.
ESH/ESC	В	При наличии атеросклероза сонных артерий целесообразно назначать АК и иАПФ, так как эти ЛП более эффективно замедляли прогрессирование атеросклероза, чем диуретики и БАБ.
	С	Больным из группы риска по впервые возникающей или рецидивирующей фибрилляции предсердий в качестве антигипертензивных ЛС целесообразно назначать иАПФ и БРА.
ESH/ESC	В	У больных с ГЛЖ целесообразно начинать лечение с одного из ЛП, продемонстрировавших более выраженное действие на обратное развитие ГЛЖ, т.е., иАПФ, БРА, АК
	С	Пациентам с метаболическим синдромом назначать иАПФ, БРА или АК.

Рекомендации в Кр по ГБ незначительно отличаются от международных Кр, но следует рассмотреть возможность дополнения рекомендаций по иАПФ в плане возрастной категории начала терапии иАПФ, нежелательных комбинациях, повышении риска гиперкалиемии, возможности проведения мониторинга уровня калия при фармакотерапии, лечения пациентов с ХБП.

Следует отметить, что из перечисленных иАПФ в ПЖВЛС-2017 г были включены каптоприл, эналаприл, лизиноприл. При этом в реестре ДЛО и МТ присутствуют: 2 позиции каптоприла, 19 – эналаприла, 4 - фиксированной комбинации эналаприл+гидрохлортиазид, 22 позиции – лизиноприла, 2 – лизиноприл+гидрохлортиазид, 6 - лизиноприл+амлодипин, 8 – периндоприл, 8 – периндоприл +амлодипин, 7 - периндоприл+индапамид, 10 – рамиприла, 2 – рамиприл+гидрохлортиазид, 2 – фозиноприл. Таким образом, видно, что группа иАПФ представлена на фармацевтическом рынке страны в достаточном количестве.

Далее наш анализ показал, что в Кр по ГБ группа БРА представлена механизмом действия, результатами разных исследований как SCOPE, LIFE, VALUE, MOSES по оценке их эффективности и безопасности с указанием клинических ситуаций, при которых БРА являются предпочтительными. Также как и по другим группам ЛП, они представлены показаниями к применению с указанием уровней доказательности, но без ссылок, подтверждающих эти данные. Среди препаратов БРА перечислены лозартан, ирбесартан, кандесартан, вальсартан, эпросартан. Сравнительный анализ рекомендаций в Кр по применению БРА приведен в таблице 4.3.7.

Таблица 4.3.7 - Оценочная матрица рекомендаций по блокаторам ангиотензиновых рецепторов II

Название КР	Уровень доказательности	Рекомендация
Кр ГБ	А Класс I	БРА рекомендованы в качестве ЛП первого ряда при АГ с диабетической нефропатией, протеинурией и левожелудочковой СН.
	В Класс I	БРА рекомендуется назначать пациентам после перенесенного ОНМК, ИМ, имеющим СД, метаболический

		синдром и мерцательную аритмию.
	D	БРА рекомендуется при развитии побочных эффектов иАПФ.
NICE	A	Недорогие БРА рекомендуются пациентам до 55 лет в качестве ЛП первой линии.
	A	При непереносимости иАПФ рекомендуется БРА

Продолжение табл. 4.3.7.

Название КР	Уровень доказательности	Рекомендация
NICE	A	Если АД не контролируется 1 шагом терапии, то предлагают 2 шаг с АК в комбинации БРА.
SIGN	R	БРА рекомендуются пациентам до 55 лет в качестве первой линии терапии.
AAC	A	БРА нельзя комбинировать с иАПФ.
	A	БРА повышают риск гиперкалиемии у пациентов с ХБП и в случае дополнительного приема ЛП калия или калийсберегающих диуретиков.
	A	БРА не назначаются в период беременности.
	A	Применение БРА оправдано для предотвращения рецидивов фибрилляции предсердий.
	B	При непереносимости иАПФ назначается БРА.
	B	БРА рекомендуется пациентам после инсульта и ТИА индексного события для снижения риска рецидива.
CCS	B	БРА рекомендуют в качестве стартовой терапии при АГ.
	B	БРА рекомендуют пациентам с изолированной систолической гипертензией в комбинации с ТД/ТПД, АК длительного действия.
	A	БРА рекомендуются при непереносимости иАПФ.
	A	Для пациентов с инсультом не рекомендуется комбинация иАПФ и БРА.
	A	Для пациентов с СД рекомендуется БРА.
NHFA	I, Strong	Не рекомендуется комбинация иАПФ и БРА из-за риска побочных эффектов.
	I, Strong	У пациентов с неосложненной АГ рекомендуется БРА как первая линия терапии.
	I, strong	БРА рекомендуют при непереносимости иАПФ.
ESH/ESC	A	У больных диабетом предпочтительны блокаторы РАС, особенно при наличии протеинурии или микроальбуминурии.
	B	Одновременное назначение двух блокаторов РАС не рекомендуется, и у больных диабетом его следует избегать.
	A	Хотя комбинация двух блокаторов РАС более эффективно уменьшает протеинурию, использовать ее не рекомендуется.
	C	Больным из группы риска по впервые возникающей или рецидивирующей фибрилляции предсердий в качестве антигипертензивных средств целесообразно назначать ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина.
	B	У больных с ГЛЖ целесообразно начинать лечение с одного из ЛП, продемонстрировавших более выраженное действие на обратное развитие ГЛЖ, т.е., ингибитора АПФ, блокатора рецепторов ангиотензина и антагониста кальция.
	A	Блокаторы РАС более эффективно уменьшают альбуминурию, чем другие антигипертензивные ЛП, и показаны больным АГ с микроальбуминурией или протеинурией.

С	Т.к. метаболический синдром считается “предиабетическим” состоянием, предпочтительно использовать антигипертензивные ЛП, которые могут улучшить или, по крайней мере, не ухудшают чувствительность к инсулину, такие как блокаторы РАС и антагонисты кальция.
---	---

Из приведенных международных рекомендаций можно включить в наше Кр дополнительную информацию по применению БРА, хотя рекомендации в наших Кр не сильно отличаются от международных. ЛП из группы БРА входят в ПЖВЛС-2012 (кандесартан и лозартан), но в СОЛС ВОЗ их нет, т.к. они дорогие. Их более широкое использование возможно при низкой цене. В реестре ДЛО и МТ зарегистрированы 3 позиции лозартана, 15 его комбинации – лозартан+амлодипин, 4 – лозартан+гидрохлортиазид, 3 – ирбесартана, 8 – ирбесартан+гидрохлортиазид, по 2 позиции кандесартана и вальсартана, а эпросартана нет.

Следующая группа средств в Кр по ГБ - ААБ также описаны в классическом порядке начиная с механизма действия, исследования по их эффективности и безопасности (ТОМНС, ALLHAT), характеристики ЛП данной группы (празозин, теразозин, доксазозин), показания к применению ограничены только ДГПЖ и атерогенными дислипидемиями. Сравнительные данные по рекомендациям в Кр по данной группе лекарств приводятся в таблице 4.3.8.

Таблица 4.3.8 - Оценочная матрица рекомендаций по ААБ

Название КР	Уровень доказательности	Рекомендация
Кр ГБ	А Класс I	ААБ не показаны для длительного лечения ГБ без специальных показаний.
	В Класс I	ААБ полезны при лечении ГБ сопутствующей ДГПЖ и атерогенных дислипидемиях.
NICE	А	Рассмотреть назначение ААБ при резистентной АГ на стадии 4, когда не переносится диуретики.
SIGN	R	При резистентной гипертензии на 4 шаге терапии при комбинированной терапии.
AAC	В	Применение ААБ ассоциированы с ортостатической гипертензией.
	А	ААБ рекомендуются назначать мужчинам с ДГПЖ.
CCS	А	ААБ не рекомендуются при изолированной систолической АГ в качестве первой линии терапии.

NHFA	-	Нет данных.
ESH/ESC	A	При резистентной АГ в отсутствие противопоказаний целесообразно назначать антагонисты минералокортикоидных рецепторов, амилорид и альфа-блокатор доксазозин.

Как видно из таблицы 4.3.8, рекомендации по применению ААБ в нашем Кр по ГБ не отличаются от международных рекомендаций, но в них не указано о применении ААБ при дислипидемиях. В ПЖВЛС-2018 препараты из данной группы не включены из-за высокой стоимости и ограниченных показаний к применению. В Реестре ДЛО и МТ присутствуют только 2 позиции доксазозина от одного производителя.

По плану наших исследований сравнительно изучались также рекомендации по комбинированной терапии ГБ, которые предлагаются при неэффективности монотерапии. Результаты проведенной работы приводятся в таблице 4.3.9.

Таблица 4.3.9. - Оценочная матрица рекомендаций по комбинированной антигипертензивной терапии

Название КР	Уровень доказательности	Рекомендация
Кр ГБ	D Класс I	Рекомендуются следующие рациональные комбинации: ТД+БАБ, ТД/ТПД+иАПФ, дигидропиридиновый АК+БАБ, АК+иАПФ, БАБ+ААБ.
NICE	A	Рекомендуется комбинация ЛП, если АД не контролируется 1 шагом – АК+иАПФ, АК+БРА.
		Для 3 шага терапии рекомендуется комбинация иАПФ или БРА + АК + ТПД.
SIGN	R	На 2 шаге терапии рекомендуется комбинация иАПФ+АК.
		На 3 шаге терапии – иАПФ+АК+ТПД.
		На 4 шаге терапии – иАПФ+АК+ТПД+низкие дозы спиронолактона или высокие дозы ТПД ИЛИ ААБ ИЛИ БАБ.
AAC	I	Для вторичной профилактики инсульта и ТИА рекомендуется комбинация иАПФ или БРА + ТД.
CCS	A	Рекомендуются фиксированные комбинации иАПФ+АК.
	B	БРА+АК, иАПФ или БРА + ТД/ТПД, дигидропиридиновый АК + ТД/ТПД.
	C	Дигидропиридиновый АК +АПФ.
	D	Не рекомендуется комбинация иАПФ и БРА, недигидропиридиновый АК и БАБ.
	B	После ишемического инсульта рекомендуется комбинация иАПФ + ТД/ТПД.
	A	При СД предпочтительная комбинация иАПФ + дигидропиридиновый АК.

NHFA	I	Эффективные комбинации при СД и дислипидемиях иАПФ/БРА + АК. При СН и после инсульта – иАПФ/БРА + ТД. После ИМ, СН – иАПФ/БРА + БАБ. При симптоматической КБС – БАБ + дагидропиридиновый АК
	II	При нарушении толерантности к глюкозе, метаболическом синдроме не рекомендуется комбинация ТД + АК, ТД + БАБ.
	I	Противопоказанные комбинации: иАПФ + БРА, верапамил + БАБ.

Продолжение табл. 4.3.9.

Название КР	Уровень доказательности	Рекомендация
ESH/ESC	B	Комбинации двух антигипертензивных ЛП в фиксированных дозах в одной таблетке могут быть рекомендованы и предпочтительны, так как уменьшение числа ежедневных таблеток улучшает приверженность лечению, которая у больных АГ низкая.
	A	Достижение целевого АД обычно требует комбинированной терапии при АГ с нефропатией рекомендуется комбинировать блокаторы РАС с другими антигипертензивными ЛП.
	C	Бета-блокаторы (кроме вазодилатирующих бета-блокаторов) и диуретики следует рассматривать только как дополнительные ЛП, предпочтительно в комбинации с калийсберегающим диуретиком при метаболическом синдроме.
	-	Оптимальные комбинации: иАПФ/БРА + ТД, АК +ТД, иАПФ/БРА + АК, ТД + БАБ.

Анализ комбинаций, рекомендованных в нашем Кр показал, что в международных рекомендациях мы не нашли комбинацию БАБ+ААБ. В нашем Кр по ГБ рекомендованы такие комбинации, но при этом не указано при каких коморбидных состояниях с ГБ они предпочтительны. Исходя из этого, нами рекомендуется обновить рекомендации по комбинированной терапии ГБ и показаниям к их применению. В реестре ДЛО и МТ имеются фиксированные комбинации отдельных АГП.

Как было нами отмечено, для оценки рекомендаций по фармакотерапии была выбрана еще одна нозологическая форма из числа приоритетных НИЗ - СД 2 типа. С этой целью по СД 2 типа (2017) нами проводился поиск международных Кр, по ссылкам, указанным в наших Кр по СД. К сожалению, из 12 перечисленных источников в нашем Кр только в 2-х найдены гайдлайны и

при дополнительном поиске нами найдены еще 2 Кр. Результаты проведенной работы представлены в таблице 4.3.10.

Таблица 4.3.10 - Стратегия поиска международных КР по СД 2 типа

№	Название КР	Доступен по ссылке
1	Фармакологический менеджмент гликемического контроля у пациентов с СД 2 типа. (<i>Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes. SIGN 154, November, 2017</i>)	http://www.sign.ac.uk/assets/sign154.pdf

Продолжение табл. 4.3.10

№	Название КР	Доступен по ссылке
2	Диабет (1 тип и 2 тип) у детей и молодых людей: диагностика и менеджмент. Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management, NICE, 2015, 2018.	www.nice.org.uk/guidance/ng18
3	Руководство по второй и третьей линии препаратов и типов инсулина для контроля уровня глюкозы у небеременных взрослых с СД. (Guidelines on second-and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus, WHO, 2018)/	http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272433/9789241550284-eng.pdf
4	Фармакологический гликемический менеджмент СД 2 типа у взрослых. (Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults, 2018 Canadian Diabetes Association. - Clinical Practice Guidelines/ Can J Diabetes 42 (2018) S80–S87	http://guidelines.diabetes.ca/docs/CPG-2018-full-EN.pdf

Из найденных Кр нами выкопировались все рекомендации по фармакотерапии пациентов с СД 2 типа и сопоставлялись с рекомендациями из нашего Кр. Эти данные приведены в таблице 4.3.11.

Таблица 4.3.11 - Матрица рекомендаций по фармакотерапии СД 2 типа (SIGN)

Уровень доказательности	Рекомендации
R, 1+	Метформин следует рассматривать как вариант лечения первой линии для людей с СД 2.
R, 1+	Производные сульфонилмочевины следует рассматривать как пероральные ЛП первой линии у людей, которые не переносят или имеют противопоказания к метформину.
R, 1+	Производные сульфонилмочевины следует использовать как дополнение ко второй или третьей линии терапии.
R, 1++	У лиц с СД 2 и установленным ССЗ следует рассмотреть иSGLT-2 с доказанной сердечно-сосудистой пользой (в настоящее время

	эмпаглифлозин и канглифлозин).
R, 1+	Для лиц с СД 2 и установленным ССЗ следует рассмотреть терапию a-GLP-1 с доказанной сердечно-сосудистой пользой (особенно лираглутид).
R, 1++	Пиоглитазон следует рассматривать для снижения HbA1c, как правило, при проведении двойной или тройной терапии. Пиоглитазон не должен использоваться у пациентов с сердечной недостаточностью. При длительном применении пиоглитазона следует учитывать риск переломов.
R, 1++	иДПП-4 рассматриваются для снижения HbA1c в качестве 2-й или 3-й линии терапии.

Продолжение табл. 4.3.11

Уровень доказательности	Рекомендации
R, 1+	У пациентов с СД 2 и SGLT-2 рассматриваются как дополнение к терапии метформином.
R, 1+	Прием метформина может быть продолжен когда начата ИТ для лучшего гликемического контроля.
R, 1+	При добавлении инсулина к метформину следует использовать один раз в день НПХ инсулин. Базовые аналоги инсулина следует рассматривать у пациентов с риском гипогликемии, например, у тех, кто страдает от повторяющихся эпизодов гипогликемии или нуждается в помощи с инъекциями инсулина.
R, 1+/1++	При начале терапии инсулином необходимо вводить базовый инсулин перед сном и дозу титровать против утренней (голодной) глюкозы. Если уровень HbA1c не достигает цели, следует учитывать добавление прандиального инсулина.
R, 1+	Растворимый человеческий инсулин или быстродействующие аналоги инсулина могут использоваться при интенсификации режимов инсулина для улучшения или поддержания гликемического контроля.

Как видно из приведенных данных, во всех Кр метформин (МФ) является ЛП выбора при стартовой терапии СД 2 типа. Как было выявлено, в нашем Кр по СД 2 типа, перечислены все группы сахароснижающих ЛС, их фармакологические характеристики, но не приведены уровни доказательности по их применению.

Имеются только 4 рекомендации по фармакотерапии с указанием уровней доказательности по:

1) применению МФ для стартовой терапии СД 2, если нет противопоказаний (уровень А);

- 2) назначению инсулинотерапии (ИТ) пациентам с впервые выявленным СД 2 наличием выраженных симптомов или при значительном повышении уровня глюкозы/HbA1c;
- 3) если в течение 3 месяцев на фоне монотерапии не удастся достичь целевого уровня HbA1c, необходимо добавить 2-й препарат как α -ГПП-1 или базальный инсулин (уровень А);
- 4) у пациентов не достигших гликемической цели, ИТ не должна задерживаться (уровень В).

Как видно из таблицы 4.3.12, в отличие от наших рекомендаций в SIGN даны рекомендации, кроме метформина, по применению других групп пероральных сахароснижающих ЛС - производных сульфонилмочевины (ПСМ), ингибиторов дипептидилпептидазы -4 (иДПП-4), агонистов глюкагоноподобного пептида (α -ГПП-4), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иSGLT-2/ иНГЛТ-2), тиазолиндионов (TZD/ТД), а также по применению препаратов инсулина.

В рекомендациях NICE указана только одна рекомендация по применению МФ при диагностике СД 2 у детей и молодых лиц. Остальные все рекомендации посвящены лечению СД 1 типа и осложнений, образовательным мероприятиям.

Следует отметить, что ключевые рекомендации Кр ВОЗ в основном отражают вопросы фармакотерапии 2-й и 3-й линии и представлены ниже.

1. Назначать ПСМ пациентам с СД 2, которые не достигают гликемического контроля только с МФ или у которых есть противопоказания к нему (сильная рекомендация, умеренного качества). При этом есть примечание, что ПСМ не назначать пациентам старше 60 лет, из данной группы более безопасный по гипогликемии является гликлазид, и отдавать ему предпочтение у пациентов с гипогликемиями, риском падения, одиноким, лицам за рулем или работающим за оперативными машинами.

2. Назначать человеческий инсулин пациентам с СД 2, которые не достигли гликемического контроля МФ или ПСМ (сильная рекомендация, очень низкого качества).
3. Если применение инсулина не подходит пациенту, может быть добавлен иDPP-4, иSGLT-2 или TZD (слабая рекомендация, очень низкого качества доказательство). Лечение инсулином может быть неподходящим, если обстоятельства затрудняют его использование (например, люди, которые живут в одиночку и зависят от других, чтобы вводить им инсулин).
4. Использовать человеческий инсулин для управления уровнем глюкозы в крови у взрослых с диабетом типа 1, а также у взрослых с диабетом типа 2, которым показано назначение инсулина (сильная рекомендация, данные низкого качества). Рекомендация охватывает как ЛП короткого действия (обычный человеческий инсулин (RHI), так и средней продолжительности человеческий инсулин (инсулин NPH). Рекомендация является сильной, поскольку отсутствуют доказательства лучшей эффективности аналогов инсулина, и человеческий инсулин обладает лучшим профилем использования.
5. Рассматривать применение аналогов инсулина длительного действия для управления уровнем глюкозы в крови у взрослых с СД 1 или СД 2, у которых наблюдается частая тяжелая гипогликемия с человеческим инсулином (слабая рекомендация, умеренное качество доказательств тяжелой гипогликемии). Рекомендация является слабой рекомендацией, отражающей отсутствие или очень низкое качество доказательств для любого из долгосрочных результатов, таких как хронические диабетические осложнения и смертность, и значительно более высокие затраты для аналогов инсулина длительного действия по сравнению с человеческими инсулинами.

В Кр Канадского общества по диабету даны рекомендации по применению МФ при диагностике СД 2 в сочетании с мероприятиями по здоровому поведению (градация D, консенсус). МФ должен быть выбран по сравнению с другими сахароснижающими ЛП в связи с его низким риском

гипогликемии и увеличению веса (градация А, уровень 1А) и многолетним опытом по его применению (градация D). Указано, что лица с метаболической декомпенсацией (например, выраженная гипергликемия, кетоз или непреднамеренная потеря веса) должны получать инсулин с МФ или без него для коррекции относительного дефицита инсулина (градация D). У пациентов с СД 2 и клиническими ССЗ, которые не достигли гликемического контроля сахароснижающими ЛП и $eGFR > 30$ мл/мин/1,73 м², следует добавить ЛП с доказанным результатом по снижению ССР: по основным событиям – эмпаглифлозин (градация А, уровень 1А), лираглутид (градация А, уровень 1А), канаглифлозин (градация С, уровень 2); по сердечной недостаточности – эмпаглифлозин (градация В, уровень 2), канаглифлозин (градация С, Уровень 2); по прогрессированию нефропатии – эмпаглифлозин (градация В, уровень 2), канаглифлозин (градация С, уровень 3). Пациентам с СД 2 без клинического ССЗ, которые не достигли гликемического контроля сахароснижающими ЛП, следует рассмотреть дополнительно иДПП или α -GLP-1 к секретогам инсулина, инсулину и TZD, если риск гипогликемии и увеличения веса низкие. Пациентам с СД 2 с метаболической декомпенсацией (гипергликемия, кетоз или непреднамеренная потеря веса) необходимо назначить инсулин (градация D). При высоком риске гипогликемий рассмотреть назначение аналогов инсулина (градация А, уровень 1А).

Из всех перечисленных ЛП в Кр по СД 2 (2017) и международных Кр в ПЖВЛС-2017 включены инсулин, МФ, гликлазид, глибенкламид, глимепирид, глюкагон. Надо отметить, что эти же ЛП имеются в реестре ДЛО и МТ.

Для оценки фармакотерапии при ХОБЛ мы использовали утвержденный сборник Кп по пульмонологии (2015 г.). В данный сборник включен большой список заболеваний, в том числе ХОБЛ. К сожалению, отдельного Кр по ХОБЛ не разработано. В Кп в представленных рекомендациях по фармакотерапии не указаны уровни доказательности, но есть их указание в рекомендациях по нефармакологическим вмешательствам, все рекомендации Кп были основаны на GOLD руководствах 2011 и 2014 гг. При лечении рекомендуется

использовать ингаляционные ЛП в виде дозированных аэрозолей, при этом отдавать предпочтение бета₂-агонистам и М-холинолитикам пролонгированного действия, в качестве альтернативы предлагается теофиллин, для повышения эффективности лечения применять комбинации бронходилататоров. Рекомендуемые препараты приведены в Кп с указанием разовых доз и длительности действия. Согласно рекомендациям, из бронходилататоров длительного действия представлены: формотерол, индакатерол, тиотропия бромид. При этом следует отметить, что не рекомендуется использовать муколитические средства и протеолитические ферменты. Тактика фармакотерапии ХОБЛ представлена для групп пациентов А, В, С, Д в зависимости от выраженности клинической картины, величине постбронхиального значения ОФВ₁ и частоте обострения в год. В зависимости от группы лечения рекомендуются фармакотерапия 1-й, 2-й линии и альтернативное лечение. При этом в Кп не описано, по каким критериям пациентов разделить на эти группы.

Для оценки рекомендаций из Кп по ХОБЛ мы сравнили их с международными рекомендациями из Кр NICE (2010 г), GOLD (2017, 2018), которые мы нашли при поиске. В NICE было представлено Кр «ХОБЛ у пациентов старше 16 лет: диагностика и менеджмент» [321]. Т.к. Кп по ХОБЛ утверждено в 2015 году, и информация, представленная в NICE КР 2010, уже требует обновления, конструктивных изменений в фармакотерапии мы не нашли, и для сравнения остановились на Кр GOLD [319].

Согласно GOLD 2017 и 2018 рекомендовано использовать ингаляционные бронходилататоры при ХОБЛ на регулярной основе для профилактики или снятия симптомов (уровень А). С этой целью применять короткого действия бета₂-агонисты или М-холинолитики (уровень А), а для улучшения ОФВ₁ и симптомов их комбинации (уровень А). Для улучшения функции дыхания, одышки, снижения частоты обострений использовать длительного действия бета₂-агонисты и М-холинолитики (уровень А), при этом М-холинолитики по эффективности лучше, чем бета₂-агонисты (уровень А) и снижению

госпитализаций (уровень В), а их комбинация улучшает ОФВ₁ и снижает симптомы по сравнению с монотерапией (уровень А), также данная комбинация или иГКС/длительного действия бета₂-агонисты снижают обострения (уровень В). Тиотропия бромид улучшает эффективность дыхательной реабилитации и упражнений (уровень В). Теофиллин обладает незначительным бронходилатирующим эффектом при стабильной ХОБЛ (уровень А) и приносит среднюю симптоматическую пользу (уровень В). Рекомендации по проведению противовоспалительной терапии посвящены применению иГКС, пероральным ГКС, ингибиторам фосфодиэстеразы-2 (иФДЭ-2), антибиотиков, муколитиков и другим препаратам. GOLD 2017 и 2018 рекомендуют использовать иГКС у пациентов с обострениями, со средней и тяжелой степенью тяжести ХОБЛ в комбинации с длительного действия бета₂-агонистами (уровень А), но регулярное использование иГКС повышает риск пневмонии особенно с тяжелым течением (уровень А). Применение тройной ингаляционной терапии иГКС/длительного действия бета₂-агонисты и М-холинолитики снижает риск обострения (уровень В) и улучшает легочную функцию (уровень А). Длительное же применение пероральных ГКС дает побочные эффекты (уровень А). иФДЭ-2 улучшают легочную функцию и тяжесть обострений (уровень А), также у пациентов, получающих фиксированную комбинацию длительного действия бета₂-агонист+иГКС улучшает легочную функцию и снижает обострения (уровень А). Применение азитромицина и эритромицина длительными курсами снижает риск развития обострения более чем на 1 год (уровень А), но при этом лечение азитромицином связано с повышением случаев бактериальной резистентности (уровень А) и нарушением слуха (уровень В). Регулярное применение муколитиков и карбоцистеина снижают риск обострений у выборочных пациентов (уровень В). Отдельно даны рекомендации по применению симвастатина без показаний у пациентов с ХОБЛ, что повышает риск обострений (уровень А). Однако, обсервационные исследования показали, что применение статинов у пациентов с ХОБЛ и коморбидными состояниями (ССЗ

и метаболические изменения) оказывают положительный эффект в отношении исходов (уровень С). Относительно применения лейкотриеновых модификаторов у пациентов с ХОБЛ адекватно проведенных исследований не было.

Рекомендации по фармакотерапии в Кп по ХОБЛ и GOLD2017 и 2018 схожи, отличие только в том, что в GOLD указаны уровни доказательности по применению ЛП.

Заключение по 4 главе

Результаты наших исследований, представленные в данной главе, продемонстрировали необходимость разработки и утверждения соответствующих документов, четко регламентирующих содержания Кр и Кп, с предварительным утверждением оценки не только клинического содержания и методологического качества Кр, но и с оценкой процессов соблюдения утвержденной методологии разработки и адаптации Кр, основанных на ДМ. Кроме того, перед началом их разработки необходимо проводить обучение разработчиков методологическим процедурам написания Кр и Кп.

Само собой разумеется, что для эффективного внедрения разработанных Кр, необходимо надлежащее ресурсное и медико-технологическое обеспечение существующей системы здравоохранения с целью обеспечения пациентов качественной медицинской помощью. При этом очень важным является обеспечение равных возможностей для выполнения медицинских вмешательств, согласно разработанным Кр и Кп всеми лечебно-профилактическими организациями, что позволит исключить дискриминацию пациента в зависимости от территориального размещения, административного подчинения и других факторов при оказании помощи со стороны ОЗ.

Выполнение рекомендаций Кр и Кп зависит не только от медицинского обеспечения, знаний и решения врача, но и от экономической доступности той или иной диагностической или лечебной технологии для пациента. Случаи недоступности доказательно эффективной услуги для пациента также должны быть рассмотрены с этической точки зрения.

Результаты критической оценки утвержденных Кр с использованием инструментов AGREE и AGREE II показали, что есть определенные проблемы, связанные с привлечением к разработке специалистов соответствующих профилей, специальностей.

В Кр и Кп, в которых пациенты включены в МДРГ, отсутствует информация о том, как разработчики узнавали мнения и предпочтения пациентов, не указаны ссылки на источники, где были изучены предпочтения пациентов.

Также следует указать, что при формировании рекомендаций разработчики не подкрепляют их соответствующими доказательствами, в отдельных Кр рекомендации не выделены, и теряются в тексте Кр, что затрудняет их поиск и восприятие. Иногда рекомендации были представлены неконкретно и двусмысленно (образно говоря «можно и то, и другое»). Из проанализированных нами 9 Кр, только в 3-х из них отражены вопросы возможности их внедрения.

Данные факты свидетельствуют о том, что утвержденные Кр проходили в основном оценку по клиническому содержанию Кр, о чем свидетельствуют полученные рецензии от специалистов, но при этом не проводилась оценка качества их подготовки с использованием инструментов AGREE, а также на соблюдение методологии разработки и адаптации Кр, принятых у нас в стране.

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

Проведенные нами исследования по сравнительному анализу рекомендаций в международных Кр и разработанных нашими специалистами руководствах по приоритетным НИЗ обнаружили отдельные нестыковки между ними. Так, в Кр по лечению ГБ, разработанном нашими специалистами, был указан срок пересмотра, который давно истек и к настоящему времени не определен. По многим позициям рекомендации по ГБ в нашем Кр совпадают с международными, но тем не менее имеются моменты для учета при разработке

новых Кр по отдельным группам антигипертензивных ЛП по части доказательности, уточненным показаниям, противопоказаниям, особым условиям применения, дозировкам и т.д. Примерно такие же предложения по доработке рекомендаций по применению ЛС отмечены при фармакотерапии СД 2-го типа и ХОБЛ.

ГЛАВА 5

ОЦЕНКА РАЦИОНАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ОРГАНИЗАЦИЯХ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

5.1. Фармакоэпидемиологический анализ использования лекарственных средств в ОЗ КР

На основе специально разработанной карты-чек-листа по оценке использования ЛС (КЧЛ ОИЛС) нами проведен ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ листов назначений 1378 историй болезни (ИБ) пациентов, получавших стационарное лечение в терапевтических отделениях ОЗ г. Бишкек за период 2014-2016 гг.

При исследовании установлено, что 52% анализируемых ИБ принадлежали представителям мужского и 48% - женского пола.

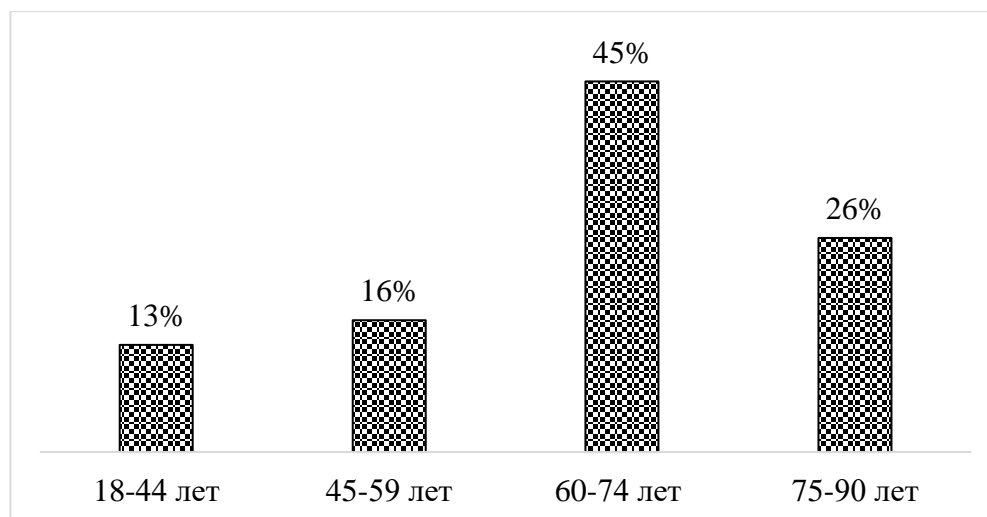


Рис. 5.1.1. Распределение пациентов по возрастным категориям

Возрастное распределение пациентов показало, что 71,6% (987) ИБ от общего числа относились к пациентам пожилого возраста.

При изучении ИБ терапевтического отделения, они были распределены по основному диагнозу, указанному первым в перечне выставленных диагнозов каждому пациенту, для дальнейшего анализа вопросов фармакотерапии которые представлены на рисунке 5.1.2.

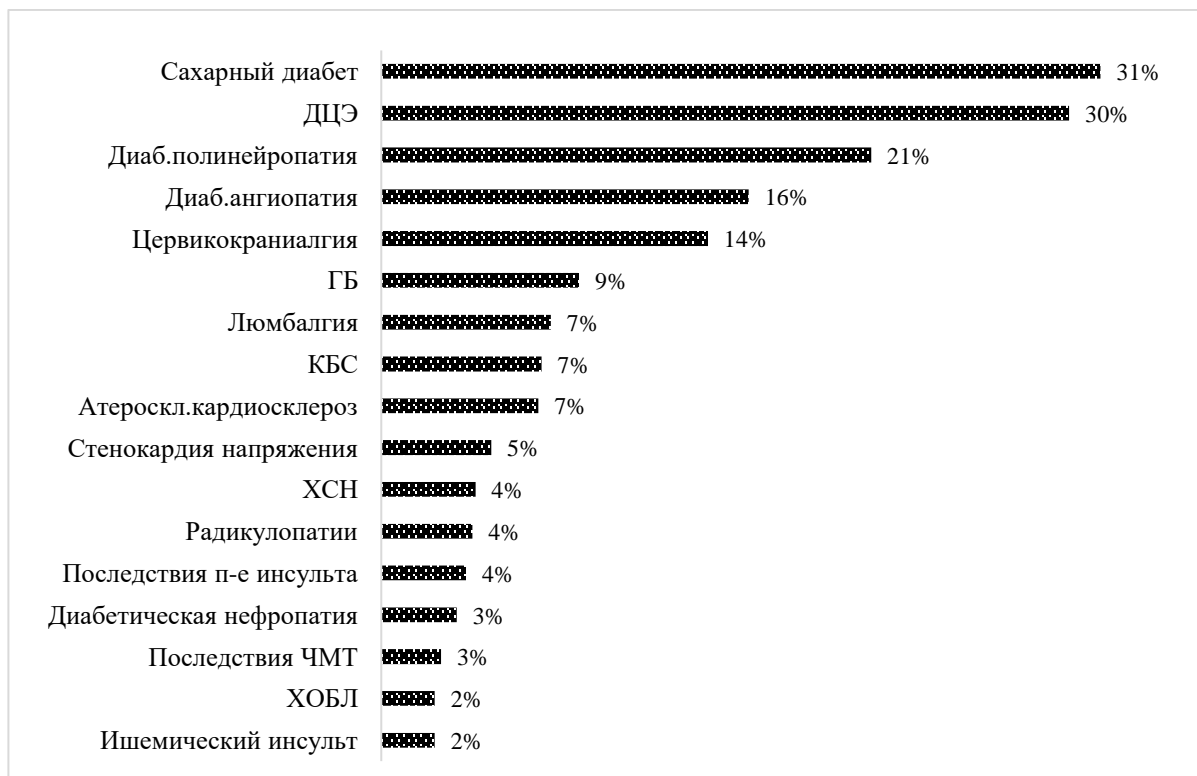


Рис. 5.1.2. Основной диагноз пациентов в терапевтическом отделении

Результаты нашего изучения ИБ показывают, что в анализируемых историях были обозначены по основному диагнозу всего 17 нозологий. При этом преобладающим диагнозом с долей в 31% был СД, затем ДЦЭ – 22% и убывающем порядке были выделены: диабетическая полинейропатия (21%), диабетическая ангиопатия (16%), цервикокраниалгия (14%), ГБ (9%), КБС (7%), люмбалгия (7%) и т.д. (рис. 5.1.2).

Среди сопутствующих диагнозов (рис. 5.1.3) преобладает ГБ (51%), ожирение (24%), гиперхолестеринемия (23%), атеросклероз сосудов (22%), ДЦЭ (19%), ХСН (18%).

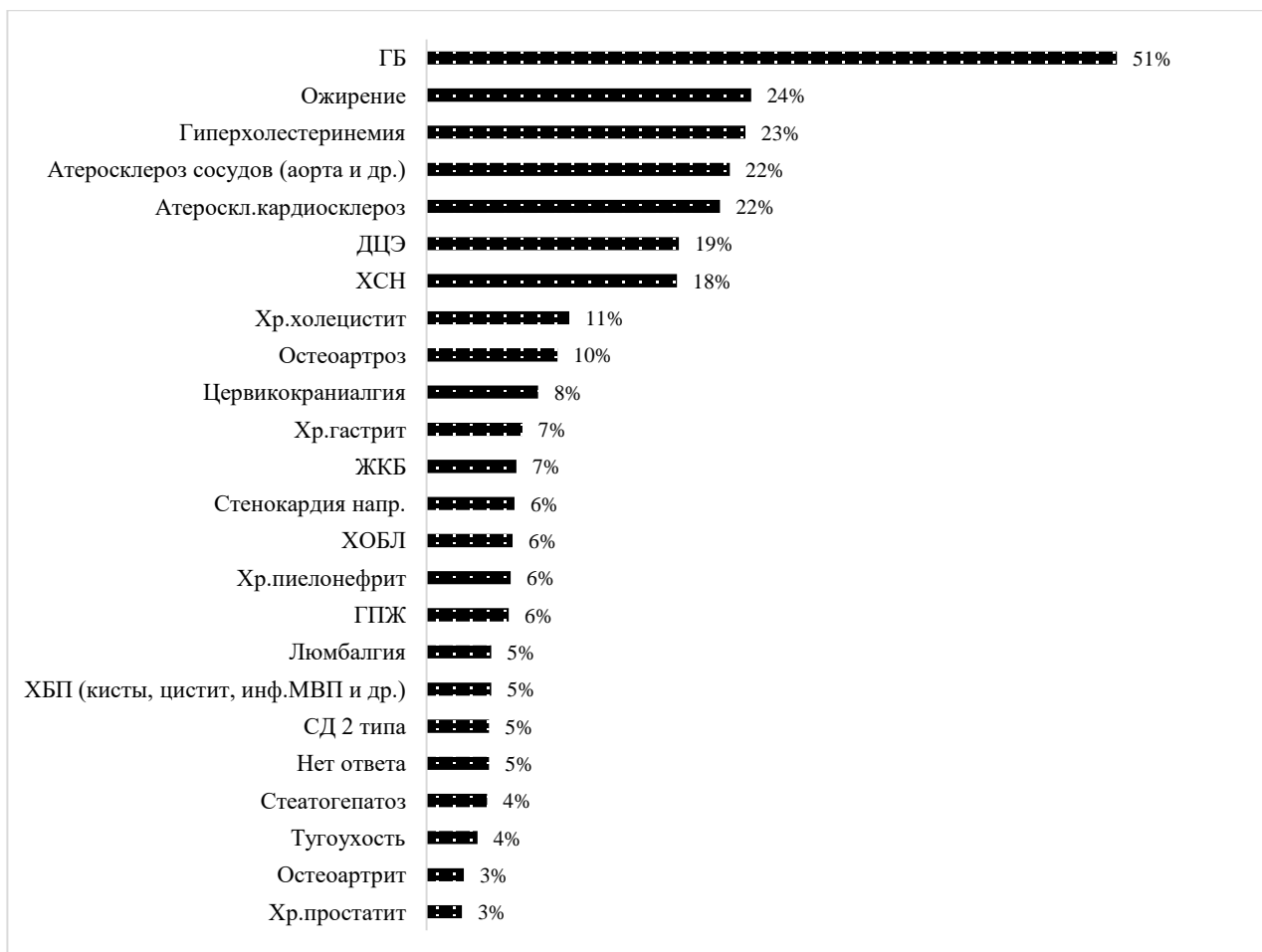


Рис. 5.1.3. Перечень сопутствующих диагнозов

Сроки госпитализации при данных заболеваниях показали следующие данные (рис. 5.1.4).

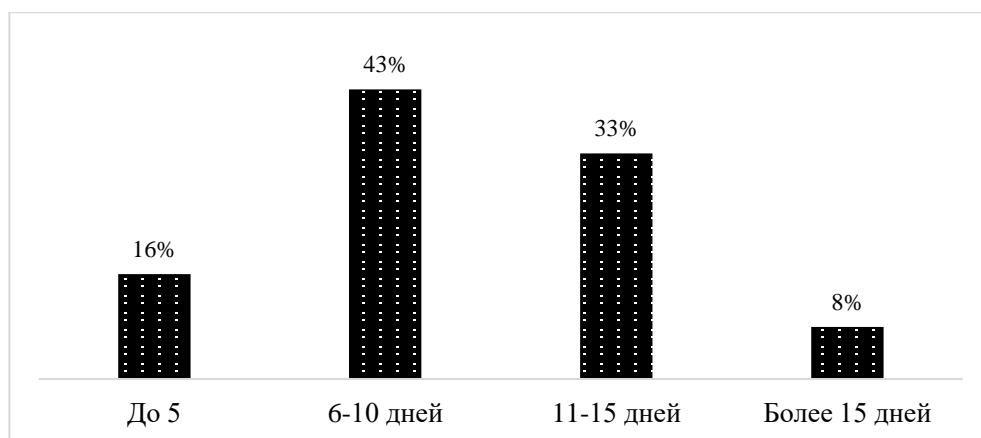


Рис. 5.1.4. Количество койко-дней в стационаре

На рис. 5.1.4 видно, что среднее количество койко-дней у 43% пациентов составляло 6-10 дней и у 33% - 11-15 дней.

Далее, по плану наших исследований, из листов назначений по этим ИБ проведена выкопировка ЛС в КЧЛ ОИЛС для анализа РИЛС. Полученные при этом данные, по всем прописанным ЛС по частоте их использования представлены на рисунке 5.1.5.

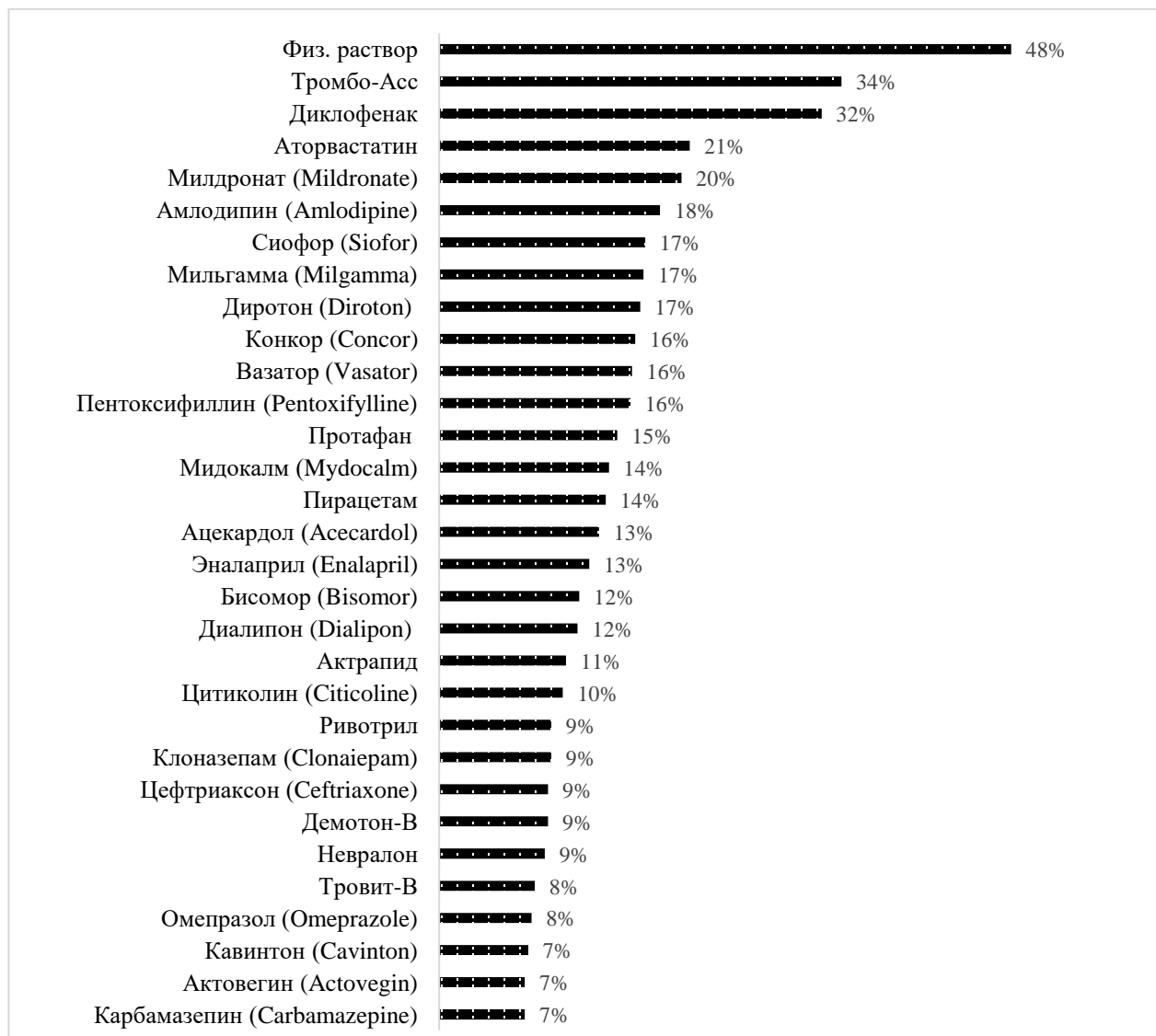


Рис. 5.1.5. Перечень всех прописанных ЛС по частоте их назначения

Из рисунка 5.1.5 видно, что в перечне выписанных ЛС числятся наименования 21 ЛП из многочисленных групп ЛС. С целью оценки проведенной фармакотерапии по основной нозологии нами был составлен список назначения по первому ЛП. Полученные при этом результаты приведены на рисунке 5.1.6.

Как видно из представленных на рисунке 5.1.6 данных, в перечне представлены всего 30 наименований ЛП из разных фармакологических групп, при этом ЛП указаны под МНН только в 30% случаев, в 70% - под разными торговыми названиями, что не соответствует принципам РИЛС ВОЗ.

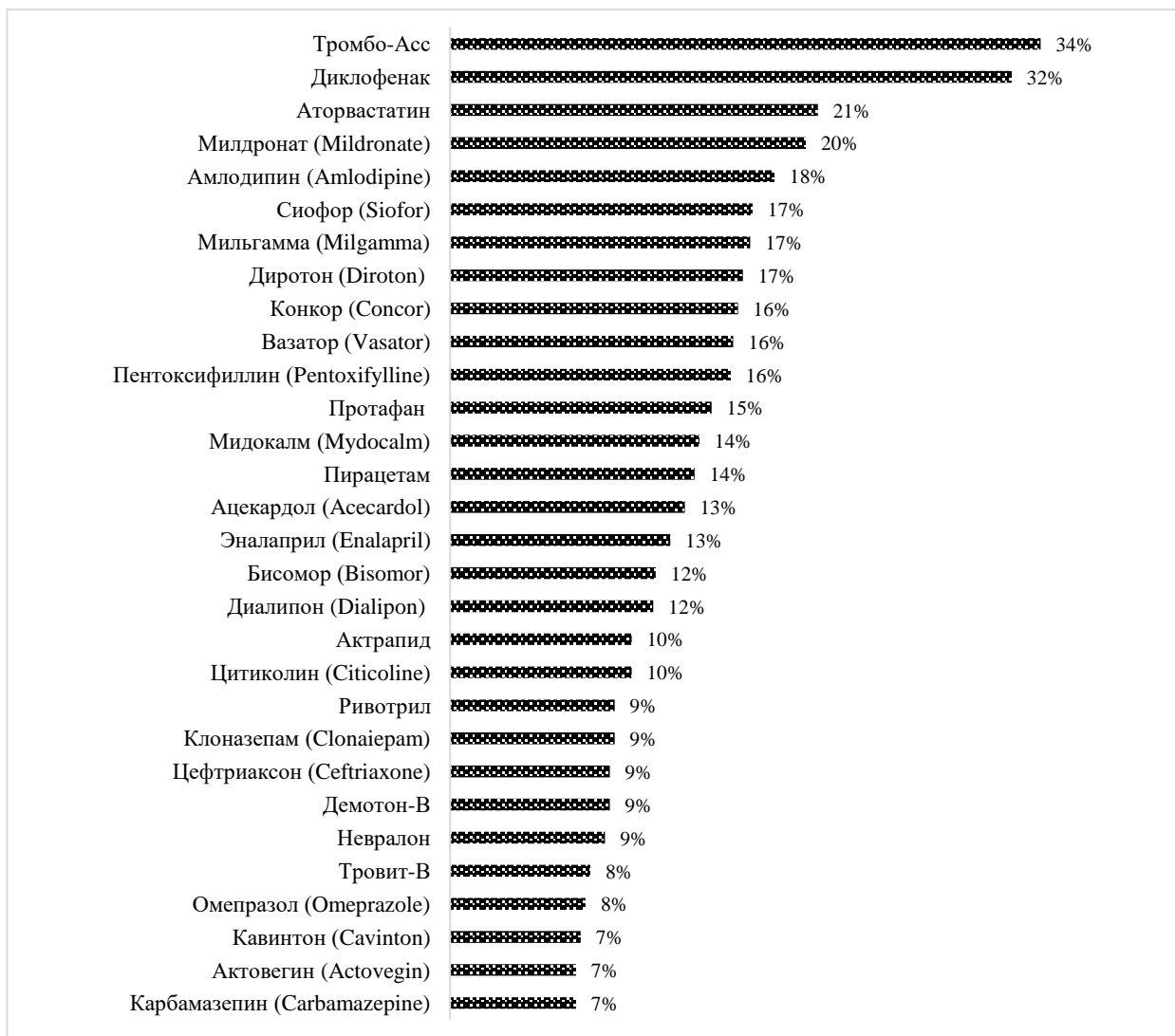


Рис. 5.1.6. Перечень лекарств по первому препарату из числа назначенных

С целью оценки проведенной фармакотерапии по отдельным нозологическим формам нами проводился анализ назначений по основному (первому) диагнозу. Результаты проведенной нами аналитической работы приводятся по НИЗ – СД 2 типа, ГБ, ХОБЛ.

Анализ фармакотерапии СД согласно данным, полученным при обработке 425 КЧЛ ОИЛС, представлен в таблице 5.1.1.

Таблица 5.1.1 - Структура назначений при СД

№	ЛП, назначенные при СД	Кол-во назначений	%
1	Аторвастатин	215	51%
2	Диротон® (лизиноприл)	204	48%
3	Сиофор® (метформин)	202	48%
4	Протафан®	200	47%
5	Ацекардол® (АСК)	197	46%
6	Диалипон® (тиоктовая кислота)	153	36%
7	Бисомор® (бисопролол)	148	35%
8	Актрапид®	140	33%
9	L- Липоевая кислота	111	26%
10	Метформин	99	23%
11	Мидокалм®	72	17%
12	Амлодипин	60	14%
13	ХумалогМикс®	60	14%
14	Вазатор® (аторвастатин)	45	11%
15	Тромбо-АСС® (АСК)	47	11%
16	Глибенкламид	44	10%
17	Тиогамма®	43	10%
18	Цефтриаксон	38	9%
19	Ципрофлоксацин	34	8%
20	Бисопролол	34	8%
21	Амвастан® (аторвастатин)	38	8%
22	Диклофенак	34	8%
Итого назначений		2218	
Количество КЧЛ ОИЛС		425	

Как видно из таблицы 5.1.1, при фармакотерапии 425 пациентов с основным диагнозом СД было сделано 2218 назначений из 22 ЛП. ЛП указаны под МНН в 36,4% ИБ, и в 63,6% - под разными торговыми наименованиями из разных фармакологических групп. Данный факт указывает на игнорирование политики ВОЗ относительно использования генерических наименований ЛС.

Фармакотерапия СД в терапевтическом отделении проводилась в 48% случаях сиофором (метформином), в 23% - метформином, что соответствует рекомендациям по лечению в Кр по СД 2, также были назначены в 47% случаях аналоги инсулина (Протофан – инсулин аспарт), в 14% - Хумалог Микс, в 33% человеческий инсулин короткого действия (Актрапид). Назначение инсулинов указывает на интенсификацию терапии СД 2. В 70,12% случаях пациентам назначался аторвастатин, что соответствует рекомендациям по лечению

дислипидемии у пациентов с СД 2 с очень высоким риском (уровень А). Для снижения риска инсульта, инфаркта миокарда или сосудистой смерти при наличии СД рекомендована в качестве вторичной профилактики АСК (уровень А), в КЧЛ ОИЛС назначение АСК указано в 57,41% случаях под разными торговыми наименованиями.

В качестве антигипертензивных ЛС назначались под торговыми наименованиями иАПФ (препараты лизиноприла) 48% пациентам, БАБ (препараты бисопролола) – 42,8%, АК (препараты амлодипина) – 14%. Согласно Кп пациентам с СД и сопутствующей ГБ рекомендованы иАПФ или БРА в комбинации недигидропиридиновым АК или ТЗД, но по данным КЧЛ ОИЛС иАПФ получали 48%, недигидропиридиновые АК и ТЗД пациентам не назначались, но предписаны в 42,8% случаях БАБ. Также следует отметить, что в 89,18% случаях назначались ЛС с недоказанной эффективностью.

Для оценки РИЛС при фармакотерапии ГБ все назначения выкопированы в КЧЛ ОИЛС, которые представлены в таблице 5.1.2.

Таблица 5.1.2 - Перечень назначенных ЛС при ГБ

№	ЛП, назначенные при ГБ	кол-во	%
1	Милдронат®	108	87%
	Тромбо-АСС®	98	79%
2	Тровит-В®	83	67%
3	Конкор® (бисопролол)	60	48%
4	Амлодипин	59	48%
5	Аторвастатин	49	40%
6	Норваск® (амлодипин)	44	35%
7	Диротон® (лизиноприл)	43	34%
8	Пирацетам	40	32%
9	Фуросемид	39	31%
10	Айра-Сановель® (кандесартан)	38	30%
11	Актовегин®	36	29%
12	Дифосфоцин® (цитиколин)	36	29%
13	Сермион® (ницерголин)	33	27%
14	Аторис® (аторвастатин)	32	26%
15	Ривотрил® (клоназепам)	28	23%
16	Валз® (валсартан)	28	23%
17	Клоназепам	26	19%
18	Невралон®	24	19%
19	Диклофенак	24	19%
20	Верошпирон® (спиронолактон)	23	18%
21	Триграм® (торасемид)	23	18%

Продолжение табл. 5.1.2

№	ЛП, назначенные при ГБ	кол-во	%
22	Варфарин	15	12%
23	Гепарин	15	12%
24	Сиофор® (метформин)	14	11%
25	Дигоксин	14	11%
26	Кардура® (доксазозин)	11	9%
27	Цефтриаксон	8	6%
Итого назначений ЛС		1011	
Количество КЧЛ ОИЛС		124	

Из таблицы 5.1.2, следует, что при фармакотерапии ГБ согласно 124 КЧЛ ОИЛС пациентам были сделаны 1011 назначений из 27 ЛП из разных фармакологических групп: в 37% ЛП назначались под генерическим наименованием и в 63% - под торговыми наименованиями.

Средний возраст пациентов составил 73,2 года, при этом каждый пациент в день получал 8,2 препарата. Анализ по назначенным ЛС показывает, что 79% пациентам назначалась антиагрегантная терапия АСК и 65,3% - гиполипидемическая терапия аторвастатином. В качестве АГС использовали следующие группы: иАПФ – препараты лизиноприла (34%), БАБ – препараты бисопролола (43%), БРА – препараты кандесартана, валсартана (47,1%), АК – препараты амлодипина (73,6%), ААБ – доксазозин (8%). Также следует отметить назначение ЛС с недоказанной эффективностью в 87% случаях - милдронат®, в 67% - тровит В®, в 32% - пирацетам, в 29% - актовегин®, в 29% - дифосфоцин®, в 27% - сермион®, в 19% - невролон®, что указывает на нерациональное использование ЛС.

Также нашим аналитическим исследованием были охвачены 27 ИБ с основным диагнозом ХОБЛ (табл. 5.1.3).

Таблица 5.1.3 - Перечень лекарственных препаратов, назначенных пациентам с диагнозом ХОБЛ

№	ЛП, назначенные при ХОБЛ	КОЛ-ВО	%
1	Амброксол	25	93%
2	Эуфиллин	25	93%
3	Цефтриаксон	19	70%
4	АЦЦ® (ацетилцистеин)	18	67%

Продолжение табл. 5.1.3.

№	ЛП, назначенные при ХОБЛ	КОЛ-ВО	%
5	Дексаметазон	17	63%
6	Кавинтон® (винпоцетин)	17	63%
7	Милдронат®	17	63%
8	Тромбо-АСС® (АСК)	16	59%
9	Пирацетам	15	56%
10	Амлодипин	13	48%
11	Конкор® (бисопролол)	13	48%
12	Атровент®	12	44%
13	Ривотрил® (клоназепам)	11	41%
14	Нормодипин® (амлодипин)	8	30%
15	ТАД-600® (глутатион)	8	30%
16	Клоназепам	8	30%
17	Ультрацеф® (цефкином)	6	22%
18	Сальбутамол	6	22%
19	Зинкобекс® (азитромицин)	6	22%
20	Серетид®	3	11%
21	Левозин® (левофлоксацин)	5	19%
22	Макропен® (мидекамицин)	5	19%
23	Вазатор® (аторвастатин)	4	15%
24	Лориста® (лозартан)	4	15%
25	Преднизолон	4	15%
26	Тавегил	4	15%
Итого назначений		285	
Количество КЧЛ ОИЛС		27	

Как видно из таблицы 5.1.3, с основным диагнозом ХОБЛ анализ лекарственной терапии проводился у 27 пациентов, которым были сделаны 285 назначений из 26 наименований ЛП. При этом анализ данных по индикаторам назначения показывает, что под генерическими наименованиями (МНН) выписаны ЛС в 37,5% случаях и торговыми названиями – в 62,5% случаях, что указывает на нарушения политики РИЛС ВОЗ.

Средний возраст пациентов с ХОБЛ составлял $71,3 \pm 2,54$ года, 1 пациент за 1 день в среднем получал 10,5 ЛС. Следует отметить, что пациентам были назначены 7 ЛС с недоказанной эффективностью и безопасностью (пирацетам, амброксол, эуфиллин, АЦЦ, ТАД-600, кавинтон, милдронат). Согласно рекомендациям Кп, пациентам была назначена в 30% случаях бронхолитическая терапия в виде М-холиноблокаторов (ипратропия бромид), в

22% - бета₂-адреномиметиков (сальбутамол), в 11% - бронхолитик в виде фиксированной комбинации (сальметерол+флутиказон). Из группы антибактериальных средств указаны цефалоспорины IV поколения (цефкином), III поколения (цефтриаксон), фторхинолоны (левофлоксацин), макролиды (азитромицин, mideкамицин). В качестве сопутствующей антигипертензивной терапии в 48% случаев был рациональный выбор ЛП – бисопролол, т.к. он является бета-адреноблокатором и показан при АГ на фоне бронхообструктивного синдрома.

В плане изучения рациональности применения ЛС нами был проведен анализ путей введения назначенных ЛП при всех заболеваниях в терапевтических отделениях ОЗ (рис. 5.1.7).

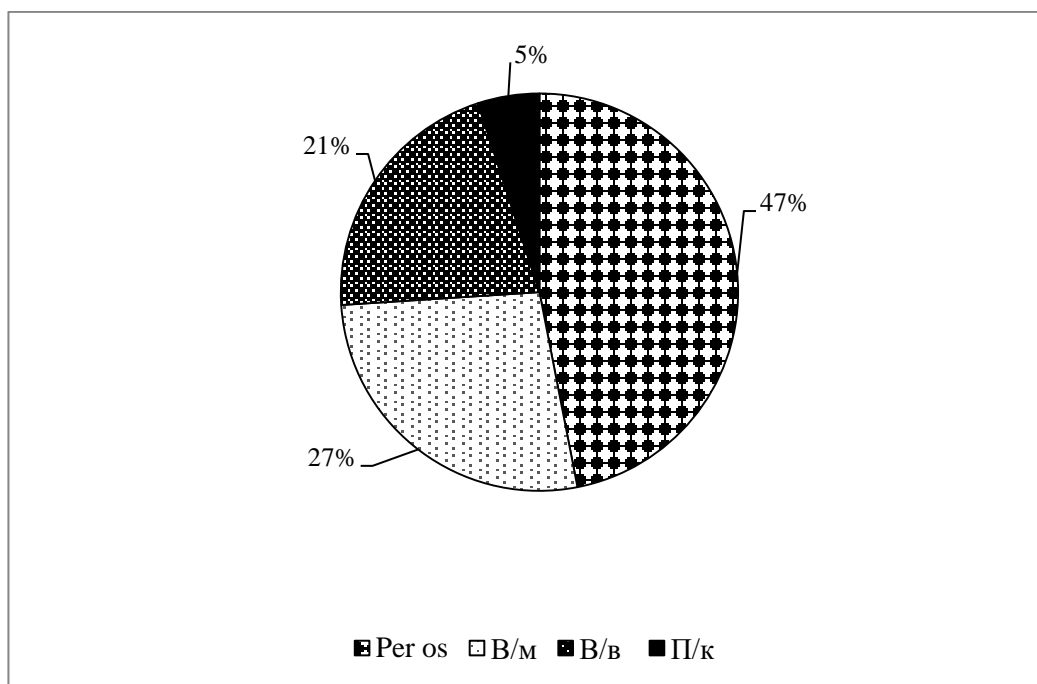


Рис. 5.1.7. Удельный вес различных путей введения препаратов при лечении больных по основному диагнозу.

Из рисунка 5.1.7 видно, что преобладающим путем введения ЛС (47% случаев) был пероральный. Однако, надо отметить, что в совокупности парентеральные пути введения также имеют большой удельный вес (53%). Также было определено количество ЛС, назначенных 1 пациенту за 1 день лечения в стационаре (рис. 5.1.8).

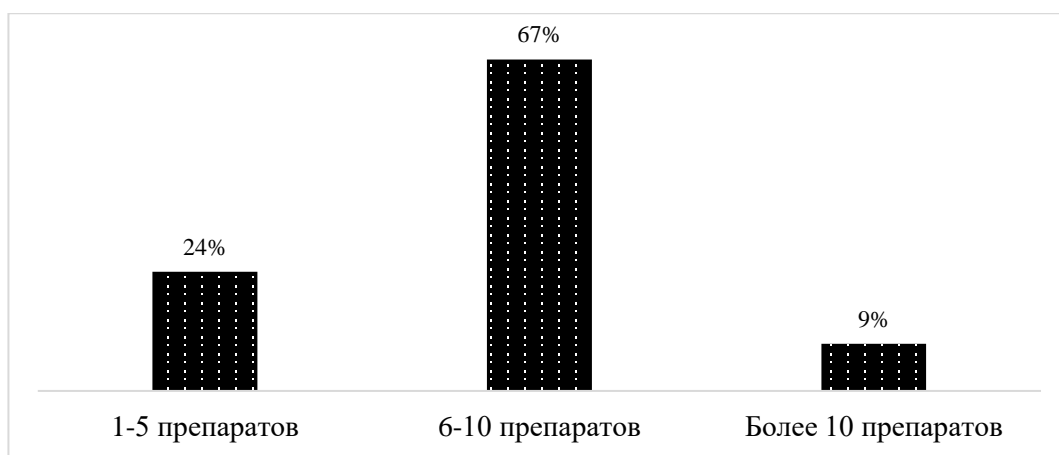


Рис. 5.1.8. Количество прописанных ЛС 1 пациенту/день

Из рисунка 5.1.8. видно, что 1 пациенту в день назначались в 67% случаях 6-10 ЛС. Среднее количество назначенных ЛС составило 8,3 на одного пациента. Это указывает на наличие полипрагмазии, т.е. одновременного назначения нескольких ЛС без учета их взаимодействий и особых указаний.

5.2. Оценка рационального использования лекарственных средств по STOPP/START-критериям у пациентов пожилого и старческого возраста в ОЗ КР

Проведенный нами фармакоэпидемиологический анализ использования ЛС показал, что основную группу больных, получающих лекарственную терапию, составили пациенты пожилого и старческого возраста.

С целью выявления ЛС, потенциально нерекомендованных для использования у пациентов пожилого и старческого возраста, был проведен анализ назначенного лечения при помощи инструмента STOPP/START критерии. Данный инструмент применяется для аудита фармакотерапии с целью ее оптимизации и снижения риска развития НЛР у пожилых пациентов. Анализ STOPP критериев выявит, назначались ли пациентам пожилого и старческого возраста ЛС, которые не рекомендуются применять в данном возрасте, т.к. риск применения ЛС превышает их пользу. Анализ START

критериев укажет, применялись ли ЛС, которые должны назначаться и приносят пользу пожилым пациентам.

Применение STOPP/START критериев позволило нам выявить определенные проблемы с назначением отдельных ЛС у пациентов пожилого и старческого возраста, т.е. у пациентов старше 60 лет. Оценку назначенного лечения проводили по данным 987 КЧЛ ОИЛС, все ЛС сопоставляли с таблицей-матрицей по STOPP и START критериям, а затем отдельно в зависимости от профиля заболеваний.

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

Из структуры назначений по фармакотерапии СД 2 типа мы выделили ЛС для сравнения со STOPP/START-критериями по эндокринной системе (рис. 5.2.1).

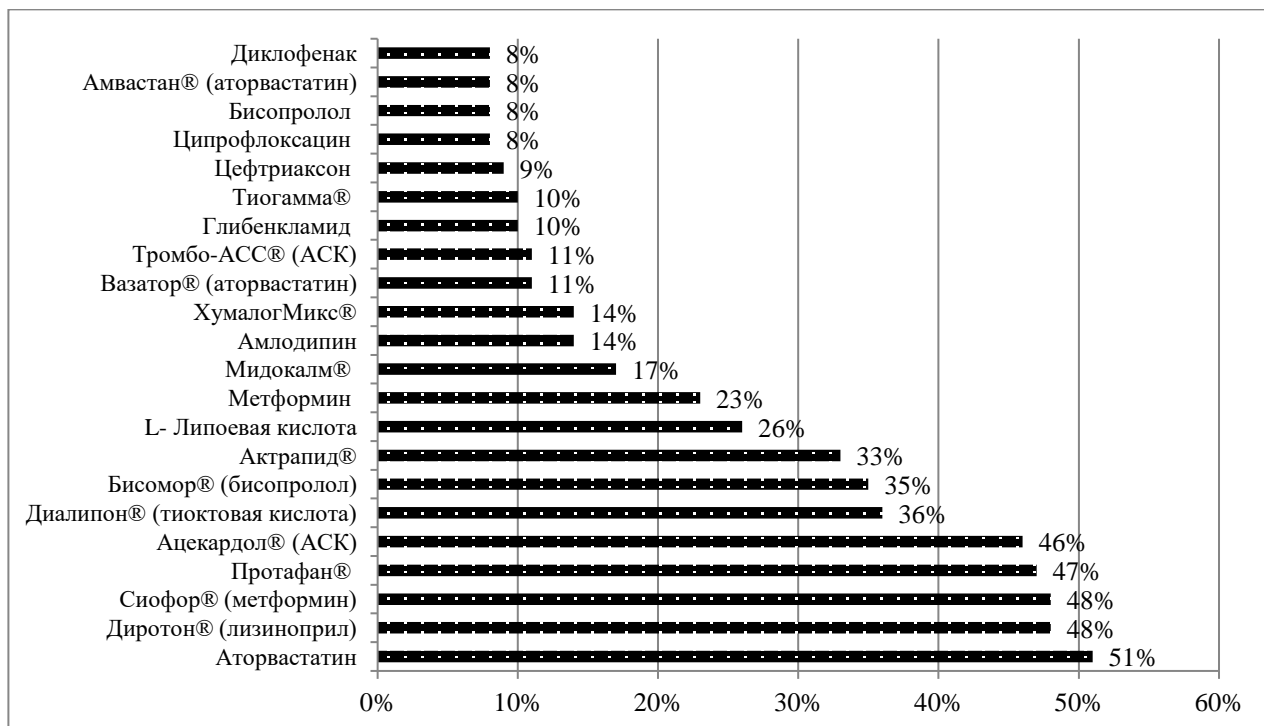


Рис. 5.2.1. Структура назначений ЛС при СД 2 типа у пациентов пожилого возраста

На основе полученных данных был составлен перечень ЛС, которые следует избегать при назначении лицам пожилого и старческого возраста (STOPP-критерии) (табл. 5.2.1).

Таблица 5.2.1 - STOPP-критерии, выявленные при лечении СД 2 типа

№	ЛП, нерекомендованный для пациентов пожилого возраста	Обоснование	STOPP-критерии, выявленные в КЧЛ ОИЛС
1	Глибенкламид	Назначение ЛП повышает риск длительной гипогликемии. Качество доказательств высокое, т.к. риск при применении ЛП превышает пользу.	Назначался 10% пациентов пожилого возраста.
2	Бисопролол	БАБ при СД 2 типа и частых случаях гипогликемии повышает риск маскировки гипогликемических состояний.	В 35% случаях назначался бисомор® и в 8% - бисопролол
3	Тиоктовая кислота	На сегодняшний день нет данных об эффективности и безопасности их применения, данные ЛП не регламентированы Кр и Кп. Любой ЛП, назначенный без доказательной базы считается не рекомендованным ЛС.	В 36% назначался Диалипон и в 10% - Тиогама,
4	Толперизон		17% - Мидокалм
5	Альфа-липоевая кислота		Назначен в 26% случаев
6	Диклофенак	Имеется высокий риск развития ЯБЖ, ЖК кровотечений у пациентов из группы риска или принимающих антикоагулянты, антиагреганты, ГКС. При их использовании для снижения риска применять ИПП или мизопростол или H ₂ -блокаторы	Назначался 8% пациентов и без прикрытия ИПП

Из табл. 5.2.1. видно, что из 2218 назначений из 23 ЛП в группу не рекомендованных STOPP-критериев попали 8 ЛП под разными торговыми наименованиями. Далее, согласно START-критериям, утвержденным в 2008 и 2015 гг., рекомендуется назначение иАПФ и БРА пациентам с диабетической нефропатией при протеинурии или микроальбуминурии больше 30 мг/сут и при СКФ меньше 50 мл/мин, но в ИБ отсутствуют лабораторные данные, указывающие на наличие данной патологии. Хотя в 48% случаев пациентам был назначен иАПФ, но в ИБ отсутствуют данные по наличию протеинурии, а также по определению уровня калия у пациентов, получающих данный ЛП.

Также следует отметить, что пациентам с СД 2 типа была назначена гиполипидемическая терапия в 51% аторвастатином и в 8% - амвастаном®. Назначение статинов было рекомендовано в 2008 году и утверждено как START-критерий для СД при наличии одного и более факторов ССР, но в 2015 году данная рекомендация уже была отменена. В настоящее время назначение статинов пожилым пациентам считается необязательным, т.к. риск НЛР от их применения выше, чем польза.

В качестве антиагрегантной терапии назначались в 46% случаях ацекардол® и в 11% - тромбо-АСС®, что соответствует START-критериям, утвержденным в 2008 году, но в 2015 году этот критерий также был отменен для пациентов с СД и наличием больших ФР (гипертензия, гиперхолестеринемия, курение).

По структуре назначений при ГБ у пациентов пожилого и старческого возраста зафиксировано 1011 назначений из 27 ЛС под разными наименованиями, которые были назначены за период госпитализации. При этом следует отметить, что одновременно назначались 8,2 ЛС, что указывает на наличие полипрагмазии при фармакотерапии ГБ. Также у данной категории пациентов имеет место полиморбидность (3-5 сопутствующих диагнозов): сахарный диабет (5%), ДЦЭ (19%), ХСН (18%), ожирение (24%), гиперхолестеринемия (22%), атеросклеротический кардиосклероз (22%), атеросклероз сосудов (22%), хронический гастрит (7%), стенокардия напряжения (6%) и другие.

Данные по структуре назначений с профилем ГБ у 124 пациентов данного возраста представлены на рис. 5.2.2.

Из рисунка 5.2.2. следует, что в качестве антигипертензивной терапии пациентам пожилого и старческого возраста назначались ЛС, влияющие на РААС, из группы иАПФ – лизиноприл (34%), из группы БРА – кандесартан (30%), валсартан (23%); АК - амлодипин (48%), норваск® (35%); БАБ – 48%, ААБ – 9%. Все назначения из 27 ЛП нами сопоставлены со STOPP/START-критериями по ССС.

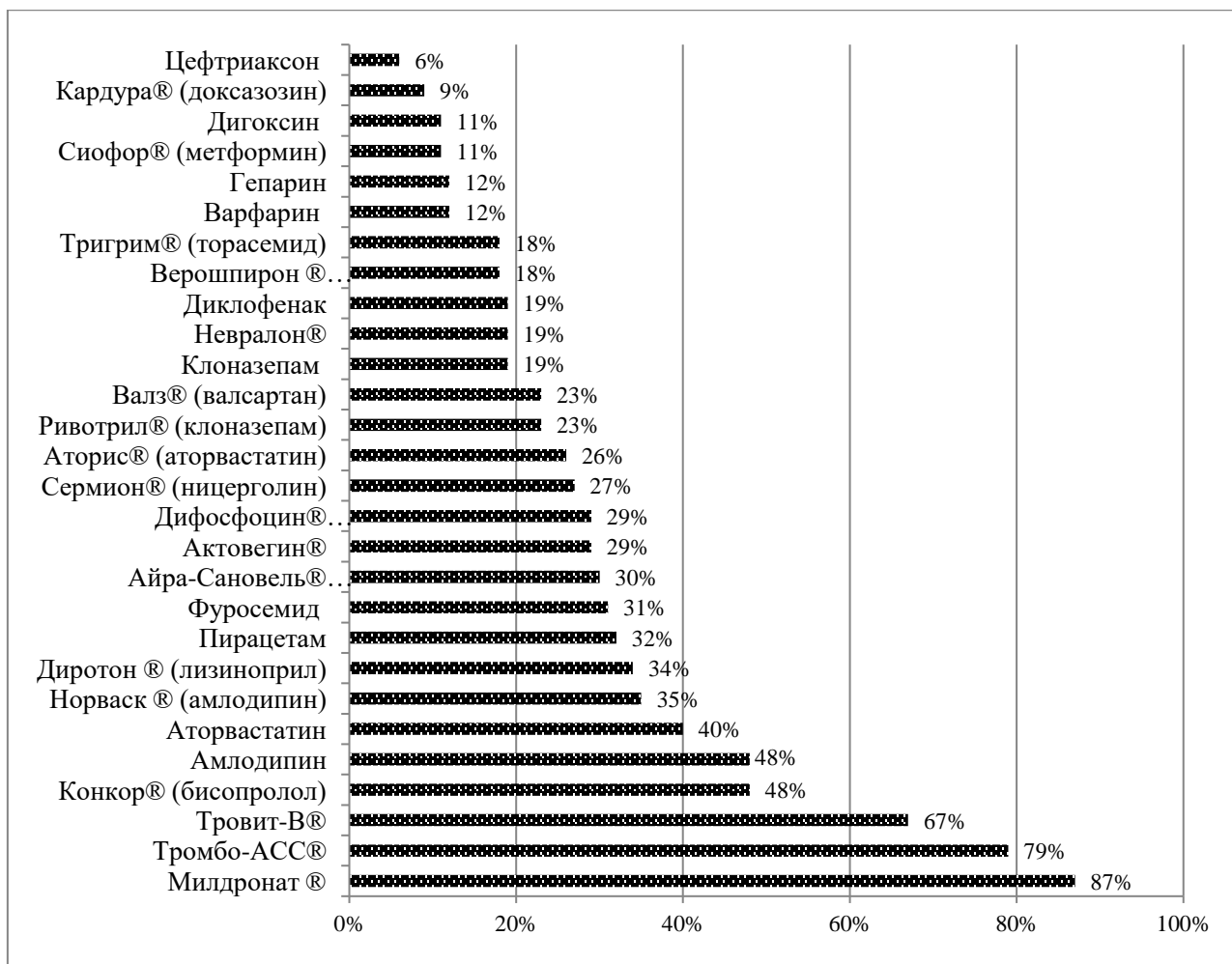


Рис. 5.2.2. Структура назначений при ГБ у пациентов пожилого и старческого возраста, %

Из назначенных 27 ЛС (рис. 5.2.2), нами выявлены 18 ЛС, соответствующие STOPP-критериям у пожилых пациентов (табл. 5.2.2).

Таблица 5.2.2 - STOPP-критерии, выявленные при лечении ГБ

Препарат	Обоснование	STOPP-критерии, выявленные в КЧЛ ОИЛС
Фуросемид Торасемид	При отеках нижних конечностей, в случае, когда нет признаков СН – нет доказательств эффективности. Назначение петлевых диуретиков при сопутствующем недержании мочи могут усилить недержание.	При ХСН были назначены только 22 (18%) пациентов, 38 (31%) пожилым пациентам был назначен фуросемид, и 28 (18%) – торасемид. Пациентов с недержанием мочи среди них не было.

Препарат	Обоснование	STOPP-критерии, выявленные в КЧЛ ОИЛС
Лизиноприл (диротон®) Кандесартан (айра-сановель®), валз® (валсартан)	Следует избегать назначения иАПФ и БРА у пациентов с гиперкалиемией. Применение данных ЛП ведет к риску гиперкалиемии, и при их назначении необходимо проводить контроль уровня калия в плазме.	В 100% ИБ отсутствуют данные по определению уровня калия у пациентов, получающих данные препараты.
Спиронолактон (верошпирон®)	Риск гиперкалиемии при совместном назначении с ЛС, влияющими на РААС, и без сопутствующего контроля уровня калия плазмы	18 пациентам (14,5%) назначали спиронолактон при сопутствующей фармакотерапии с иАПФ или БРА при отсутствии в ИБ данных об уровне калия.
Амлодипин и норваск®	Могут усилить хронические запоры, увеличивают риск падений у пациентов с постуральной гипотензией. Прекратить использование, если пациент падал в течение последних 3-х месяцев.	58% пациенты получали АК, при этом в 100% ИБ отсутствует информация о наличии запоров и падениях за последние 3 месяца.
Клоназепам и ривотрил®	Бензодиазепины могут вызвать дезориентацию, нарушения равновесия и повысить риск падений.	23% (ривотрил®) и 19% (клоназепам) пациентов получали, но при этом в 100% случаев не анализировали историю падений за последние 3 месяца.
милдронат® травит В® актовегин® пирацетам цитиколин ницерголин	Любой ЛП, назначенный без доказательной базы, является STOPP-критерием.	На сегодняшний день данные об эффективности и безопасности применения данных ЛП отсутствуют, также данные ЛП не регламентированы Кр и Кп.
НПВС (диклофенак)	Не назначать НПВС совместно с антиагрегантами без профилактики ингибиторами протонной помпы, т.к. повышается риск развития ЯБ.	В 79% случаях назначался антиагрегант (тромбо-АСС®), а в 19% случаях на фоне антиагрегантной терапии был назначен диклофенак, но без прикрытия ИПП.
Варфарин	Использование в комбинации с АСК повышает риск ЖК кровотечений без сопутствующей гастропротекции.	В 3% случаях выявлено совместное назначение варфарина и АСК, при этом пациенты получали их без прикрытия ИПП.

Из таблицы 5.2.2 видно, что пациентам пожилого возраста с профилем ГБ назначались ЛС, которые следует избегать в назначениях у пожилых или назначать с определенными предостережениями, т.е. эти ЛП соответствуют STOPP-критериям по ССС. Следует отметить, что в STOPP-критериях, утвержденных в 2008 году, отсутствуют рекомендации о последствиях назначений иАПФ и БРА у пациентов с гиперкалиемией и при отсутствии контроля его уровня в плазме, но в рекомендациях 2015 года он утвержден. Для снижения риска развития НЛР иАПФ и БРА у пожилых пациентов необходимо избегать совместного назначения с НПВС. В процессе аудита выявлено назначение диклофенака в 19% случаев, что может снизить функцию почек и эффективность фармакотерапии. Совместное же назначение БАБ и НПВС повышает риск развития язвочерогенного эффекта [217-220].

Среди сопутствующих диагнозов у 22 пациентов отмечена ХСН, и 14 из них был назначен дигоксин в дозе $127,5 \pm 3,95$ мг 1 раз в сутки. Данное назначение регламентировано Кр по ХСН рекомендациями по назначению сердечных гликозидов с указанием того, что необходим контроль уровня калия, креатинина для своевременной коррекции дозы при гипокалиемии и усугублении почечной дисфункции. Но, в 100% ИБ отсутствуют данные по контролю уровня калия плазмы, а уровень креатинина определен только у 4 пациентов, расчеты СКФ в 100% ИБ отсутствуют. В утвержденных рекомендациях STOPP-критериев в 2008 и 2015 годах указано, что при назначении дигоксина в дозе выше 125 мг/сут длительно пожилым пациентам необходимо контролировать почечную функцию (СКФ), т.к. при снижении СКФ ниже 50 мл/мин повышается риск токсичности препарата. А также назначение дигоксина для лечения СН при сохраненной функции не подтверждено доказательствами, который утвержден как STOPP-критерий в 2015 году.

Потенциально опасными ЛС для пациентов пожилого и старческого возраста являются бензодиазепины (клоназепам, диазепам), т.к. у данной категории пациентов увеличивается период их полувыведения, связанный со

снижением функции почек и печени. В связи с этим рекомендуется использовать ЛС, не имеющие активных метаболитов и обладающих коротким действием (например, оксазепам, лоразепам, алпразолам) [217-220].

Из 1011 назначений из 27 ЛС нами выявлены 710 назначений из 18 ЛС, соответствующих STOPP-критериям для пациентов пожилого возраста при фармакотерапии ГБ, что свидетельствует о нерациональном использовании ЛС у данной категории пациентов без учета предостережений по их применению.

Согласно утвержденным START-критериям (2008 г., 2015 г.) рекомендована антигипертензивная терапия при систолическом АД выше 160 мм.рт.ст.

Из данных, представленных в таблице 5.2.3, следует, что из 28 ЛП по 1011 назначениям соответствуют START-критериям 6 ЛС под разными наименованиями.

Таблица 5.2.3 - START-критерии, выявленные в назначениях ГБ

Препарат	Обоснование	STOPP-критерии, выявленные в КЧЛ ОИЛС
Статины	При поражении коронарных, мозговых и периферических артерий в анамнезе при ожидаемой продолжительности жизни более 5 лет	40% пациентов назначены аторвастатин и 26% - аторис®, при этом в ИБ атеросклероз сосудов указан в 22% случаях, а гиперхолестеринемия – в 23%.
АСК	АСК при КБС у пациентов с синусовым ритмом или при противопоказаниях к варфарину.	79% пациентов получали тромбо-асс®, при этом КБС, как сопутствующий диагноз, отмечен в 22% случаев.
Варфарин	Варфарин назначают при фибрилляции предсердий.	Варфарин получали 13% пациентов, но в ИБ нет данных по фибрилляции предсердий.
Ингибиторы АПФ (лизиноприл)	иАПФ назначать при хронической сердечной недостаточности.	18% пациентов были с сопутствующей ХСН, но в листах назначений у данной категории иАПФ прописаны в 14% случаях, а в 4% - БАБ.

БАБ (бисопролол)	БАБ назначать при стабильной стенокардии.	В 48% случаях был назначен бисопролол (конкор®), в ИБ сопутствующая стабильная стенокардия указана в 6% случаев.
---------------------	---	--

Следует подчеркнуть, что проведение антигипертензивной терапии с жестким контролем АД у «хрупких» пациентов пожилого и старческого возраста имеет ограниченные доказательства, и требует индивидуализации целевого уровня АД для первичной и вторичной профилактики ССО, а также учета целесообразности применения АГС и выбора доз с учетом риска развития НЛР.

Изучение структуры назначений при ХОБЛ показало, что в листах назначений указаны 285 назначений из 26 ЛС в 27 ИБ, при этом за 1 день пациент получал в среднем $10,5 \pm 1,6$ ЛС, что указывает на полипрагмазию при фармакотерапии ХОБЛ, и подтверждает нерациональное использование ЛС. В рекомендациях по STOPP/START-критериям 2015 года приведены 7 критериев STOPP и 4 - START.

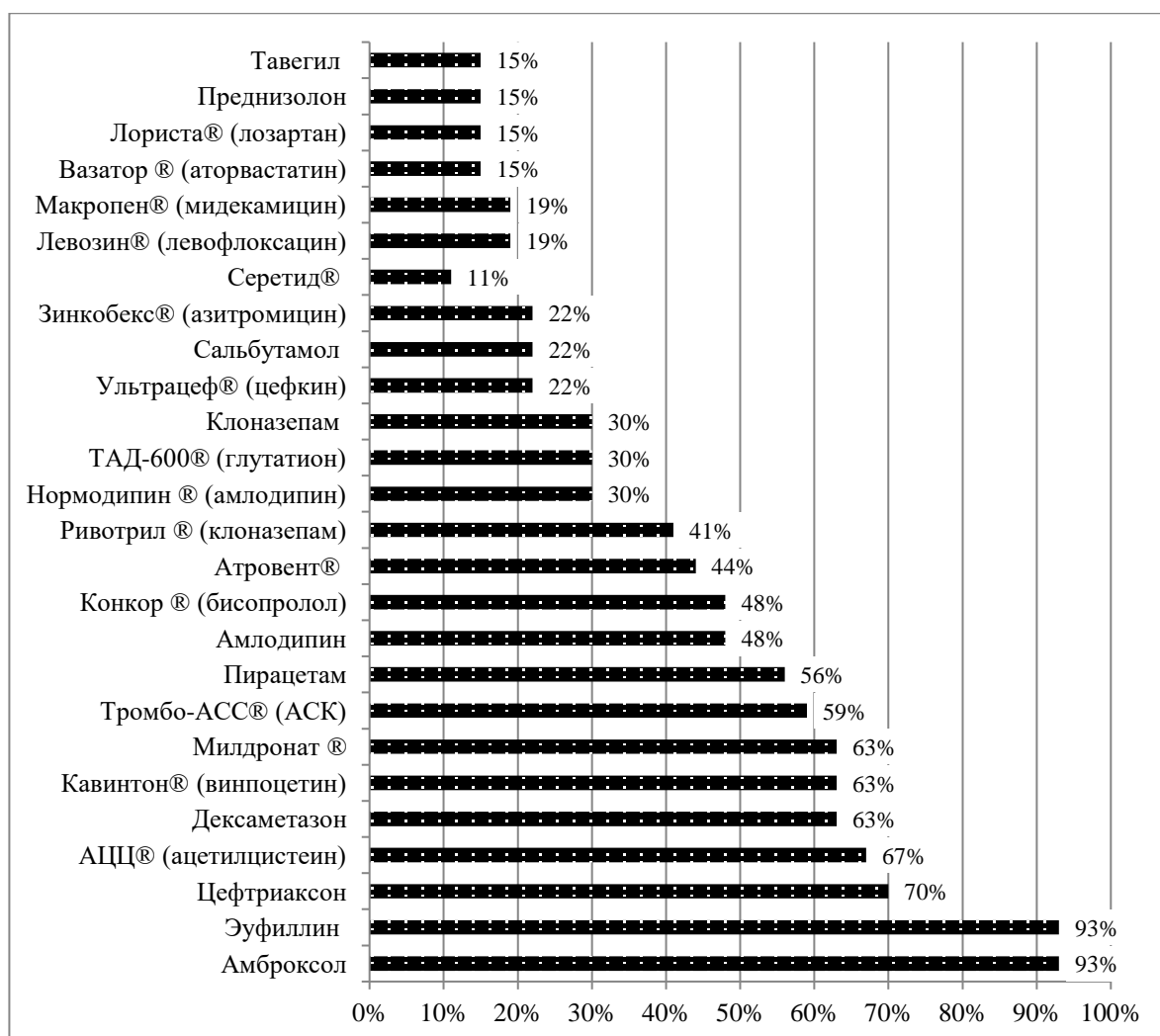


Рис. 5.2.3. Структура назначений при ХОБЛ у пациентов пожилого и старческого возраста (в %)

Полученные нами результаты показывают (рис. 5.2.3), что пациентам пожилого и старческого возраста с ХОБЛ были назначены ЛС из группы STOPP-критериев эуфиллин в 93% случаев, системные ГКС – дексаметазон в 63% случаев, преднизолон в 15% случаев. По результатам российского исследования [329] следует, что пациентам с ХОБЛ назначение системных ГКС вместо ингаляционных, может привести к известным фактам развития осложнений при их длительном приеме как: синдром Иценко-Кушинга, остеопороз, замедление процессов репарации, снижение резистентности к инфекциям, язвенно-генность, повышение АД, появление или усиление отеков, стероидный диабет и др.

В методических рекомендациях по фармакотерапии пожилого и старческого возраста указаны потенциально опасные побочные эффекты ГКС у данной категории пациентов в виде делирия, депрессии, падений, переломов в результате падений, кровотечения, развитие СН, гиперкалиемии [217-220]. При назначении ЛП из группы метилксантинов (теофиллин, аминофиллин) развивается гиперкалиемия и другие НЛР, связанные с их низким терапевтическим индексом [329].

Из группы H₁-блокаторов I поколения назначался клемастин (тавегил®) в 15% случаев, при этом следует отметить, что ЛП противопоказан для фармакотерапии заболеваний, связанных с поражением нижних отделов дыхательных путей, а также в НЛР указано появление преходящей сонливости, что приводит к ухудшению сенсорики. Согласно STOPP-критериям, которые утверждены в 2008 и 2015 годах, прием ЛП следует прекратить, если у пациента отмечались падения за последние 3 месяца. Это связано с тем, что для H₁-блокаторов I поколения характерен высокий антихолинергический потенциал, имеется высокий риск развития спутанности сознания, сухости во рту, запоров и других антихолинергических эффектов, поэтому следует избегать их назначения пациентам пожилого и старческого возраста [217-220].

Анализ ИБ в 100% случаях показал отсутствие информации о наличии падений за последние 3 месяца. В качестве антигистаминных средств пациентам пожилого и старческого возраста рекомендуется назначать цетиризин, лоратадин, фексофенадин, местные интраназальные ГКС (флутиказон) [219].

Бронхолитик из группы M-холиноблокаторов – ипратропия бромид (атровент®) назначался в 44% случаев, но при этом данных о наличии или отсутствии сопутствующей глаукомы и задержки мочи в 100% ИБ нет.

19 пациентам (70,4%) были назначены ЛП из группы бензодиазепинов (клоназепам (30%), ривотрил® (41%)), что является для пациентов пожилого и старческого возраста STOPP-критерием, утвержденным в 2015 году, т.к. у этой категории пациентов повышается риск обострений дыхательной недостаточности при острой или хронической дыхательной недостаточности.

Кроме этого, назначение бензодиазепинов приводит к потенциально опасным НЛР - ухудшению когнитивной функции, делирию, повышению риска падений и связанных с ними переломам, депрессии и гипогликемии, в связи с чем бензодиазепины противопоказаны для лиц пожилого и старческого возраста [217-220].

Пациентам с ХОБЛ также назначались ЛП, у которых эффективность и безопасность не доказана: амброксол (93%), АЦЦ (ацетилцистеин – 67%), кавинтон® (винпоцетин – 63%), милдронат® (мельдоний – 63%), пирацетам (56%), ТАД-600 (глутатион – 30%). ЛС, которые не имеют достаточной доказательной базы по их применению, относятся к STOPP-критериям и, соответственно, потенциально не рекомендованы к назначению пожилым пациентам. Выявленные назначения указывают на нерациональное использование ЛС и финансовых средств.

Рекомендованными по START-критериям ЛС для регулярной бронхолитической терапии являются ингаляционные бета₂-адреномиметики, которые в виде сальбутамола были назначены 22% пациентов; М-холиноблокаторы в виде ипратропия бромида (атровент®) - 44% пациентов. Следует отметить, что 11% пациентов регулярно принимали иГКС в комбинированной форме: бета₂-адреномиметик с ГКС – серетид® (сальметерол+флутиказон). При этом фармакотерапия ХОБЛ, соответствующая START-критериям проводилась у пациентов пожилого и старческого возраста только в 77% случаях.

В качестве антибактериальной терапии ХОБЛ пациентам были назначены антибиотики из группы цефалоспоринов (цефтриаксон – 70%, цефкином – 22%), макролидов (азитромицин – 22%, мидекамицин – 19%), фторхинолонов (левофлоксацин – 19%). При этом следует избегать совместного назначения с метилксантинами макролидов и хинолонов. В наших исследованиях выявлено их совместное назначение у 16 пациентов, что может повысить риск развития кардиотоксичности. Потенциально опасными АБП для пациентов пожилого и старческого возраста являются группа цефалоспоринов, аминогликозидов, фторхинолонов (ципрофлоксацин), т.к. у препаратов этих групп увеличивается

период полувыведения из-за снижения скорости клубочковой фильтрации с возрастом, повышается риск нефротоксичности (цефалоспорины, аминогликозиды) и нейротоксичности (ципрофлоксацин). Более безопасной альтернативой для данной категории пациентов являются ЛП из группы цефалоспоринов – цефтриаксон (т.к. он выводится печенью), из группы аминогликозидов – тобрамицин (т.к. период полувыведения ЛС не меняется с возрастом) [329].

У пациентов с ХОБЛ также отмечено наличие полиморбидности, среднее количество заболеваний у 1 пациента равнялось $3,78 \pm 0,36$, что обусловило назначение многокомпонентной терапии для фармакотерапии основного и сопутствующих заболеваний. Так, аудит назначений показал, что в качестве антигипертензивной терапии назначались 21 пациенту ЛС из группы АК, 13 – ЛС из группы БАБ, 4 – ЛС из группы БРА. При этом следует отметить, что у лиц пожилого и старческого возраста следует избегать назначения ТЗД и БАБ в связи с риском развития гипокалиемии, гипергликемии, гиперурекемии, недержания мочи, повышения риска аритмий, СД 2 типа, а назначение БАБ при облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей противопоказано. При проведении антигипертензивной терапии следует отдавать предпочтение иАПФ, БРА, диуретикам в низких дозах при соответствующем мониторинге безопасности применения данных групп ЛП [217-220, 329, 330].

В рамках исследования нами проведен анализ структуры назначений ЛС по профилю ДЦЭ, который по частоте постановки данного диагноза занимает 3-е место при госпитализациях. Несмотря на то, что диагноз ДЦЭ отсутствует в МКБ-10, данный диагноз выставлялся в ИБ в 411 случаях. При этом сделано 4821 назначений из 31 ЛС под разными наименованиями ЛП разных фармакологических групп, в результате пациентам за 1 день назначались $11,73 \pm 2,14$ ЛС с парентеральными и пероральными путями введения.

Для аудита назначений нами проводился сравнительный анализ по 80 STOPP-критериями и 34 START-критериями, утвержденным в 2015 году по всем системам. Результаты нашего аудита назначений показали, что из 31

назначенных ЛС соответствуют STOPP-критериям - 25 ЛС и START-критериям - 6 ЛС.

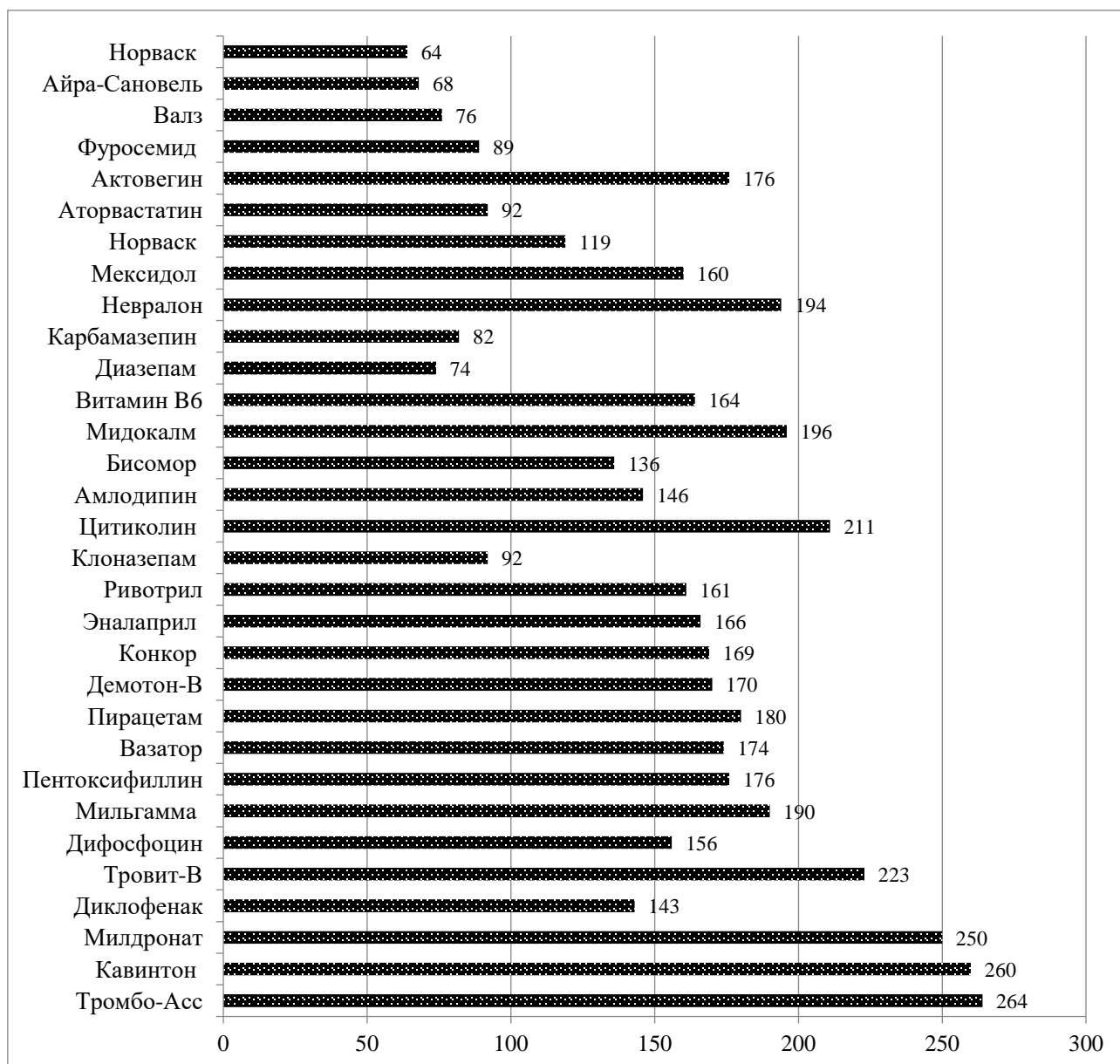


Рис. 5.2.4. Структура назначений при ДЦЭ (абс. числа)

Результаты проведенного аудита назначений показали наличие STOPP/START критериев (рис. 5.2.4) при фармакотерапии ДЦЭ, STOPP-критерии представлены в таблице 5.2.4.

Таблица 5.2.3 - STOPP-критерии, выявленные при лечении пациентов с ДЦЭ

Препарат	Обоснование	STOPP-критерии, выявленные в КЧЛ ОИЛС
Кавинтон® (63,3%) Милдронат® (61%)	Любой ЛП, назначенный без доказательной базы является	На сегодняшний день данных об эффективности и

Тривит-В® (54,2%) Дифосфоцин (38%) Мильгамма® (46,2%) Пентоксифиллин (43%) Пирацетам (44%) Демотон-В® (41,4%) Цитиколин (51,3%) Мидокалм® (48%) Вит. В6 (40%) Невролон® (47,2%) Мексидол® (39%) Актовегин® (43%)	потенциально нерекомендованным ЛС для лиц пожилого и старческого возраста.	безопасности их применения нет, данные ЛП не регламентированы клиническими руководствами и протоколами.
Диклофенак	НПВС назначается без прикрытия ИПП, риск усиления АГ у пациентов с АГ средней степени и выше, риск обострения ХСН, риск ухудшения почечной функции.	35% пациентов получали диклофенак, при этом у 41% пациентов в сопутствующей патологии отмечена ГБ.
Диазепам (18%) Клоназепам (22,3%) Ривотрил® (39%)	Бензодиазепины могут вызвать dezориентацию, нарушения равновесия и повысить риск падений, риск сонливости, постуральной гипотензии, головокружения, гипогликемию, депрессию.	80% пациентов получали эти ЛП, но при этом не анализировали историю падений за последние 3 месяца.
Карбамазепин	Могут вызвать синдром неадекватной секреции АДГ или гипонатриемию. При назначении необходимо мониторировать уровень натрия в плазме.	ЛП был назначен 20% пациентов, но при этом в 100% ИБ отсутствуют данные по оценке уровня натрия. При этом 9,6% пациентов принимают данный ЛП в течение последних 3-х мес.

Продолжение табл. 5.2.3.

Препарат	Обоснование	STOPP-критерии, выявленные в КЧЛ ОИЛС
Аторвастатин Вазатор®	Назначение статинов оправдано при наличии гиперхолестеринемии, при СД с несколькими большими факторами риска ССЗ, поражении коронарных, мозговых и	65% пациентов получали гиполипидемическую терапию статинами, при этом гиперхолестеринемия в ИБ отмечена только у

	периферических артерий.	23% пациентов.
Аторвастатин Вазатор®	Остальным группам пациентов ЛП потенциально нерекомендован в связи с риском развития миалгий и рабдомиолиза.	
Амлодипин Норваск®	Потенциально нерекомендован при запорах, падениях за последние 3 месяца, СН с систолической дисфункцией, отеками.	45% получали АК, но в 100% ИБ нами не найдено информации по анамнезу запоров, падений, отеков.
Бисопролол (конкор®, бисомор®)	Назначение БАБ при СД 2 типа маскирует гипогликемические состояния, а также при длительном приеме повышается риск развития брадикардии, падений и депрессии.	Назначались 74% пациентам, при этом в 5% случаях при сопутствующем СД. При этом в 100% случаях не указано о падениях в анамнезе и не проводилась оценка наличия депрессии.
Эналаприл (40,4%) БРА (валсартан - валз® (18,5%), айра-сановель® (17%))	При назначении необходим мониторинг уровня калия, т.к. длительный прием ведет к риску гиперкалиемии, падениям и переломам, связанным с падениями.	В 100% случаях данные по мониторингу уровня калия в плазме в ИБ отсутствуют.
Фуросемид	Петлевые диуретики не рекомендуются назначать при отсутствии клинических проявлений СН, их назначение ведет к потенциально опасным НЛР (недержание мочи, гипокалиемия, падения, переломы, запоры)	ЛП был назначен в 22% случаях, но при этом отсутствует сопутствующая СН.

Данные таблицы 5.2.4 свидетельствуют о том, что пациентам пожилого и старческого возраста назначались потенциально нерекомендованные ЛС в 81% случаев.

Также аудит выявил и скрининговые критерии для корректного назначения ЛС (START) данной категории пациентов при ДЦЭ. К данным ЛС относится назначение АСК (тромбо-асс®) 260 (63,2%) пациентам в дозе 100 мг, иАПФ (эналаприл) 18% пациентам с ХСН, 5% - с СД 2 типа, БАБ (бисопролол

под разными торговыми наименованиями) 6% пациентам со стабильной стенокардией. При этом следует отметить, что антиагрегантная фармакотерапия не используется для первичной профилактики ИБС, следует избегать совместного назначения АСК с НПВС, при аудите выявлено, что НПВС (диклофенак) назначался в 35% случаях совместно с АСК.

По результатам полученных нами данных, указывающих на полиморбидность у пациентов пожилого возраста и назначения ЛС, соответствующих STOPP-критериям, установлена сильная прямая корреляционная связь между количеством диагнозов (полиморбидность) и количеством назначенных ЛС, т.е. чем больше диагнозов у пациента, тем больше они получают ЛС ($r>0,97$; т.е. связь между переменными является статистически значимой, $p<0,05$).

5.3. Фармакоэпидемиологический анализ факторов, влияющих на использование лекарственных средств в ОЗ КР

По результатам данных, полученных нами при оценке назначений ЛС в стационарах республики, нами проведен анализ факторов, влияющих на назначения, потребление и отпуск ЛС в ОЗ КР для их оценки и влияния на практику. Для изучения факторов, влияющих на использование ЛС, нами разработаны анкеты-опросники для интервьюирования и анкетирования ключевых информантов (20 руководителей ОЗ, 200 врачей, 95 пациентов) с их согласия и соблюдением анонимности.

Для анкетирования кластерным методом выбрано 4 региона республики (г. Бишкек, Чуйская, Ошская, Иссык-Кульская области), в каждом регионе были отобраны 2 ОЗ первичного уровня и 2 - стационарного. В каждой ОЗ проводили опрос врачей, пациентов и фармацевтов, работающих на территории ОЗ или рядом с ОЗ.

Результаты анкетирования врачей

По плану наших исследований было проанкетировано 20 руководителей ОЗ и 200 врачей разных специальностей, стаж работы респондентов представлен на рисунке 5.3.1.

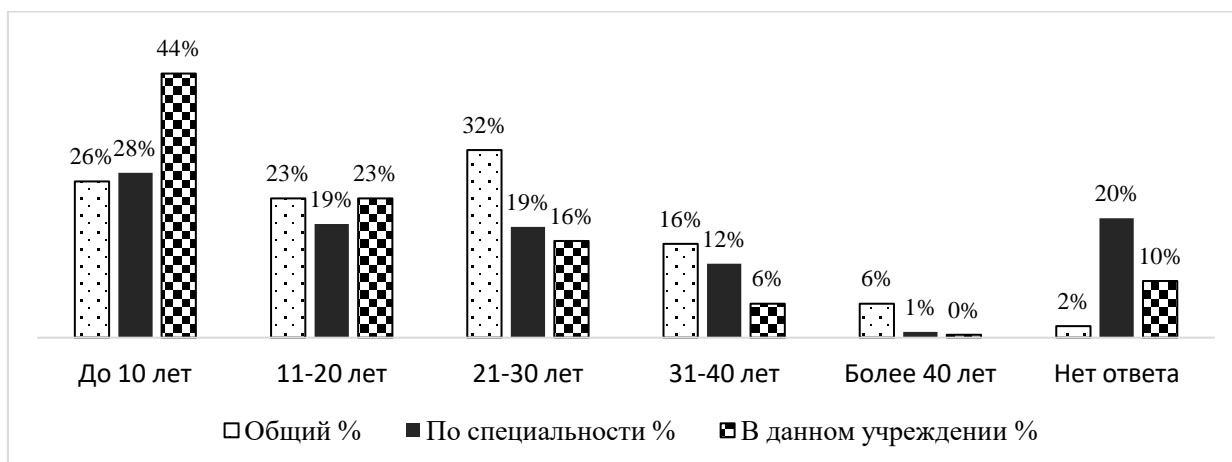


Рис. 5.3.1. Стаж работы респондентов

Как показали полученные данные, основными источниками информации о ЛС для респондентов являются следующие позиции, представленные на рисунке 5.3.2.

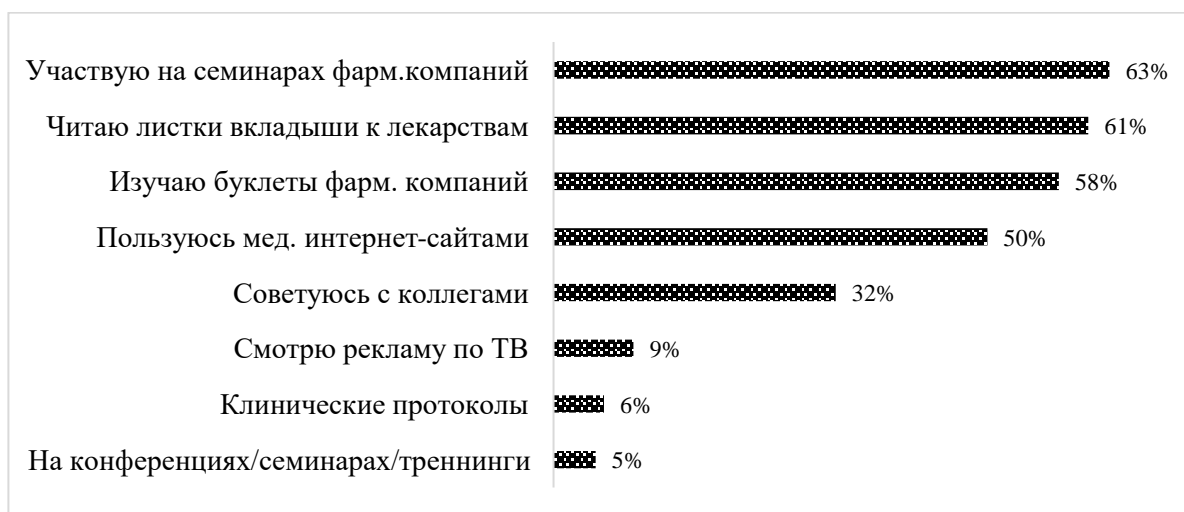


Рис. 5.3.2. Основные источники информации о ЛС (в %)

Как видно из рисунка 5.3.2, лидирующие позиции среди источников информации о ЛС занимают семинары, организованные фармкомпаниями (63%), листки-вкладыши (61%), буклеты фармкомпаний (58%), интернет-ресурсы (50%).

Из всех перечисленных чаще всего при этом используют источники, представленные на рисунке 5.3.3: чаще всего (25% врачей) информацию о ЛС

берут из листовок-вкладышей, 25% - из материалов семинаров фармкомпаний, 16% - из медицинских интернет-ресурсов.

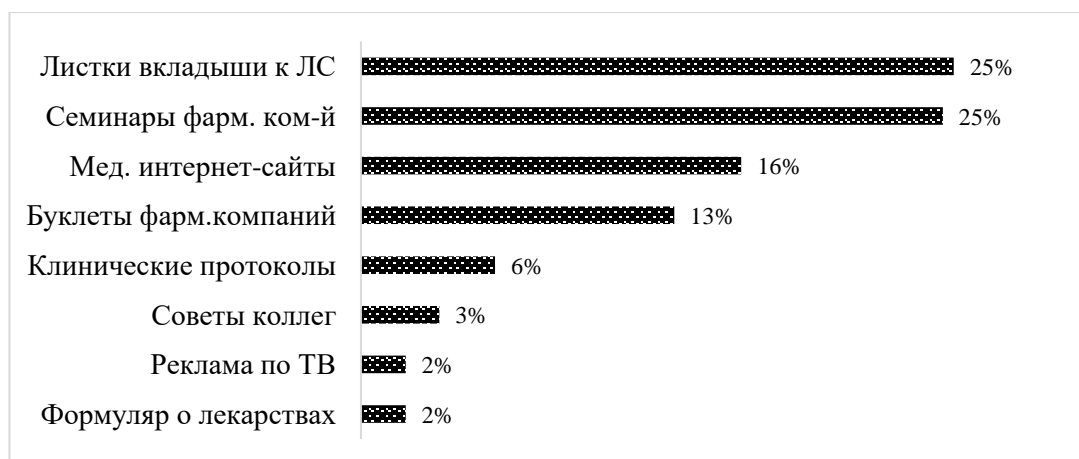


Рис. 5.3.3. Источник ЛС, который используют чаще всего респонденты (%)

При этом следует отметить, что Формуляром ЛС пользуются только 2%, причиной такой ситуации является его отсутствие на руках.

При изучении предпочтений, опрошенных по источникам информации о ЛС, врачи-респонденты указали различные причины (рис. 5.3.4.).

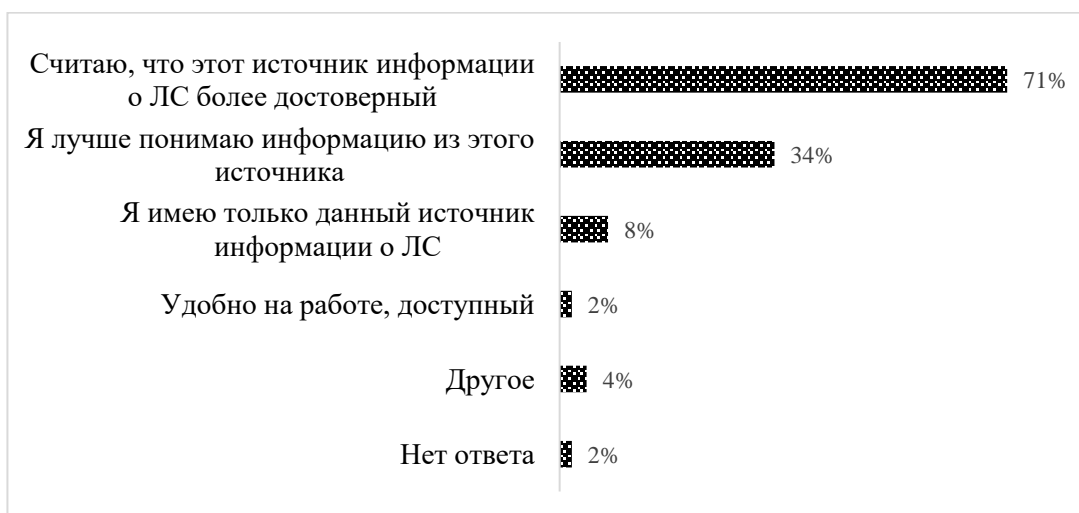


Рис. 5.3.4. Причины предпочтений данных источников информации о ЛС

Из рисунка 5.3.4 следует, что 71% респондентов пользуются указанными источниками о ЛС по причине того, что эти источники о ЛС, по их мнению, являются более достоверными, а 34% - лучше понимают информацию из этого источника. Но, на перекрестный вопрос - «Перечислите, пожалуйста, достоверные источники информации о ЛС?», в 53,8% случаев были указаны

Формуляры и справочники ЛС, в 34% - листки-вкладыши, в 10,2% - семинары, организованные фармкомпаниями, в 2% - буклеты.

Результаты опроса врачей о частоте посещения их представителями фармацевтических компаний представлены на рисунке 5.3.5.

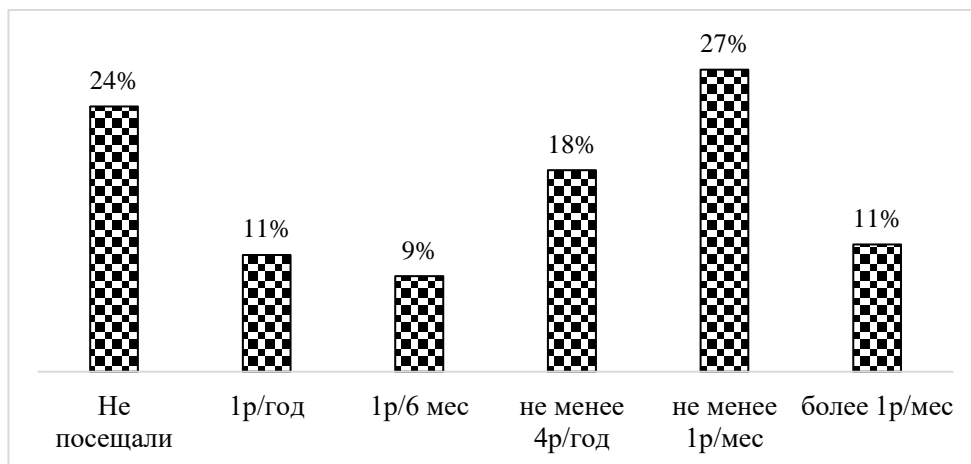


Рис. 5.3.5. Частота посещений медицинскими представителями (%)

В наших исследованиях установлено, что при посещении ОЗ медицинскими представителями проводились различные акции (рис. 5.3.6).

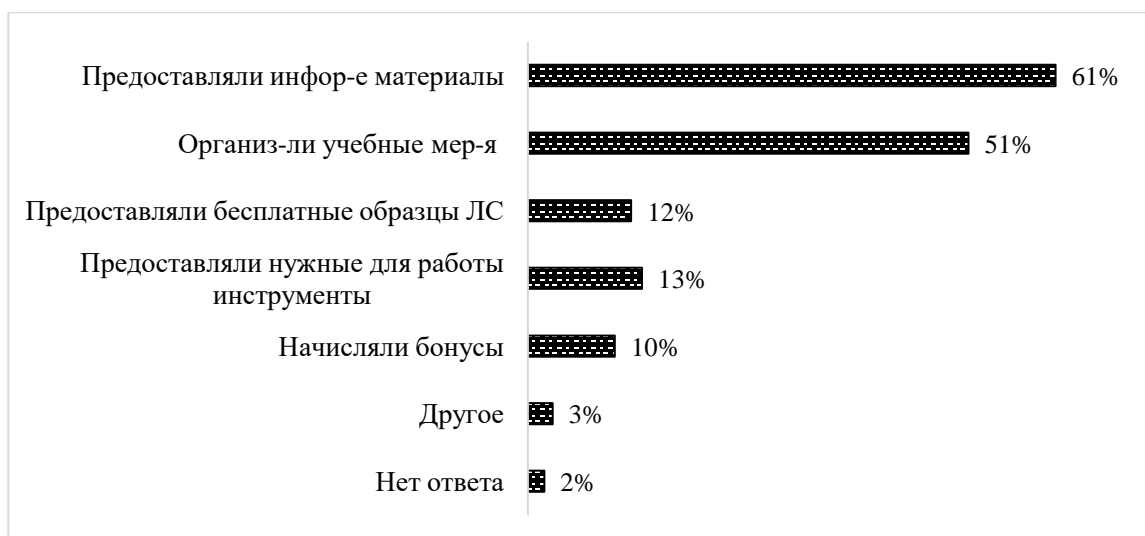


Рис. 5.3.6. Акции, проводимые фармкомпаниями, при посещениях ОЗ

Данные, представленные на рисунке 5.3.6, на наш взгляд, характеризуют весьма высокую интенсивность деятельности медпредставителей фармкомпаний в этих регионах.

Ответы врачей о соответствии информации в рекламе ЛС его фактическим характеристикам показаны на рисунке 5.3.7.

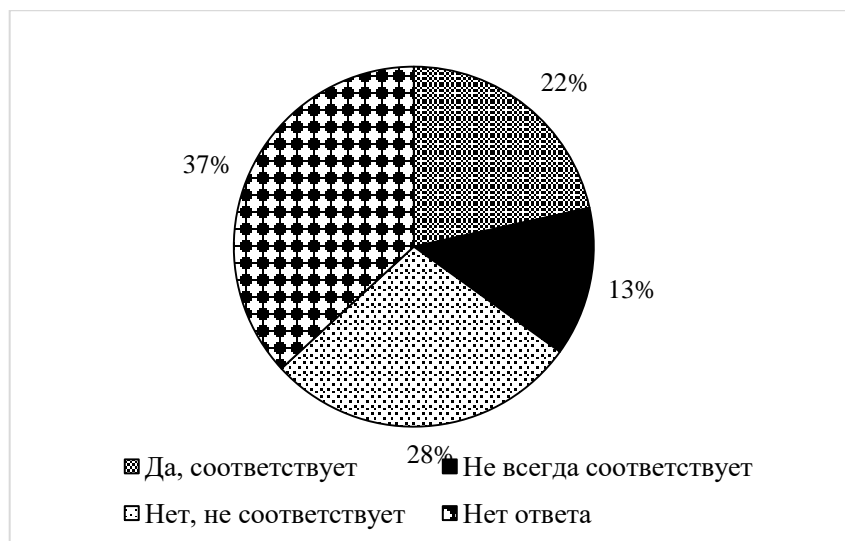


Рис. 5.3.7. Соответствие информации в рекламе ЛС его фактическим характеристикам

Из рисунка 5.3.7. видно, что только 22% респондентов считают, что информация о ЛС соответствует его фактическим характеристикам, и 28% - считают, что не соответствует. Также врачам был задан вопрос о том, рекламируются ли ЛС за рамками утвержденных показаний (рис. 5.3.8).

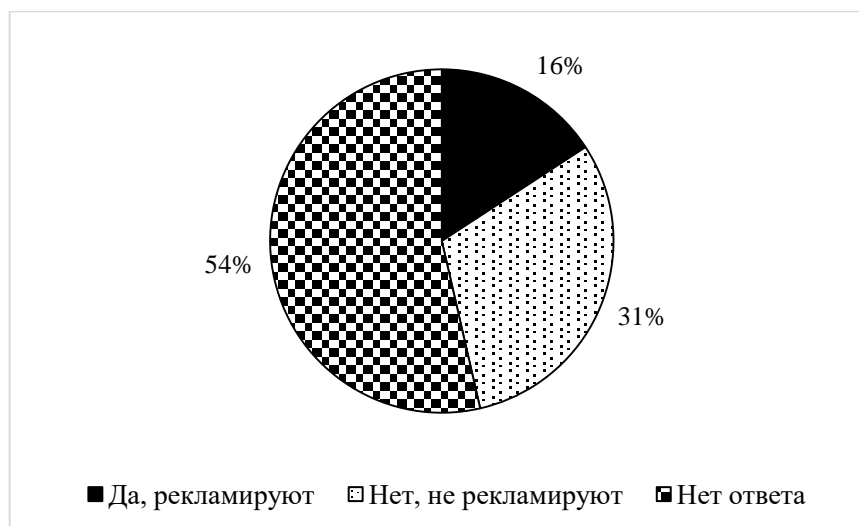


Рис. 5.3.8. Реклама ЛС за рамками утвержденных показаний

Данные представленные на рисунке 5.3.8 указывают на то, что в 16% случаев фармкомпания рекламируют ЛС за рамками утвержденных показаний.

Ответы на вопрос о влиянии рекламы ЛС на работу врачей с пациентами представлены на рисунке 5.3.9.

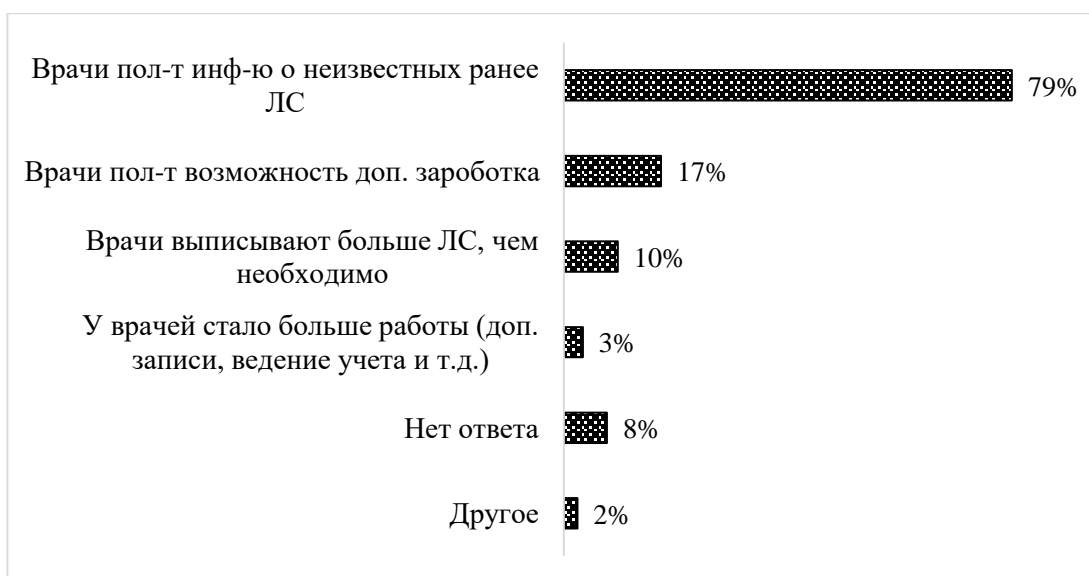


Рис. 5.3.9. Влияние рекламы ЛС на работу врачей

Из ответов респондентов на этот вопрос видно, что основным источником информации о новых ЛС остается реклама ЛП, которую они получают, в основном, от медицинских представителей фармкомпаний.

Подтвердилось и то, что некоторые фармацевтические компании выдают врачам свои фирменные рецептурные бланки для выписывания их препаратов. Так, 24,2% респондентов подтвердили, что имеют рецептурные бланки от производителей лекарств, 48,4% - отметили, что у них в наличии имеются рецептурные бланки установленного образца, а 27,4% - наличие разных рецептурных бланков. Кроме этого, врачами были продемонстрированы нам различные образцы рецептурных бланков, имеющиеся на рабочем месте.

Ответы на вопрос - «*Должны ли фармацевтические компании стимулировать назначения врачей?*», распределились таким образом - 45% респондентов ответили, что «нет», 52% - «да», а 3% - не ответили. На вопрос - «*Какие виды стимулов, которые они хотят получать?*», ответили только 108 респондентов (рис. 5.3.10).

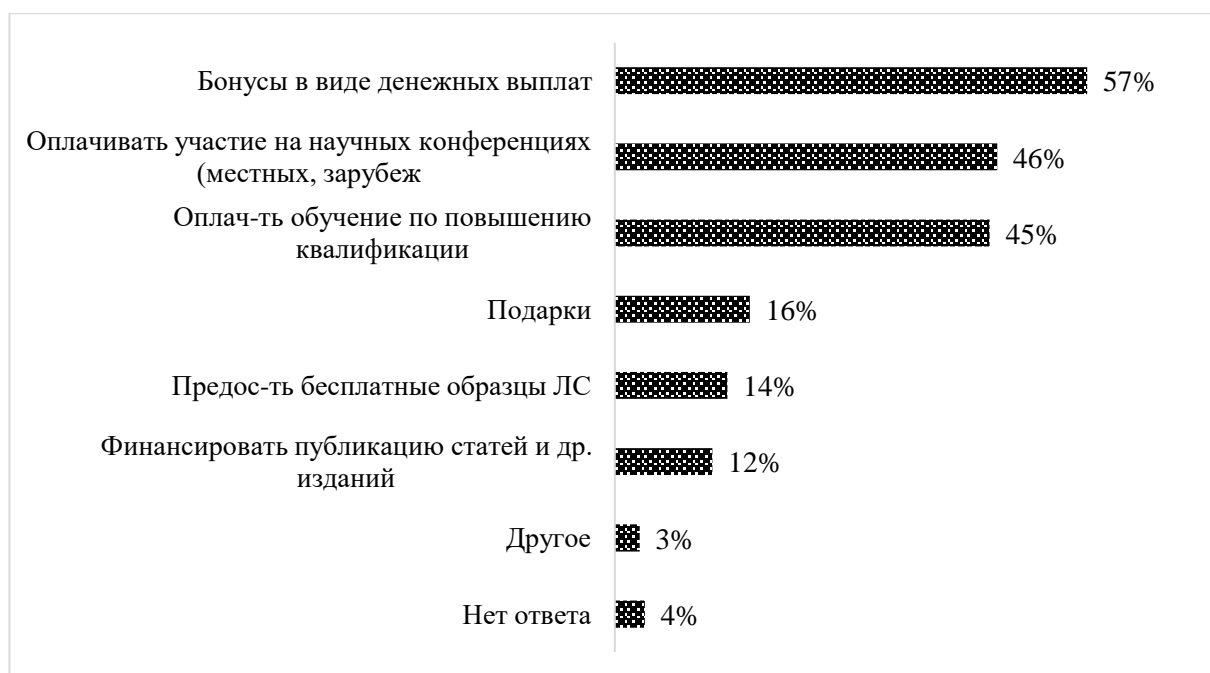


Рис. 5.3.10. Приемлемые способы стимуляции назначений ЛС
(108 врачей респондентов)

Из рисунка 5.3.10 следует, что большая часть респондентов (57%) предпочитают бонусы в виде денежных выплат, 46% - участие на научных конференциях, 45% - оплачивать обучение по повышению квалификации, но также имеет место в 16% случаях получение подарков, 14% - предоставляли бесплатные образцы, 12% - финансировали публикацию научной статьи. При этом 33,8% респондентов отметили несколько вариантов из числа вышеперечисленных стимулов, а 4% - воздержались от ответа.

Также 57% опрошенных врачей указали, что пациенты настаивают выписать лекарство с конкретным торговым наименованием.

При этом свой выбор пациенты аргументируют следующим образом: ранее принимал данный ЛП и не хочет его менять (57%); не доверяет генерику под МНН, т.к. был негативный опыт приема такого ЛП (14%); считает, что этот ЛП эффективен, исходя из данных рекламы (42%); 23% указали, что ЛС предписано врачом; а 4% - не ответили на этот вопрос.



Рис. 5.3.11. Причины, по которым пациент настаивает на назначении конкретного ЛС

Вышеприведенные результаты наших исследований свидетельствуют о том, что из-за недостаточной обеспеченности врачей качественной информацией о ЛС, активная работа медпредставителей фармацевтических компаний со специалистами практического здравоохранения, влияние рекламной деятельности, направленной на население в целом и т.д, остаются основными механизмами продвижения медикаментов в ОЗ Кыргызской Республики.

По результатам наших исследований установлена сильная прямая корреляционная связь между источниками информации о ЛС и стажем работы врачей, т.е. чем больше опыт работы, тем больше они используют информацию от медицинских представителей и мероприятий, проводимых фармкомпаниями ($r > 0,87$; т.е. связь между переменными является статистически значимой, $p < 0,05$), по причине дефицита источников качественной информации.

Результаты анкетирования пациентов

В рамках нашего исследования проанкетировано 95 пациентов, которые на момент исследования обратились за медицинской помощью в ОЗ, и от них было получено информированное согласие на участие в анкетировании.

По гендерному признаку опрошенный контингент состоял из 40 женщин (42,1%) и 55 мужчин (57,9%). Среди респондентов с высшим образованием были 36,8%, со средне специальным – 25,3%, средним – 28,4%, неполным высшим – 9,5%. По нозологиям респонденты распределились следующим образом: страдающие гипертонической болезнью - 16,8%, ХОЗЛ – 14,7%, БА – 1,1%, с заболеваниями ЖКТ – 4,2%, сахарным диабетом – 1,1%, заболеваниями суставов – 5,3%, щитовидной железы – 4,2%, другими заболеваниями – 52,6%.

Возрастной состав 95 пациентов, участвующих в анкетировании представлен на рис. 5.3.12.

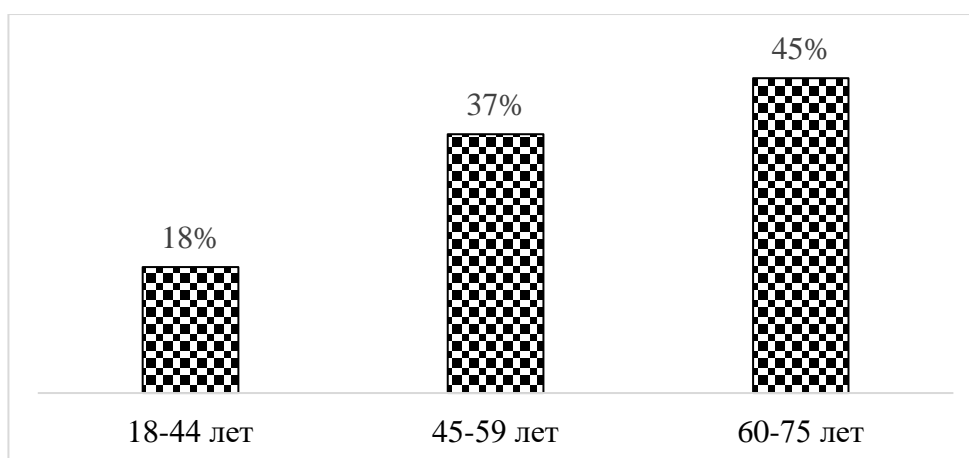


Рис. 5.3.12. Возраст пациентов

Среди респондентов преобладали пациенты пожилого и старческого возраста (45%) (рис. 5.3.12). Для пациентов источниками информации о ЛС являются разные варианты (рис. 5.3.13).

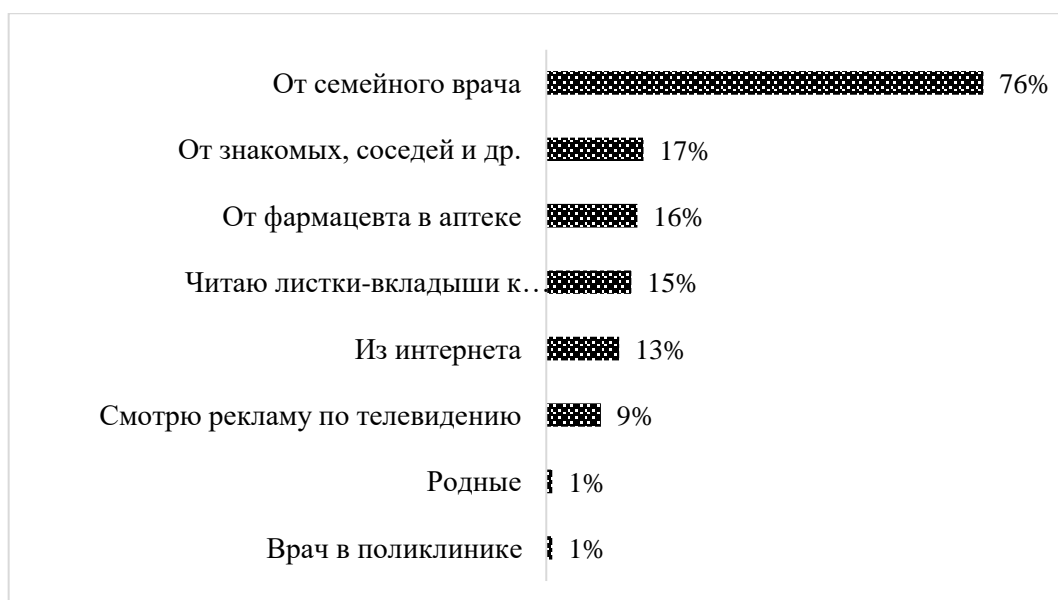


Рис. 5.3.13. Источник информации о ЛС для пациента

Из рисунка 5.3.13 видно, что для абсолютного большинства опрошенных (76%) источником информации является семейный врач, 17% - получают информацию от знакомых, соседей, 16% - информацию о ЛС от фармацевта в аптеке, и только 15% читают листки-вкладыши ЛС.

Следует отметить, что из числа опрошенных 26,3% пациентов при ухудшении течения заболевания занимаются самолечением, тогда как 55,8% обращаются к семейному врачу, а 4,2% - госпитализируются.

В процессе исследования у респондентов выяснялся характер информации, предоставляемой врачами пациентам (о действии препаратов, различии по названию, цене и др.). При этом 49,5% опрошенных отметили, что врач *«ничего не рассказывал, просто сделал назначение»*, 12,6% - *«врач посоветовал использовать дешевое средство, т.к. нет разницы от дорогого»*; 15,8% - *«доктор посоветовал принимать дорогое лекарство, т.к. оно лучше»*; 10,5% - что *«врач рекомендовал мне самому решить какой препарат принимать»*.

Как показали наши исследования, 34,7% пациентов предпочитают лечиться более дорогими ЛП, а 65,3% - более дешевыми. При покупке ЛС 76,8% респондентов следуют рекомендациям врача, 9,5% - принимают ЛП, которые им предлагали в аптеке, 8,4% - предпочитают ЛС, которые раньше

использовали их родственники. Также нами выяснялся вопрос о направлении пациента в конкретную аптеку за ЛС (рис. 5.3.14).

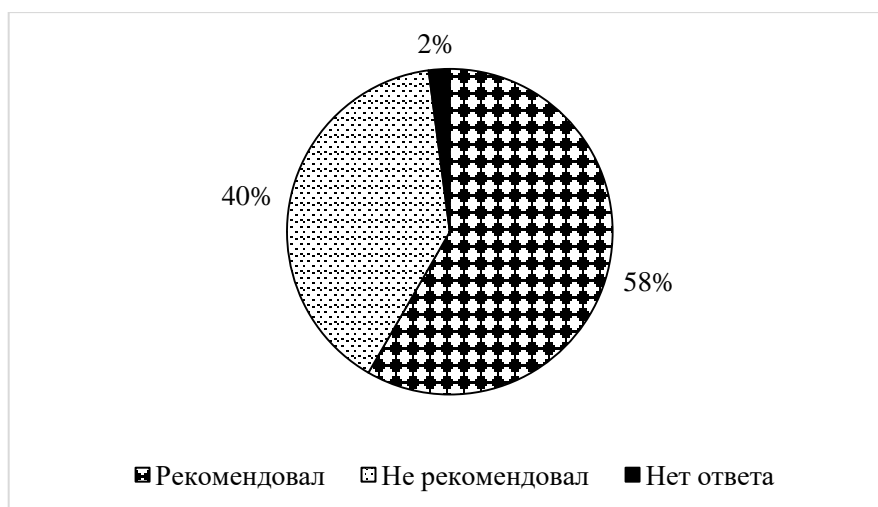


Рис. 5.3.14. Рекомендация врачом конкретной аптеки

Данные представленные на рисунке 5.3.14 показывают, что 56,58% врачей рекомендуют пациентам приобретать ЛС в конкретной аптеке.

Как отмечают 66,3% респондентов, в аптеке предлагали замену ЛП, и при этом в 34,7% случаях на более дорогое ЛС, а в 65,3% - на более дешевое. 8,4% пациентов указали, что при замене ЛП по совету врача были побочные эффекты в виде аллергии, тошноты, рвоты (4,2%), не было улучшения состояния (4,2%).

Пациенты, участвовавшие в наших исследованиях, отметили, что при покупке лекарства для них важно качество и эффективность (91%), а в 33% случаях - низкая цена. 47,4% пациентов придают значение следующим характеристикам ЛС - низкая цена, качество, эффективность, упаковка и даже реклама. Заслуживает внимания тот факт, что 96,8% респондентов покупают лекарства только в аптеках.

Результаты исследования среди указанной категории респондентов подтверждают ограниченность доступа врачей к качественным источникам информации по лекарствам, что объясняет недостатки в информировании пациентов с их стороны, что также способствует неэтичному маркетингу ЛС.

Заключение по 5 главе

Представленные в данной главе данные по оценке рационального использования лекарственных средств в ОЗ КР позволяют заключить, что имеется ряд проблем, приводящих к нерациональному использованию ЛС.

Результаты фармакоэпидемиологического исследования показывают, что среди пациентов пожилого возраста наблюдается полиморбидность и связанная с этим фактором полипрагмазия, что относится к нерациональному использованию ЛС. Кроме этого, структура использования ЛС показывает, что врачи назначают ЛС с недоказанной эффективностью, среди путей введения лекарств преобладают парентеральные.

Установлено, что в назначениях ЛС врачи используют в большей степени торговые наименования, что противоречит политике ВОЗ по РИЛС. Анализ качества использования ЛС показал, что в соответствии с Кп получали фармакотерапию только 58% пациентов. Поскольку выявленные проблемы имеют положительную корреляционную связь с пожилым и старческим возрастом (60-90 лет), мы провели анализ и оценку использования ЛС у пациентов пожилого и старческого возраста по STOP/START критериям. Полипрагмазия может быть причиной НЛР, снижать качества жизни пациентов и повышать частоту их госпитализаций и, соответственно, смертность. Для уменьшения последствий полипрагмазии для пожилого и старческого возраста в Ирландии (2008 г.) и были разработаны данные критерии.

При фармакотерапии пациентов пожилого и старческого возраста на стационарном уровне ОЗ при НИЗ и ДЦЭ установлен высокий уровень политерапии и нерационального расходования бюджетных средств. При аудита фармакотерапии данных состояний нами выявлено применение потенциально нерекомендованных ЛС для пациентов пожилого и старческого возраста, назначаются системные НПВС на фоне антигипертензивной терапии, назначаются ЛС, которые не имеют доказательств их эффективности и безопасности, не регламентированы Кр и Кп, назначения проводятся без учета опасных взаимодействий, при назначениях не проводится мониторинг безопасности назначенной фармакотерапии, при фармакотерапии основного

заболевания не всегда учитываются данные по сопутствующим заболеваниям и состояниям. Применение ЛС по STOPP-критериям повышает риск развития НПР при отсутствии соответствующего мониторинга.

Полученные нами данные свидетельствуют о необходимости повышения компетенций специалистов по вопросам фармакотерапии пациентов пожилого и старческого возраста. Для аудита назначений рекомендуется использовать инструмент STOPP/START-критериев для оптимизации рационального использования ЛС у данной категории пациентов.

Полученные нами данные свидетельствуют, что в нашей стране имеются многочисленные факторы, способствующие неэтичному продвижению ЛП на фармацевтический рынок. Имеют место случаи подкупа специалистов здравоохранения (врачи, фармацевты) путем предоставления бонусов, обеспечения их участия на конференциях и семинарах в стране или дальнем зарубежье и т.д. К тому же, все еще встречается практика нарушения правил назначения и отпуска рецептурных ЛС, неудовлетворительное использование практики генерической замены, факты сговора между фармацевтическими компаниями и поставщиками услуг, отсутствие навыков критической оценки представленных рекламных материалов, презентаций на конференциях, спонсируемых производителями лекарств.

По результатам наших исследований разрабатываются обновленные меры вмешательства по снижению уровня неэтичного продвижения лекарств. Это - установление строгих регуляторных рамок для продвижения ЛС среди медицинских специалистов и населения, внедрение этических механизмов саморегулирования фармбизнеса, налаживание практики рецептурного отпуска ЛС и мониторинг назначений ЛС врачами, обеспечение информированности специалистов здравоохранения и населения о ЛС, восстановление регулярного выпуска национального лекарственного формуляра, выпуск которого прекращен с 2010 года.

ГЛАВА 6

ОЦЕНКА ФИЗИЧЕСКОЙ И ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ДОСТУПНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ФАРМАКОТЕРАПИИ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ГБ, ХОБЛ, СД) В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

В наших исследованиях оценка физической доступности ЛС, применяемых для фармакотерапии НИЗ, проводилась на основании руководства ВОЗ «Ключевые индикаторы оценки фармацевтической ситуации в стране» [212]. Для исследования были выбраны 15 ключевых ЛС, входящих в ПЖВЛС-2018, которые соответствуют критериям ВОЗ (бисопролол, амлодипин, эналаприл, гидрохлортиазид, метилдопа, гидралазин, натрия нитропруссид, сальбутамол, ипратропия бромид, беклометазон, будесонид, метформин, глибенкламид, гликлазид, инсулин).

Для оценки физического наличия ЛС на фармацевтическом рынке нами не учитывались рекомендации по ЛС из Кр и Кп, т.к. в них нет четких рекомендаций по препаратам выбора для лечения НИЗ. Для изучения физической доступности 15 ключевых ЛС мы изучили наличие интересующих нас ЛП в 20 аптеках, расположенных вблизи с ОЗ в 4-х регионах Кыргызской Республики: г. Бишкек, Чуйской, Ошской, Иссык-Кульской областях (рис. 6.1.).

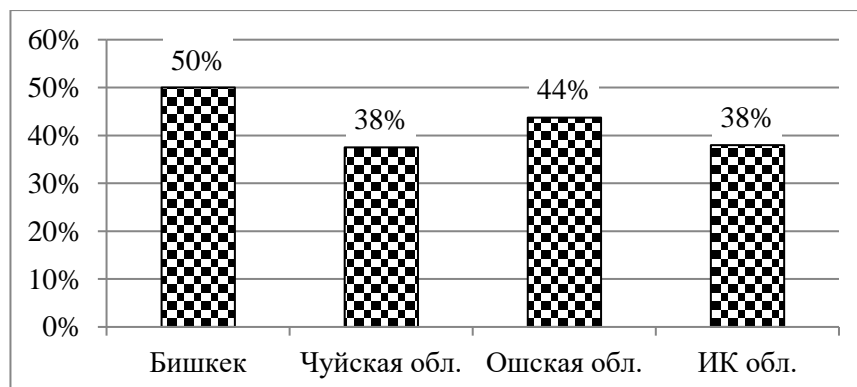


Рис. 6.1. Физическая доступность ключевых ЛС,
рекомендованных для лечения НИЗ по ВОЗ

Установлено, что на момент проведения исследования, показатель физической доступности 15 ключевых ЛС, применяемых при фармакотерапии НИЗ, в г. Бишкек составил 47%, Чуйской области – 33%, Ошской области 40%, Иссык-Кульской области – 33%. Эти данные свидетельствуют о том, что имеются проблемы с физической доступностью ключевых ЛС для лечения НИЗ, что может быть связано с отсутствием отдельных ЛС на фармацевтическом рынке страны.

Кроме этого, нами проведена оценка экономической доступности фармакотерапии НИЗ, которая является одним из показателей доступа к жизненно-важным ЛС. Изучение экономической доступности основывалось на измерении ценовой доступности ЛС, включенных в ПЖВЛС-2018. Изучались цены не только на генерические ЛП, но и ЛП под торговыми наименованиями. В случае наличия нескольких наименований ЛС (генерических и торговых) для оценки выбирались самые дешевые (табл.6.1).

Таблица 6. 1 - Минимальная стоимость ключевых ЛС по регионам КР

Наименование ключевых ЛС	г. Бишкек,	Чуйская область	Ошская область	Иссык- Кульская область
Бисопролол	147	156	182	190
Амлодипин	60	72	69	84
Эналаприл	10	21	25,1	33
Гидрохлортиазид	-	-	-	-
Метилдопа	-	-	-	-
Гидралазин	-	-	-	-
Натрия нитропруссид	-	-	-	-
Сальбутамол	120	129	138	125
Ипратропия бромид	-	-	-	-
Беклометазон	1106	-	-	-
Будесонид	-	-	-	-
Метформин	126	156	230	180
Глибенкламид	150	167	170	175
Гликлазид	464	-	-	-
Инсулин	-	-	-	-

Расчет экономической доступности проводили с учетом стоимости месячного курса лечения и данных Национального статистического комитета

по среднемесячной заработной плате (СМЗП) в месяц по состоянию на 01.01.2018 года [215]. Стоимость месячного курса лечения рассчитывалась по формуле:

$$\text{Месячный курс лечения} = \frac{\text{Стоимость 1 табл./1 дозы} \times \text{кратность приема} \times \text{кол-во табл./доз в 1 упаковке} \times 30 \text{ дней}}{X}$$

Стоимость месячного курса лечения при НИЗ по 8 ключевым ЛС, имеющихся в 20 аптеках, представлена в разрезе регионов страны в таблице 6.2.

Таблица 6.2 - Месячная стоимость лечения НИЗ по ключевым ЛС по регионам КР

Наименование ключевых ЛС	г. Бишкек,	Чуйская область	Ошская область	Иссык-Кульская область
Бисопролол	147	156	182	190
Амлодипин	60	72	69	84
Эналаприл	30	63	75	99
Сальбутамол	144	153,6	165,6	148,8
Беклометазон	330	-	-	-
Метформин	378	468	693	540
Глибенкламид	112,5	125,1	126,9	130,5
Гликлазид	463,8	-	-	-

Для оценки экономической доступности ключевых ЛС, был проведен расчет соотношения стоимости месячного курса лечения к СМЗП по регионам страны, согласно формуле, представленной в главе 2 (табл. 6.3). При этом СМЗП по г. Бишкек составляет 11956 сом, по Чуйской области – 9620 сом, по Ошской области – 9589 сом, по Иссык-Кульской области – 9972 сом.

Данные, представленные в таблице 6.3. указывают, что самый низкий показатель стоимости лечения по отношению к СМЗП наблюдается в г. Бишкек (1%) с применением эналаприла для фармакотерапии ГБ по сравнению с другими регионами, где стоимость месячного курса лечения составляет 30 сом; 4% - с применением сальбутамола для фармакотерапии ХОБЛ стоимостью месячного курса лечения 144 сом, 3% - с применением глибенкламида для фармакотерапии СД 2 типа с месячным курсом лечения в 112,5 сомов. Но при

этом следует подчеркнуть, что в фармакотерапии СД 2 типа препаратом выбора является метформин.

Таблица 6.3 - Экономическая доступность ключевых ЛС по отношению к среднемесячной зарплате по регионам КР

Наименование ключевых ЛС	г. Бишкек		Чуйская область		Ошская область		Иссык-Кульская область	
	Стои- мость мес. курса	В % к СМЗП	Стои- мость мес. курса	В % к СМЗП	Стои- мость мес. курса	В % к СМЗП	Стои- мость мес. курса	В % к СМЗП
Бисопролол	147	4	156	6	182	7	190	7
Амлодипин	60	2	72	2,9	69	2	84	3
Эналаприл	30	1	63	2	75	3	99	3
Сальбутамол	144	4	153,6	6	165,6	6	148,8	5
Беклометазон	330	11	-	-	-	-	-	-
Метформин	378	12	468	19	693	28	540	21
Глибенкламид	112,5	3	125,1	5	126,9	5	130,5	5
Гликлазид	463,8	15	-		-		-	

Для более точной оценки экономической доступности ЛС, применяемых при НИЗ, с расчетами коэффициента экономической доступности, были проведены исследования по каждой нозологической форма в отдельности.

6.1. Доступность фармакотерапии ГБ по Кп

Для оценки экономической доступности фармакотерапии по Кп нами проведена выкопировка АГС по группам, дозам из Кр и Кп «Гипертоническая болезнь» (Приказ МЗ КР №839 от 25.12.2009) [193]. Из АГС в Кр рекомендованы 7 групп ЛП, и выбор соответствующего ЛП зависит от основных показаний, сопутствующих состояний и противопоказаний. Нами проведено сопоставление рекомендованных АГС из Кп с ПЖВЛС-2018 и с учетом этих изменений проведены расчеты (табл. 6.1.1.).

ЛС из Кп, не включенные в ПЖВЛС-2018, в данную таблицу не вносились (небиволол, верапамил, верапамил-ретард, фозиноприл, мозексиприл, периндоприл, эпросартан, клонидин, моксонидин).

Таблица 6.1.1 - Сравнение АГС, рекомендованных в Кп с рекомендациями ВОЗ

АГС, включенные в ПЖВЛС и КП	Дозы и кратность согласно Кп	Дозы и кратность по ВОЗ
ТЗД и ТЗПД		
Гидрохлортиазид	Таблетки 12,5; 25 мг однократно утром	Таблетки 12,5; 25 мг однократно утром
Индапамид	Таблетки 2,5 мг однократно утром	Нет
БАБ		
Атенолол	Таблетки 25-50 мг; 2 раза в день	Как альтернативный АГС
Метопролол	Таблетки 25 - 50 мг, 2 раза в день	Как альтернативный АГС
Карведилол	Таблетки 6,25; 12,5 мг; 25 мг 2-3 раза в день	Как альтернативный АГС – 12,5 мг
Бисопролол	Таблетки 5-10 мг, 1 раз в день	Таблетки 1,25 мг; 5 мг
АК		
Нифедипин ретард	Таблетки 20 мг, 2 раза в день	Нет
Амлодипин	Таблетки 5-10 мг однократно	Таблетки 5 мг
иАПФ		
Каптоприл	Таблетки 25 мг; 50 мг	Нет
Эналаприл	Таблетки 2,5 мг; 5 мг; 10 мг, 2 раза в день	Таблетки 2,5 мг, 5 мг
Лизиноприл	Таблетки 2,5 мг; 5 мг; 10 мг; 20 мг, 1-2 раза в день	Нет
Рамиприл	Таблетки 1,25 мг; 2,5 мг; 5 мг; 10 мг, 1 раз в день	Нет
БРА		
Лозартан	Таблетки 12,5 мг; 25 мг; 50 мг; 100 мг, 2 раза в день	Нет
Валсартан	Таблетки 40 мг; 80 мг; 160 мг; 320 мг, 1 раз в день	Нет
ААБ		
Празозин	1-10 мг 2-3 раза в день	Нет
Доксазозин	1-4 мг 1-2 раза в день	Нет
Препараты центрального действия		
Гидралазин	Нет	Таблетки: 25 мг, 50 мг Раствор для инъекций 20 мг/мл Рекомендовано использовать при ГНБ
Метилдопа	Нет	Таблетки 250 мг Рекомендовано использовать при ГНБ
Натрия нитропруссид	Нет	Лиофилизат для инъекций 50 мг

Как видно из данной таблицы, многие АГС в группах относятся к категории ЛС «*me too*», в связи с чем нами проводилась оценка данных ЛС с позиции их экономической доступности при фармакотерапии ГБ согласно утвержденного Кп.

В соответствии с законодательством КР ЛС могут использоваться на территории КР, если они прошли процедуру государственной регистрации и внесены в Государственный Реестр ЛС (ГРЛС) ДЛЮ и МТ, при этом из АГС зарегистрированы и разрешены к применению следующие ЛС:

- гидрохлортиазид представлен 31 позициями, но только в фиксированной комбинации с иАПФ, БРА;
- индапамид – 4 позиции и 7 позиций в фиксированной комбинации с иАПФ;
- атенолол – 5 позиций;
- метопролол – 2 позиции;
- карведилол – 3 позиции;
- бисопролол – 39 позиций;
- каптоприл – 3 позиции;
- эналаприл – 23 позиции;
- лизиноприл – 30 позиций;
- рамиприл – 12 позиций;
- лозартан – 3 позиции и 31 позиция в фиксированной комбинации с АК, ТЗД;
- валсартан – 16 позиций и 5 позиций в фиксированной комбинации с ТЗД.

Данные по структуре продаж АГС на фармрынке в нашей стране на 1 января 2017 года показали, что лидирующие позиции в продажах занимают ЛС, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему (РААС) - 54,6% (рис. 6.1.1).

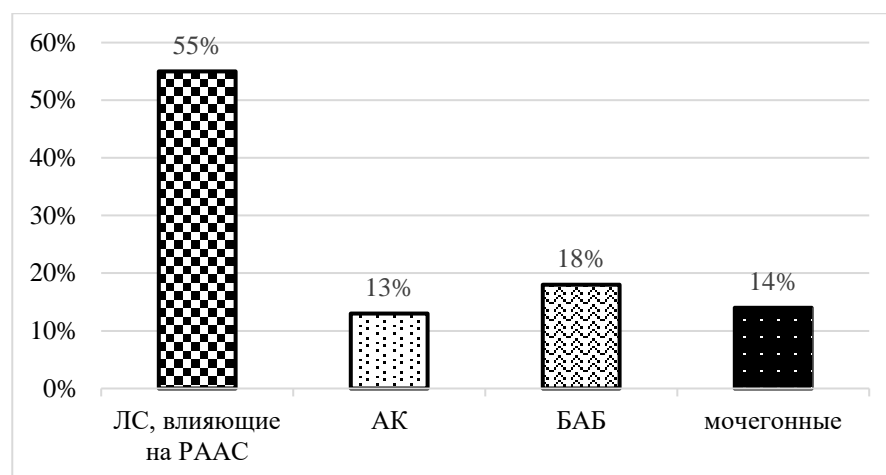


Рис. 6.1.1. Структура продаж АГС в % (по данным IMS)

В наших исследованиях мы изучали розничную стоимость АГС в 20 аптечных учреждениях, расположенных в непосредственной близости к ОЗ в 4-х регионах (табл. 6.1.2).

Таблица 6.1.2 - Данные по розничной стоимости АГС из группы БАБ по регионам, февраль, 2017 г.

Наименование ЛП	Доза мг	Кол-во табл.	г. Бишкек		Чуйская область		Ошская область		Иссык-Кульская область	
			min цена сом	max цена сом	min цена сом	max цена сом	min цена сом	max цена сом	min цена сом	max цена сом
Атенолол	50	30	19,2	28,4	23,1	32,6	34,6	40,3	36,2	42,4
Бисопрол®	5	20	156	181,6	165,2	190,7	180,2	210,3	200,4	240,2
Бисопролол-ЛЕК®	5	30	190	200,3	196,3	202,6	231	270,2	215,1	273,6
Конкор®	5	30	221,4	265,7	243,1	292,3	267,2	301,5	268,4	310,2
Нипертен®	5	30	147,6	168,1	156,9	186,3	182,4	201,2	190,6	215,7
Эмкор®	5	30	170	200,4	нет	нет	нет	нет	нет	нет
Дилатренд®	12,5	30	721,2	842,4	756,1	868,2	901,5	947,5	921,2	956,2
Карвидил®	12,5	28	465,3	528,7	577,5	604,5	581,3	634,5	590	627,7

Из таблицы 6.1.2 видно, что цены на АГС из группы БАБ варьируют по регионам, чем дальше от центра, тем цена на ЛП выше по сравнению с г. Бишкек. По структуре продаж среди БАБ лидирующую позицию занимает конкор®. Цена на препарат варьирует от 221,4 до 310,2 сомов, при этом

отмечается достоверное повышение цены в 1,4 раза по сравнению с г. Бишкек в зависимости от удаленности.

В наших исследованиях для определения стоимости месячного курса лечения АГС группы БАБ под разными наименованиями нами была рассчитана средняя стоимость 1 таблетки АГС в сомах под разными торговыми наименованиями, исходя из которой была определена средняя стоимость месячного курса лечения 1 пациента. Расчеты проведены, исходя из однократной дозы АГС в мг, месячная стоимость лечения была рассчитана как произведение стоимости 1 таблетки на кратность приема в день согласно рекомендациям в Кр по ГБ и 30 дней в году (табл. 6.1.3).

Таблица 6.1.3 - Месячная стоимость лечения БАБ под разными торговыми наименованиями

Препараты БАБ	Доза 1 табл, мг	Кратность введения по Кп	Кол-во табл. в упаковке	Ср. стоим. 1 уп./сом	Ср. стоим. 1 таб./ сом	Сумма в мес/сом	Сумма в мес/ \$ США
Атенолол	50	2 раза в день	30	32,10	1,07	64,20	0,93
Бисопрол®	5	Однократно	20	190,58	9,53	285,90	4,14
Бисопролол- ЛЕК®	5	Однократно	30	222,39	7,41	222,39	3,22
Конкор®	5	Однократно	30	271,23	9,04	271,23	3,93
Нипертен®	5	Однократно	30	181,10	6,04	181,10	2,62
Эмкор®	5	Однократно	30	185,20	6,17	185,20	2,68
Дилатренд	12,5	2 раза в день	30	865,29	28,84	1730,40	25,08
Карвидил	12,5	2 раза в день	28	576,19	20,58	1234,80	17,90

Из таблицы 6.1.3 видно, что месячный курс лечения БАБ обойдется пациенту с ГБ от 64,20 до 1730,40 сомов, при этом следует отметить, что фармакотерапия препаратами карведилола (относится к альфа-бета-адреноблокаторам – дилатренд, карвидил) является более затратной по сравнению с селективными БАБ, например, в 19,2 раза по отношению к атенололу, в 4,3 раза – к бисопролу.

Далее мы провели оценку экономической доступности месячного курса лечения БАБ с расчетом коэффициента доступности с учетом минимальной месячной заработной платы и средней заработной платы по КР.

Согласно методологии ВОЗ, лечение считается экономически доступным, если пациент затрачивает на лечение меньше однодневной заработной платы для покупки необходимого препарата на 30-дневный курс лечения.

По данным Национального статистического комитета КР минимальная заработная плата (МЗП) в месяц на 1.01.2018 года составляла 1200 сом и среднемесячная заработная плата (СМЗП) - 14847 сомов [215].

При оценке коэффициента экономической доступности БАБ по рекомендациям Кп сравнили с минимальной дневной заработной платой (МДЗП), а именно 40 сом и средней дневной заработной платой (СДЗП) 494 сома в день, которая определялась соотношением стоимости месячного курса лечения БАБ к МДЗП и СДЗП.

Таблица 6.1.4 - Данные по доступности БАБ под разными наименованиями

Препараты БАБ	Стоимость курса лечения, мес./сом	Число дней работы за МДЗП для покупки БАБ на месячный курс	Число дней работы за СДЗП для покупки БАБ на месячный курс
Атенолол	64,20	1,6	0,13
Бисопрол®	285,90	7,15	0,58
Бисопролол-ЛЕК®	222,39	5,56	0,45
Конкор®	271,23	6,78	0,55
Нипертен®	181,10	4,53	0,37
Эмкор®	185,20	4,63	0,37
Дилатренд	1730,40	43,26	3,5
Карвидил	1234,80	30,87	2,5

Из данных таблицы 6.1.4 следует, что при фармакотерапии БАБ согласно Кп по ГБ лечение АГС из группы БАБ стоит больше МДЗП на 30-дневный курс лечения, т.е. для лечения данными препаратами пациент с ГБ, получающий МДЗП, должен работать от 1,6 до 43,26 дней, т.е. является недоступным при

МДЗП. Для пациентов с ГБ при СДЗП фармакотерапия БАБ препаратами ателолола и бисопролола является экономически доступным, только лечение препаратами карведилола является экономически не доступными, т.е. пациенту, чтобы лечиться каждый день препаратами карведилола, надо работать от 2,5 до 3,5 дней.

Далее нами представлены расчеты по изучению коэффициента экономической доступности АГС из группы АК (табл. 6.1.5), представленные в Кп по ГБ.

Таблица 6.1.5 - Данные по розничной стоимости АГС из группы АК по регионам, февраль, 2017 г.

Препараты АК	До-за мг	К-во таб.	г. Бишкек,		Чуйская область		Ошская область		Иссык-Кульская область	
			min цена, сом	max цена сом	min цена, сом	max цена сом	min цена, сом	max цена сом	min цена, сом	max цена сом
Адипин	5	30	250,8	273,6	278,2	285	289,6	307,8	291,2	317,3
Амлодипин	5	30	60	78,9	72,1	83,5	69,2	100,2	84,2	101
Нормодипин	5	30	313,2	340,3	326,3	365,4	368,2	420,5	365,7	431,7
Норваск	5	30	737	804	824,1	904,5	884,2	900,4	нет	нет
Тенокс	5	30	349	396,2	380,4	412,1	415	427,9	нет	нет

Из таблицы 6.1.5 видно, что АГС из группы АК на момент проведения исследования были представлены препаратами амлодипина, рекомендованными в Кп. В наличии в аптеках был нифедипин неретардной формы только в дозе 10 мг, который, согласно Кп по акушерству и гинекологии, используется при остром токолизе при беременности, в связи с этим обстоятельством при расчетах этот ЛП не учитывали. Расчеты месячного курса лечения препаратами амлодипина представлены в таблице 6.1.6.

Таблица 6.1.6 - Месячная стоимость лечения препаратами амлодипина под разными наименованиями

Препараты АК	Доза 1 табл., мг	Кратность введения по Кп	К-во табл. в упаковке	Ср. стоим. 1 уп./сом	Ср. стоим 1 табл./сом	Сумма в мес/сом	Сумма в мес/ \$ США
Адипин	5	Однократно	30	286,7	9,56	286,7	4,16
Амлодипин	5	Однократно	30	81,1	2,7	81,1	1,18
Нормодипин	5	Однократно	30	366,4	12,2	366,4	5,31
Норваск	5	Однократно	30	842,4	28,08	842,4	12,2
Тенокс	5	Однократно	30	396,7	13,22	396,7	5,75

По данным таблицы 6.1.6 видно, что месячный курс лечения оригинальным препаратом Норваск является самым дорогим, по сравнению с ним фармакотерапия генерическими препаратами амлодипин - в 10,4 раза, Теноксом – в 2 раза, Нормодипином – в 2,3 раза, Адипином – 2,9 раза дешевле при одинаковом профиле эффективности.

Коэффициент экономической доступности лечения АК также оценивалась по отношению к МДЗП и СДЗП (табл. 6.1.7).

Таблица 6.1.7 - Экономическая доступность АК под разными наименованиями

Препараты АК	Стоимость курса лечения, мес./сом	Число дней работы за МДЗП для покупки АК на месячный курс	Число дней работы за СДЗП для покупки АК на месячный курс
Адипин	286,7	7,17	0,58
Амлодипин	81,1	2,03	0,16
Нормодипин	366,4	9,16	0,74
Норваск	842,4	21,06	1,71
Тенокс	396,7	9,9	0,8

Данные экономической доступности при месячном курсе АК (табл. 6.1.7) по отношению к МДЗП показывают, что для данной категории пациентов лечение является экономическим недоступным, т.к. пациент будет тратить на месячный курс лечения больше однодневной зарплаты (от 2,03 до 21,06 дней соответственно). У категории пациентов со СДЗП фармакотерапия генерическими препаратами является экономически приемлемой и доступной, по сравнению с лечением оригинальным препаратом Норваск.

Изучение АГС из группы иАПФ и БРА показало, что данная группа на фармрынке представлена большим ассортиментом ЛП (табл. 6.1.8).

Таблица 6.1.8 - Данные по розничной стоимости АГС из группы иАПФ и БРА по регионам, февраль, 2017 г.

Наименование ЛП	Доза мг	Кол-во табл.	г. Бишкек		Чуйская область		Ошская область		Иссык-Кульская область	
			min. цена, сом	max цена, сом	min цена, сом	max цена, сом	min цена, сом	max цена, сом	min цена, сом	max цена, сом
Эналаприл	5	20	10	21,2	21	32,4	25,1	40,3	33,2	42
Карлон 5	5	20	123	153,9	148,3	161,1	нет	нет	нет	нет
Эднит	5	20	96,8	110	101,8	114,4	110,8	117	110,2	121,3

Продолжение таблицы 6.1.8.

Наименование ЛП	Доза мг	Кол-во табл.	г. Бишкек		Чуйская область		Ошская область		Иссык-Кульская область	
			min. цена, сом	max цена, сом	min цена, сом	max цена, сом	min цена, сом	max цена, сом	min цена, сом	max цена, сом
Берлиприл 5	5	30	116,5	132,3	123,9	135,4	133,3	148	134,4	158,5
Энап	5	20	78,4	89,76	89,9	102,6	92,5	103,3	103,2	114,7
Диротон	5	28	282,7	321,2	322	346,9	321,5	360	339	385,5
Лизинокор	5	20	145	164,5	167	178,1	170,3	196,5	176,1	210,8
Рилейз-Сановель 5	5	28	279,4	330,2	315,6	345,3	355,6	381	354	399,1
Амприлан	5	30	277,2	315	310	327,6	325	378,2	352,8	387,2
Брюмиприл	5	56	435	474,2	493,7	553	нет	нет	нет	нет
Лориста	25	28	223,3	253,7	245,7	276	263,5	289,2	279,5	302,3
Лориста	50	28	353,1	385,2	401,5	436,5	417,3	450,4	449,3	481,5
Нусар-50	50	30	253	280,6	264,5	312,8	271,4	315	285,2	331,2
Валз	80	28	393,8	440,4	436,7	458,2	447,5	490,4	458,2	501,2
Ванатекс	80	28	467,5	518,5	522,7	573,7	нет	нет	нет	нет
Нортиван	80	30	467	517	525,4	562,9	нет	нет	нет	нет

Из таблицы 6.1.8 видно, что имеется тенденция к увеличению стоимости ЛС в зависимости от удаленности регионов от г. Бишкек.

Согласно рекомендациям в Кп по ГБ нами рассчитана стоимость месячного курса фармакотерапии иАПФ и БРА с учетом кратности приема препаратов (табл. 6.1.9).

Таблица 6.1.9 - Месячная стоимость фармакотерапии иАПФ и БРА под разными наименованиями

Препараты иАПФ и БРА	Доза 1 табл., мг	Кратность введения по КП	К-во табл. в упаков ке	Ср. стоим. 1 уп./сом	Ср. стоим 1 табл./ сом	Сумма в мес/сом	Сумма в мес/ \$ США
иАПФ							
Эналаприл	5	2 раза в день	20	28,15	1,4	84	1,2
Карлон 5	5	2 раза в день	20	146,6	7,3	438	6,3
Эднит	5	2 раза в день	20	110,2	5,5	330	4,8
Берлиприл 5	5	2 раза в день	30	135,2	4,5	270	3,9
Энап	5	2 раза в день	20	96,8	4,8	288	4,1

Продолжение таблицы 6.1.9

Препараты иАПФ и БРА	Доза 1 табл., мг	Кратность введения по КП	К-во табл. в упаков ке	Ср. стоим. 1 уп./сом	Ср. стоим 1 табл./ сом	Сумма в мес/сом	Сумма в мес/ \$ США
иАПФ							
Диротон	5	1-2 раза в день	28	334,8	11,96	359-718	5,2- 10,4
Лизинокор	5	1-2 раза в день	20	176	8,8	264-528	3,8-7,7
Рилейз- Сановель 5	5	1-2 раза в день	28	345	12,32	370- 739,2	5,4- 10,7
Амприлан	5	Однократно	30	334,1	11,14	334,2	4,8
Брюмиприл	5	Однократно	56	488,9	8,7	261	3,8
БРА							
Лориста	25	2 раза в день	28	266,7	9,53	572	8,3
Лориста	50	2 раза в день	28	421,9	15	900	13
иАПФ							
Нусар-50	50	2 раза в день	30	289,2	9,64	578,4	8,4
Валз	80	Однократно	28	453,3	16,19	486	7
Ванатекс	80	Однократно	28	520,6	18,5	555	8
Нортиван	80	Однократно	30	518	17,27	518	7,5

Данные представленные в таблице 6.1.9 показывают, что среднемесячная стоимость фармакотерапии иАПФ варьирует от 84 до 739,2 сомов в

зависимости от кратности приема, стоимость медикаментозного лечения БРА – от 518 до 900 сомов.

Соответственно выбор препаратов из данных групп будет зависеть от профиля безопасности ЛП и удобства применения для пациента.

В рамках наших исследований мы также оценивали коэффициент экономической доступности фармакотерапии данными группами ЛС с учетом МДЗП и СДЗП (табл. 6.1.10).

Полученные данные по коэффициенту экономической доступности иАПФ и БРА указывают (табл. 6.1.10) на то, что фармакотерапия экономически доступна только для иАПФ при СДЗП, т.е. стоимость месячного курса иАПФ меньше однодневной зарплаты (от 0,1 до 0,73 соответственно).

Таблица 6.1.10 - Экономическая доступность иАПФ и БРА под разными наименованиями

Препараты иАПФ и БРА	Стоимость курса лечения, мес./сом	Количество дней работы за МДЗП для покупки иАПФ и БРА на месячный курс	Количество дней работы за СДЗП для покупки иАПФ и БРА на месячный курс
Эналаприл	84	2,1	0,1
Карлон 5	438	11	0,9
Эднит	330	8,2	0,7
Берлиприл 5	270	6,7	0,6
Энап	288	7,2	0,6
Диротон	359-718	8,9-17,9	0,73-1,5
Лизинокор	264-528	6,6-13,2	0,5-1
Рилейз-Сановель 5	370-739,2	9,2-18,5	0,7-1,5
Амприлан	334,2	8,4	0,7
Брюмиприл	261	6,5	0,5
Лориста	572	14,3	1,2
Лориста	900	22,5	1,8
Нусар-50	578,4	14,5	1,2
Валз	486	12,1	1
Ванатекс	555	14	1,1
Нортиван	518	13	1

Из группы иАПФ генерические препараты эналаприла, а также препараты лизиноприла при применении 1 раз в сутки экономически доступны. В случае увеличения кратности приема препаратов лизиноприла, они переходят в

категорию экономически недоступных ЛП при СДЗП. Лечение же БРА при СДЗП экономически доступно только для валз® и нортивана® (по 1 дню соответственно). Лечение ГБ при МДЗП АГС из группы иАПФ и БРА является экономически недоступными.

Также в Кп указаны рекомендации о назначении ААБ, ЛП из данной группы при обходе аптек был выявлен только в одной аптеке г. Бишкек в виде оригинального препарата кардура® (доксазозин) в дозе 4 мг №30 стоимостью 1138 сомов за упаковку. Стоимость 1 таблетки препарата составляет 38 сомов, с учетом приема ЛП 1 раз в день месячный курс терапии соответствует стоимости упаковки препарата, т.е. 1138 сомов. Оценка коэффициента экономической доступности по отношению к МДЗП составляет 28,5 дней, а к СДЗП – 2,3 дня, т.е. фармакотерапия данным препаратом является экономически недоступной для пациентов. Учитывая профиль безопасности ЛП, он рекомендуется в качестве только альтернативной терапии ГБ при сопутствующей доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что фармрынок АГС в стране представлен разными фармакологическими группами ЛС, в виде оригинальных и генерических препаратов. Основные препараты АГС имеются в аптечной сети регионов, т.е. физически доступны. Но цены на АГС представлены в широком диапазоне вариаций, при этом имеется умеренная прямая (положительная) корреляционная связь между ценами и отдаленностью от центра «чем дальше от центра, тем цена выше» от 1,1 до 2,5 раза ($r > 0,56$; т.е. связь между переменными является статистически значимой, $p < 0,05$). Представленные данные указывает на наличие ряда проблем: отсутствие ценового регулирования в стране, государственных муниципальных аптек, продажа ЛС осуществляется в основном только частным сектором.

Оценка коэффициента экономической доступности рекомендованной фармакотерапии согласно Кп по ГБ показала, что все группы АГС экономически недоступны для пациентов с МДЗП. Но при СДЗП фармакотерапия препаратами атенолола, бисопролола, генерическими препаратами амлодипина, эналаприла, лизиноприла, отдельными препаратами валсартана являются экономическими доступными, т.к. на лечение данными

препаратами в течении 30 дней не затрачивается больше однодневной зарплаты.

В Пакет ЛС, подлежащих возмещению по Дополнительной программе ОМС застрахованным гражданам на амбулаторном уровне ОЗ в 2017 году [223] включены препараты бисопролол, амлодипин, нифедипин, эналаприл, лизиноприл, гидрохлортиазид, индапамид, эналаприл+гидрохлортиазид, но процент возмещаемой цены низкий и, согласно данным ВОЗ по оценке ситуации в КР с фокусом на ССЗ (2015), отмечаются высокие платежи «из собственного кармана» за ЛС [184].

Таблица 6.1.11 - Сумма возмещения для пациентов 1-й/2-й групп для ЛС, применяемых при ГБ

№	Наименование ЛП, возмещаемого по ОМС	Доза/ кол-во табл. в уп.	Стоимость 1 уп., сом	Расчет суммы возмещения 1-й группы			Расчет суммы возмещения для 2-й группы		
				Сумма возмещения за 1 ед. дозы	Сумма возмещения	Сумма, оплачиваемая пациентом, сом	Сумма возмещения за 1 ед. дозы	Сумма возмещения	Сумма, оплачиваемая пациентом, сом
1	Адипин	5 мг/30 таб	218	3	90	128	3,27	98	120
2	Адипин	10 мг/30 таб	327	4,89	147	180	5,33	160	167
3	Амлодипин	5 мг/30 таб	30	3	90	- 60	3,27	98	- 68
4	Амлодипин	10 мг/30 таб	36	4,89	147	- 111	5,33	160	- 124
5	Амломед	10 мг/30 таб	нет	4,89	-	-	5,33	-	-
6	Амлорус	5 мг/30 таб	38	3	90	- 52	3,27	98	- 60
7	Амлорус	10 мг/30 таб	42	4,89	147	- 105	5,33	160	- 118
8	Авторекс	5 мг/30 таб	179	3	90	89	3,27	98	81
9	Авторекс	10 мг/30 таб	271	4,89	147	124	5,33	160	111
10	Короним	5 мг/20 таб	320	3	60	260	3,27	65	255
11	Короним	10 мг/20 таб	607	4,89	97,80	509,20	5,33	107	500
12	Беланджи	5 мг/30 таб	228	3,05	91,50	136,50	3,33	100	128
13	Беланджи	10 мг/30 таб	340	4,97	147	193	5,42	163	177
14	Бидоп	5 мг/28 таб	226	3,77	106	120	4,11	115	111
15	Бисомор	2,5 мг/30 таб	нет	1,87	-	-	2,04	-	-
16	Бисомор	5 мг/30 таб	нет	3,05	-	-	3,33	-	-
17	Бисомор	10 мг/30 таб	396	4,97	149	247	5,42	163	233
18	Бисопрол	5 мг/20 таб	163	3,77	75	88	4,11	82,20	80,80
19	Бисопрол	5 мг/30 таб	150	3,77	75	75	4,11	123	27
20	Бисопрол	10 мг/30 таб	225	6,14	184	41	6,7	201	24
21	Бисопролол Лек	5 мг/30 таб	191	3,05	91,50	99,50	3,33	100	91
22	Бисопролол Лек	10 мг/30 таб	284	4,97	149	135	5,42	163	121

№	Наименование ЛП, возмещаемого по ОМС	Доза/ кол-во табл. в уп.	Стоимость 1 уп., сом	Расчет суммы возмещения 1-й группы			Расчет суммы возмещения для 2-й группы		
				Сумма возмещения за 1 ед. дозы	Сумма возмещения	Сумма, оплачиваемая пациентом, сом	Сумма возмещения за 1 ед. дозы	Сумма возмещения	Сумма, оплачиваемая пациентом, сом
23	Бисопролол	5 мг/30 таб	140	3,05	92	48	3,33	100	40
24	Бисопролол	10 мг/30 таб	205	4,97	149	56	5,42	163	42
25	Конкор	5 мг/30 таб	265	3,05	92	173	3,33	100	165
26	Конкор	10 мг/30 таб	322	4,97	149	173	5,42	163	159
27	Конкор	5 мг/50 таб	325	3,05	153	172	3,33	167	158
28	Конкор	10 мг/50 таб	590	4,97	249	341	5,42	271	319
29	Конкор Кор	2,5 мг/30 таб	238	1,87	56	182	2,04	61	177
30	Эмкор	2,5 мг/30 таб	132	1,87	56	76	2,04	61	71
31	Эмкор	5 мг/30 таб	178	3,05	92	86	3,33	100	78
32	Эмкор	10 мг/30 таб	230	4,97	149	81	5,42	163	67
33	Нипертен	2,5 мг/30 таб	132	1,87	56	76	2,04	61	71
34	Нипертен	5 мг/30 таб	171	3,05	92	79	3,33	100	71
35	Нипертен	10 мг/30 таб	232	4,97	149	83	5,42	163	69
36	Ризопрол	5 мг/30 таб	230	3,05	92	138	3,33	100	130
37	Ризопрол	10 мг/30 таб	320	4,97	149	171	5,42	163	157
	Эналаприл								
38	Берлиприл	5 мг/30 таб	110	1,99	60	50	2,17	65	45
39	Берлиприл	10 мг/30 таб	146	3,24	97	49	3,53	106	40
40	Берлиприл	20 мг/30 таб	220	1,22	37	183	1,33	40	180
41	Карлон	5 мг/20 таб	100	1,22	24	76	1,33	27	73
42	Карлон	10 мг/20 таб	122	1,99	40	82	2,17	43	79
43	Эднит	5 мг/20 таб	70	1,22	24	46	1,33	27	43
44	Эднит	10 мг/20 таб	85	1,99	40	45	2,17	43	42
45	Эднит	20 мг/20 таб	130	3,24	65	65	3,53	71	59

Продолжение табл. 6.1.11

№	Наименование ЛП, возмещаемого по ОМС	Доза/ кол-во табл. в уп.	Стоимость 1 уп., сом	Расчет суммы возмещения 1-й группы			Расчет суммы возмещения для 2-й группы		
				Сумма возмещения за 1 ед. дозы	Сумма возмещения	Сумма, оплачиваемая пациентом, сом	Сумма возмещения за 1 ед. дозы	Сумма возмещения	Сумма, оплачиваемая пациентом, сом
46	Эналаприл АКОС	10 мг/20 таб	10	1,99	40	- 30	2,17	43	- 33
47	Эналаприл Ажио	2,5 мг/20 таб	22	0,75	15	7	0,82	16	6
48	Энам	10 мг/20 таб	нет	1,99	-	-	2,17	-	-
49	Энам	20 мг/20 таб	нет	3,24	--	-	3,53	-	-
50	Энап	5 мг/20 таб	80	1,22	24	56	1,33	27	53
51	Энап	10 мг/20 таб	109	1,99	40	69	2,17	43	66
52	Энап	20 мг/20 таб	127	3,24	65	62	3,53	71	56
53	Энап	2,5 мг/20 таб	80	0,75	15	65	0,82	16	64
54	Эналаприл + гидрохлортиазид								
55	Карлон ПЛЮС	22,5 мг/20 таб	167	3,63	73	94	3,96	79	88
56	Энар Н	35 мг/20 таб	196	5,92	118	78	6,46	129	67
57	Энап НL	22,5 мг/20 таб	174	3,63	73	101	3,96	79	95
58	Гидрохлортиазид	25 мг/20 таб	35	0,86	17	18	0,94	19	16
	Индапамид								
59	Индабрю	2,5 мг/30 таб	нет	2,55	-	-	2,78	-	-
60	Индапафон	2,5 мг/30 таб	нет	2,55	-	-	2,78	-	-
61	Индапамид SR	1,5 мг/30 таб	165	1,53	46	119	1,67	50	115
62	Индапамид	2,5 мг/30 таб	25	2,55	77	- 52	2,78	83	- 58
63	Индапамид	1,5 мг/30 таб	20	2,74	82	- 62	2,99	90	- 70
64	Индап	2,5 мг/30 таб	134	2,55	77	57	2,78	83	51
65	Индап	1,25 мг/30 таб	130	2,74	82	48	1,74	52	78

Продолжение табл. 6.1.11

№	Наименование ЛП, возмещаемого по ОМС	Доза/ кол-во табл. в уп.	Стоимость 1 уп., сом	Расчет суммы возмещения 1-й группы			Расчет суммы возмещения для 2-й группы		
				Сумма возмещения за 1 ед. дозы	Сумма возмещения	Сумма, оплачиваемая пациентом, сом	Сумма возмещения за 1 ед. дозы	Сумма возмещения	Сумма, оплачиваемая пациентом, сом
	Лизиноприл								
66	Багровен	5 мг/20 таб	нет	3,15	-	-	3,44	-	-
67	Багровен	10 мг/20 таб	нет	5,14	-	-	5,61	-	-
68	Багровен	20 мг/20 таб	нет	8,38	-	-	9,14	-	-
69	Лизиноприл	5 мг/30 таб	85	3,15	95	- 10	3,44	103	- 18
70	Лизиноприл	10 мг/30 таб	нет	5,14	-	-	5,61	-	-
71	Лизиноприл	20 мг/20 таб	нет	8,38	-	-	9,14	-	-
72	Лизиноприл	10 мг/20 таб	нет	5,14	-	-	5,61	-	-
73	Лизиноприл	5 мг/20 таб	нет	3,15	-	-	3,44	-	-
74	Лизиноприл	5 мг/30 таб	нет	3,15	-	-	3,44	-	-
74	Ратиофарм	5 мг/50 таб	нет	3,15	-	-	3,44	-	-
76		10 мг/30 таб	нет	5,14	-	-	5,61	-	-
77		10 мг/50 таб	нет	5,14	-	-	5,61	-	-
78		20 мг/30 таб	нет	8,38	-	-	9,14	-	-

В рамках нашего исследования просчитаны суммы возмещения за 1 ед. по группам, в зависимости от региона.

Расчеты возмещаемой суммы нами проводились по формуле, предложенной ФОМС: сумму возмещения за 1 ед/1 табл. умножали на количество таблеток в 1 упаковке [223]. При этом выплаты из «собственного кармана» пациента составляли разницу между стоимостью 1 упаковки ЛП и суммой возмещения. Расчеты суммы возмещения в зависимости от группы ЛС приведены в таблице 6.1.11.

К 1-й группе по возмещению отнесены г. Бишкек, Ошская, Жалалабадская, Баткенская, Иссык-Кульская области, а ко 2-й – Чуйская и Нарынская области. По ОМС ЛС могут приобрести пациенты только застрахованные граждане КР, пенсионеры, лица, получающие пособия, дети до 16 лет, студенты, военнослужащие, зарегистрированные безработные.

Из данных таблицы 6.1.11 следует, что в Доппакет включены 78 позиций АГС с различными вариациями доз, и сумма возмещения по генерическим препаратам амлодипина, эналаприла, индапамида и лизиноприла позволяет получить их бесплатно. Из представленного списка пациент имеет право выбора подходящего ЛС, с учетом своих предпочтений и приверженности к фармакотерапии.

6.2. Доступность фармакотерапии ХОБЛ по Кп

По плану наших исследований проводился анализ доступности ЛП, применяемых при лечении ХОБЛ. Процесс лечения ХОБЛ регламентирован соответствующим Кп [205], а рекомендации в Кп основаны на рекомендациях GOLD, 2014. В качестве базисной терапии в Кп описана бронходилатирующая терапия с перечислением всех возможных ЛП. При этом следует отметить, что не все из этих ЛС зарегистрированы в Государственном реестре (ГР) ДЛО и МТ (табл. 6.2.1).

Таблица 6.2.1 - Перечень ЛС, рекомендованные в Кп по ХОБЛ [205]

Препараты	Доза, лекарственная форма	Наличие регистрации в ГР ДЛОиМТ
Бета2-адреномиметики		
Короткодействующие (КДБАМ)		
Фенотерол	ДАИ: 100-200 мкг	есть
Сальбутамол	ДАИ: 100-200 мкг Небулайзер: 2,5-5 мг/мл Таблетки, 4 мг	есть
Длительно действующие (ДДБАМ)		
Формотерол	ДАИ, ДПИ: 4,5-12 мкг	есть
Индакатерол	ДПИ: 150-300 мкг	нет
М-холиноблокаторы		
Короткодействующие (КДМХБ)		
Ипратропия бромид	ДПИ: 40-80 мкг	нет
Длительно действующие (ДДМХБ)		
Тиотропия бромид	ДПИ: 18 мкг	есть
Фиксированные комбинации бронхолитиков		
Фенотерол/ипратропия бромид	ДАИ: 200/80 мкг	нет
Сальбутамол/ипратропия бромид	ДАИ: 200/80 мкг	есть
Метилксантины		
Теofilлин (SR)	Таблетки, 100-600 мг	есть
Ингаляционные ГКС (иГКС)		
Беклометазон	ДАИ, ДПИ: 50-500 мкг	есть
Будесонид	ДПИ: 100, 200, 400 мкг	есть
Флутиказон	ДАИ, ДПИ: 50-500 мкг	есть
Фиксированные комбинации		
Формотерол/будесонид	ДПИ: 4,5/160 мкг ДПИ: 9/320 мкг	Нет
Сальметерол/флутиказон	ДПИ: 50/100, 250, 500 мкг ДФИ: 25/50, 125, 250 мкг	есть
Формотерол/мометазон	ДАИ: 10/200 мкг, 10/400 мкг	Нет
Системные ГКС		
Преднизолон	Таблетки: 5-60 мг	есть
Метилпреднизолон	Таблетки: 4 мг, 8 мг, 16 мг	Нет

Как видно из таблицы 6.2.1, среди представленных в Кп ЛС в ГР ДЛО и МТ отсутствуют 6 позиций и, соответственно, на рынке эти ЛП не представлены, т.е. физически недоступны. Согласно Кп фармакотерапия стабильной ХОБЛ проводится в зависимости от категории пациентов А (низкий риск, меньше симптомов), В (низкий риск, больше симптомов), С (высокий риск, меньше симптомов), D (высокий риск, больше симптомов), которые зависят от количественной оценки степени тяжести одышки и значений теста САТ (COPD Assessment Test). ЛП первого ряда для пациентов категории А

являются КДМХБ или КДБАМ по требованию, категории В – ДДМХБ или ДДБАМ, категории С – иГКС + ДДБАМ или ДДМХБ, категории D – иГКС + ДДБАМ и/или ДДМХБ.

В рамках наших исследований для оценки доступности ЛС проводили сравнение списка представленных ЛС с ПЖВЛС-2018 и Модельным СОЛС ВОЗ, результаты которого представлены в таблице 6.2.2.

Как следует из представленных данных, в Кп включены 10 бронхолитиков под МНН и 5 комбинированных ЛП, из которых только 6 включены в ПЖВЛС, а в СОЛС ВОЗ – 4, т.е. разработчики Кп не считались с рекомендациями ВОЗ.

Таблица 6.2.2 - Сравнение бронхолитических средств в Кп с ПЖВЛС-2018 и СОЛС ВОЗ

Бронхолитические ЛС, рекомендованные в Кп	Бронхолитические ЛС, представленные в ПЖВЛС-2017	Бронхолитические средства, представленные в СОЛС ВОЗ 19-й редакции
Фенотерол	Нет	Нет
Сальбутамол	Есть	Есть
Ипратропия бромид	Есть	Есть
Тиотропия бромид	Нет	Нет
Фенотерол/ипратропия бромид	Нет	Нет
Сальбутамол/ипратропия бромид	Нет	Нет
Теofilлин (SR)	Есть	Нет
Беклометазон	Есть	Есть
Будесонид	Есть	Есть
Флутиказон	Нет	Нет
Формотерол/будесонид	Нет	Нет
Сальметерол/флутиказон	Есть	Нет
Формотерол/мометазон	Нет	Нет
Преднизолон	Нет	Нет
Метилпреднизолон	Нет	Нет

В таблице 6.2.3 представлены МНН и торговые наименования ЛС, применяемых при ХОБЛ, зарегистрированные в ГРЛС ДЛО и МТ.

Таблица 6.2.3 - Количество МНН и торговых наименований в ГРЛС ДЛО и МТ

№	МНН	Торговое наименование	Страна - производитель	Лекарственная форма, доза
----------	------------	------------------------------	-------------------------------	----------------------------------

1	Фенотерол	Беротек®	Германия	ДАИ: 100 мкг/доза, 10 мл
2	Сальбутамол	Акса-Мол®	Индия	Р-р для ингаляций, 1 мг/мл, 2,5 мл

Продолжение табл. 6.2.3.

№	МНН	Торговое наименование	Страна - производитель	Лекарственная форма, доза
	Сальбутамол	Аэробрэс®	Германия	ДАИ: 100 мкг/доза, 200 доз
		Сальбутамол	Россия	ДАИ: 100 мкг/доза, 200 доз
		Сальбутамол Б	Китай	ДАИ: 100 мкг/доза, 200 доз
		Сальбутамол-МХФП	Россия	ДАИ: 100 мкг/доза, 200 доз
		Сальбутамол АВ	Россия	ДАИ: 100 мкг/доза, 300 доз
		Небутамол®	Украина	Р-р для ингаляций, 1 мг/мл, 2 мл
3	Формотерол	Форалес®	Турция (WM)	ДПИ: 12 мкг, №60
		Зафирон®	Польша	ДПИ: 12 мкг, №60
4	Тиотропия бромид	Спирива®	Германия	ДПИ: 18 мкг, №30
5	Беклометазон	Беклометазон Б®	Китай	ДАИ: 50 мкг/доза, 200 доз; 100 мкг/доза, 200 доз; 200 мкг/доза, 200 доз
		Беклазон Эко®	Ирландия	ДАИ: 250 мкг/доза, 200 доз
6	Будесонид	Будектон®	Турция (WM)	Капсулы для ингаляций, 200 мкг, №60; 400 мкг, №60
7	Флутиказон	Небуфлюзон®	Украина	Суспензия для ингаляций, 1 мг/мл, 2 мл, №10
Фиксированные комбинации				
1	Флутиказон +сальметерол	Серетид®	Франция	ДАИ: 25 мг+250 мг/доза, 120 доз
2	Ипратропия бромид +левосальбутамол	Ипракс-Лмол®	Индия	Суспензия для ингаляций% 1,25 мг/500 мкг, 2,5 мл; №20, №10, №5

Как следует из таблицы 6.2.3, наибольшее количество торговых наименований в Реестре относится к сальбутамолу – 7; формотерол и беклометазон представлены по двум торговым наименованиям.

По данным оптовых продаж (IMS) за 2017 год в Кыргызстане наиболее часто используется группа бета₂-адреномиметиков - ЛП сальбутамола под разными торговыми наименованиями (рис. 6.2.1).

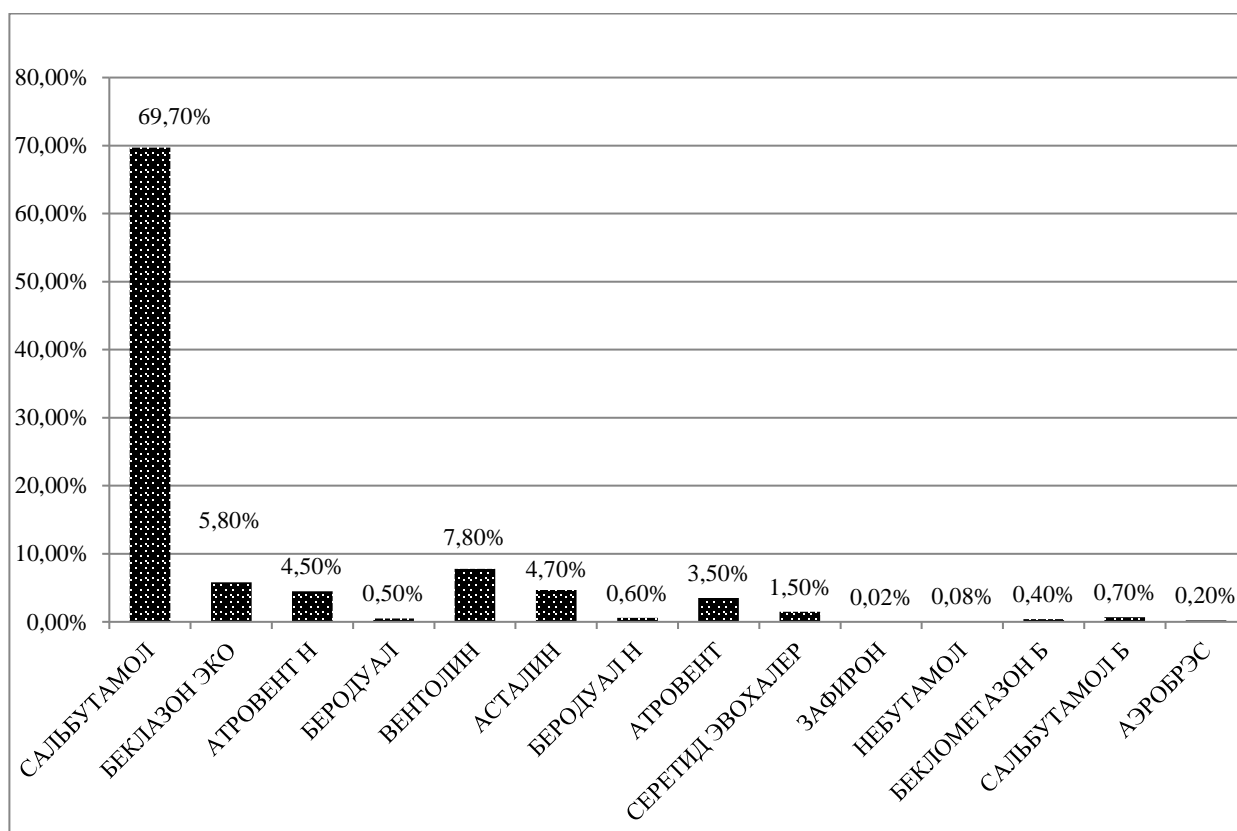


Рис. 6.2.1. Количество проданных упаковок (% от общего количества) ЛП из групп бронхолитиков и иГКС (IMS, 2017)

Из рисунка 6.2.1 видно, что по количеству проданных упаковок лидирующую позицию занимает ЛС из группы бета₂-адреномиметиков сальбутамол (69,7%) российского производства по сравнению с другими 6 позициями - вентолин® (7,8%), асталин® (4,7%), аэробрэс® (0,2%), небутамол® (0,08%), сальбутамол Б® (0,7%), зафирон® (0,02%).

Из группы М-холинолитиков в продажах лидирует атровент Н® (4,5%), а зарегистрированный оригинальный ЛП спирива® отсутствует в продаже. Среди группы иГКС лидирует беклазон Эко® (5,8%).

По результатам обхода аптек при интервьюировании провизоров выявлены ЛС из представленного списка, имеющиеся в продаже на момент

проведения исследования. Результаты данного исследования по розничным ценам в аптеках по регионам отражены в таблице 6.2.4.

Таблица 6.2.4 - Данные по розничной стоимости иГКС и бронхолитиков по регионам, февраль, 2017 г.

Наименование ЛП	Доза мкг	Кол-во доз	г. Бишкек,		Чуйская область		Ошская область		Иссык-Кульская область	
			min. цена, сом	max цена сом	min цена, сом	max цена сом	min цена, сом	max цена сом	min цена, сом	max цена сом
Беклозон ЭКО®	100		890	1112	нет	нет	нет	нет	нет	нет
Беклозон ЭКО®	200		980	1225	нет	нет	нет	нет	нет	нет
Сальбутамол	100	200	120	133,5	129,4	139,1	137,6	159,4	124,5	160,7
Асталин®	100	200	260,4	290	280,7	310,8	313,2	357,2	301,6	366
Аэробрэкс®	100	200	288	374,4	нет	нет	нет	нет	нет	нет
Сальбутамол Б	100	200	246	322,3	нет	нет	нет	нет	нет	нет
Беклометазон Б	50	200	458	604,5	нет	нет	нет	нет	нет	нет

Данные в таблице 6.2.4 показывают, что имеются проблемы с физической доступностью препаратов иГКС в регионах, в основном они имеются в продаже только в г. Бишкек. В регионах физически доступны только бронхолитики из группы бета₂-адреномиметиков – сальбутамол и асталин®, с разницей в цене по сравнению с г. Бишкек в 1,3 раза по сальбутамолу, и в 1,4 раза по асталину®.

Результаты изучения розничной стоимости ЛП показали, что несмотря на то, что они зарегистрированы в ГРЛС ДЛЮ и МТ, но они отсутствуют в аптечной сети. В основном на фармрынке из бронхолитиков представлены только селективные бета₂-адреномиметики - препараты сальбутамола, а из ингаляционных ГКС - только беклометазон Б® и беклозон® (беклометазон). Группа М-холинолитиков на фармрынке вообще не представлена, также отсутствуют фиксированные комбинации бронхолитиков.

В рамках нашего исследования нами проведены расчеты по стоимости месячного курса лечения при монотерапии ХОБЛ ЛС, представленными на фармрынке страны. Для определения месячного курса лечения бронхолитическими препаратами и иГКС под разными наименованиями согласно Кп по ХОБЛ нами была рассчитана средняя стоимость 1 дозы ЛП при

ингаляционном введении в сомах под разными торговыми наименованиями, исходя из которой была определена средняя стоимость месячного курса лечения 1 пациента. Расчеты проведены исходя из среднесуточной дозы сальбутамола 800 мкг (согласно АТС/DDD) [213]. Месячная стоимость лечения была рассчитана как произведение стоимости 1 дозы сальбутамола на 8 доз (800 DDD) и 30 дней в месяц (табл. 6.3.5).

Таблица 6.2.5 - Месячная стоимость лечения сальбутамолом под разными наименованиями

Препараты	Доза мкг	Кол-во доз в упаковке	Ср. стоим. 1 уп./сом	Ср. стоим. 1 дозы/ сом	Сумма в мес/сом	Сумма в мес/ \$ США
Сальбутамол	100	200	138	0,7	168	2,4
Асталин®	100	200	310	1,6	384	5,6
Аэробрэкс®	100	200	331	1,7	408	5,9
Сальбутамол Б®	100	200	284	1,42	341	4,9

По таблицы 6.2.5 следует, что из представленных ЛП группы бета₂-адреномиметиков цена ниже у сальбутамола российского производства по сравнению с асталином® в 2,3 раза, с аэробрэксом® - в 2,4 раза и с сальбутамолом Б® - в 2 раза.

Данные по экономической доступности месячного курса лечения сальбутамолом также проведены с расчетом коэффициента доступности с учетом МДЗП (1200 сом/40 сом) и СДЗП (14847/494 сом) по КР (табл. 6.2.6)

Таблица 6.2.6 - Данные по доступности сальбутамола под разными наименованиями

Препараты	Стоимость курса лечения, мес./сом	Число дней работы за МДЗП на месячный курс	Число дней работы за СДЗП на месячный курс
Сальбутамол	168	4,2	0,3
Асталин®	384	9,6	0,8
Аэробрэкс®	408	10,2	0,8
Сальбутамол Б®	341	8,5	0,7

Как видно из таблицы 6.2.6, стоимость месячного курса лечения препаратами сальбутамола при МДЗП больше однодневной зарплаты и, следовательно, для данной категории пациентов ЛП являются экономически недоступными. Расчеты доступности при СДЗП показали, что все препараты

сальбутамола при СДЗП являются экономически доступными, т.к. на месячный курс лечения пациенты с СДЗП затрачивают денег меньше однодневной зарплаты.

При оценке экономической доступности препаратов из группы иГКС расчеты проведены исходя из среднесуточной дозы беклометазона 400 мкг (согласно АТС/DDD) [222], стоимость месячного курса лечения беклометазоном нами рассчитана как произведение стоимости 1 дозы беклометазона при 100 мкг на 4 дозы (400 DDD) или при 250 мкг на 2 дозы или при 50 мкг на 8 доз и 30 дней в месяц (табл. 6.2.7).

Таблица 6.2.7 - Месячная стоимость лечения беклометазоном под разными наименованиями

Препараты	Доза, мкг	К-во доз в упаковке	Ср. стоим. 1 уп./сом	Ср. стоим. 1 дозы/сом	Сумма в мес/сом	Сумма в мес/ \$ США
Беклозон ЭКО®	100	200	1001	5	600	8,7
Беклозон ЭКО®	250	200	1106	5,5	330	4,8
Беклометазон Б®	50	200	531	2,7	648	9,4

Таким образом, месячный курс лечения ниже при использовании беклозон аЭКО® с дозой 250 мкг, так как пациент может использовать 1 упаковку ЛП в течение 3-х месяцев, несмотря на то, что беклометазон Б® по цене дешевле в 2 раза.

Расчеты экономической доступности месячного курса лечения беклометазоном проведены с расчетом коэффициента доступности с учетом МДЗП (1200 сом/40 сом) и СДЗП (14847/494 сом) по КР (табл. 6.2.8).

Таблица 6.2.8 - Данные по доступности беклометазона под разными наименованиями

Препараты	Стоимость курса лечения, мес./сом	Число дней работы за МДЗП на месячный курс	Число дней работы за СДЗП на месячный курс
Беклазон ЭКО®	600	15	1,2
Беклазон ЭКО®	330	8,3	0,7
Беклометазон Б®	648	16,2	1,3

Из данных таблицы 6.2.8 следует, что месячный курс лечения беклометазоном для пациентов с МДЗП является экономически недоступным,

т.к. для фармакотерапии иГКС с беклазоном ЭКО® (100 мкг/доза) в течение 30 дней пациенту необходимо работать 15 дней, с беклазоном ЭКО® (250 мкг/доза) – 8,3 дня, с беклометазоном Б (50 мкг/доза) – 16,2 дня.

Таблица 6.2.9 - Сумма возмещения для пациентов 1-й группы для ЛС, применяемых в качестве препаратов 1-й линии при ХОБЛ

№	Наименование возмещаемого препарата по ОМС	Доза/упаковка	Стоимость 1 уп., сом	Расчет суммы возмещения 1-й группы			Расчет суммы возмещения для 2-й группы		
				Сумма возмещения за 1 ед. дозы	Сумма возмещения	Сумма, оплачиваемая пациентом, сом	Сумма возмещения за 1 ед. дозы	Сумма возмещения	Сумма, оплачиваемая пациентом, сом
1	Беклозон ЭКО®	100 мкг/200 доз	1001	0,75	150	851	0,82	164	837
2	Беклозон ЭКО®	250 мкг/200 доз	1106	1,23	246	860	1,34	268	838
	Атровент	250 мкг/20 мл	420	11,69	234	186	12,73	255	165
3	Атровент Н	200 мкг/200 доз	820	1,22	244	576	1,33	266	554
4	Асталин	100 мкг/200 доз	310	0,59	118	192	0,64	128	182
	Сальбутамол	100 мкг/90 доз	120	0,59	31	88	0,64	58	62
5	Сальбутамол	100 мкг/200 доз	168	0,59	118	50	0,64	128	40
6	Вентолин	100 мкг/200 доз	240	0,59	118	122	0,64	128	112
7	Серетид	275 мкг/120 доз	3200	10,23	1227	1972	11,16	1339	1860
8	Серетид	150 мкг/120	2500	6,28	753	1746	6,85	822	1678

Экономически доступной является фармакотерапия из иГКС препарата беклазон ЭКО® (250 мкг/доза), в связи с тем, что стоимость месячного курса лечения меньше однодневной зарплаты.

Следует отметить, что в Справочник ЛС, подлежащих возмещению по Дополнительной программе ОМС [223] для фармакотерапии включены препараты 1-й линии - беклометазон, ипратропия бромид, ипратропия бромид+фенотерол, сальбутамол, сальметерол+флутиказон, препараты второй линии - аминофиллин, теофиллин. При этом суммы возмещения за ед. определены по 1-й и 2-й группам, в зависимости от региона. Расчеты возмещаемой суммы нами проводились по формуле, предложенной ФОМС: сумму возмещения за 1 ед/1 дозу умножали на количество доз препарата в 1 упаковке. При этом разница между стоимостью 1 упаковки препарата и суммой возмещения составляли сумму, которая выплачивается из кармана пациента.

Расчеты суммы возмещения в зависимости от группы приведены в таблице 6.2.9.

Из таблицы 6.2.9 следует, что пациент оплачивает разницу между розничной стоимостью лекарства и суммой возмещения при 1-й группе от 50 до 1972 сомов, 2-й группы – от 40 сом до 1860 сомов.

Учитывая сумму, оплачиваемую из «кармана» пациента после возмещения ОМС, нами также проведена оценка экономической доступности ЛС для месячного курса первой линии фармакотерапии ХОБЛ после возмещения, которые представлены в сравнительной таблице 6.2.10.

Таблица 6.2.10 - Экономическая доступность ЛС после возмещения по ОМС

Препараты	Сумма, оплачиваемая пациентом после возмещения за 1 уп., сом	Число дней работы за МДЗП на месячный курс	Число дней работы за СДЗП на месячный курс
Беклазон ЭКО®	851	21	1,7
Беклазон ЭКО®	860	22	1,7
Атровент	186	4,6	0,4
Атровент Н	576	14	1,2
Асталин	192	4,8	0,4

Продолжение табл. 6.2.10

Препараты	Сумма, оплачиваемая пациентом после возмещения за 1 уп., сом	Число дней работы за МДЗП на месячный курс	Число дней работы за СДЗП на месячный курс
Сальбутамол	88	2,2	0,2
Сальбутамол	50	1,2	0,1
Вентолин	122	3	0,3
Серетид	1972	49,3	4
Серетид	1746	44	3,5

Из данных таблицы 6.2.10 следует, что месячный курс с использованием препаратов первой линии фармакотерапии ХОБЛ при МДЗП остается экономически недоступным даже после возмещения по Допакету ОМС, т.к. для лечения ХОБЛ покупка необходимого ЛС на 30-днев лечения больше однодневной зарплаты, что указывает на проблему нехватки денежных средств для большего возмещения. По отношению к СДЗП месячный курс фармакотерапии ХОБЛ препаратами первой линии экономически доступен только в отношении бронхолитиков (в диапазоне коэффициента экономической доступности от 0,1 до 0,4), а для иГКС и фиксированных комбинаций бронхолитиков остается экономически недоступным (в диапазоне коэффициента экономической доступности от 1,7 до 4).

Полученные нами данные показывают, что в ГР ДЛО и МТ 21 позиция ЛС, применяемые при фармакотерапии ХОБЛ зарегистрированы, но, к сожалению, на фармрынке присутствуют не все ЛП, что свидетельствует о проблемах их физической доступности, особенно в регионах. Полученные данные по экономической доступности свидетельствуют о том, что при МДЗП все представленные ЛП даже после возмещения по ОМС недоступны для пациента. Анализ показал, что экономически доступна пациентам с СДЗП группа бронхолитиков, остаются экономически недоступными группа иГКС и фиксированных комбинаций иГКС+бронхолитики, даже после возмещения по ОМС. Данный факт указывает на проблемы, связанные с

отсутствием политики ценорегулирования и влиянии частного фармацевтического сектора на установление цен для продаж, которые были нами установлены при обходах аптек. Также обход аптек, расположенных ближе к ОЗ, показал, что в этих аптеках, работающих на договорной основе с ФОМС, отсутствуют препараты из группы иГКС, М-холиноблокаторы и фиксированные комбинации.

Вышеприведенные данные свидетельствуют, что имеется физическая недоступность ЛС для лечения ХОБЛ, особенно в регионах страны. Имеются также нерешенные проблемы по экономической доступности необходимых ЛП для лечения ХОБЛ, присутствующих в утвержденных Кп.

6.3. Доступность фармакотерапии СД по Кр и оценка рациональности централизованных закупок инсулина

В рамках нашего исследования также изучались вопросы доступности ЛС, применяемых при лечении СД 2 типа. Рекомендации в Кр/Кп, утвержденные в 2016 году, для лечения СД 2 типа включают большое количество известных ЛП и новые группы пероральных сахароснижающих ЛС. Также в них предлагается использование комбинаций сахароснижающих ЛС при неэффективности монотерапии метформином.

Следует отметить, что ЛС, рекомендованные к использованию в Кр/Кп, пока не все физически доступны для пациентов. Например, препараты репаглинид и ситаглиптин физически доступны только в г.Бишкеке, в аптечной сети регионов данные препараты отсутствуют.

На сегодняшний день аптечная сеть страны имеет большое количество торговых наименований препаратов метформина (сиофор, глюкофаж, метфогамма и др.) и производных сульфанилмочевины (глибенкламид, гликлазид, глимепирид, гликвидон).

В рамках наших исследований проведен сравнительный анализ содержания разработанных специалистами нашей страны Кр и Кп для лечения СД 2-го типа, результаты которого приведены в таблице 6.3.1.

Таблица 6.3.1 - Сравнение медикаментозной терапии в Кр/Кп для лечения СД 2 типа, разработанных в нашей стране

Кр/Кп, 2009 г.	Кр/Кп, 2016 г.
<p>Шаг 1: Препараты первой линии: Метформин</p>	<p>1 этап: стартовая терапия Метформин ИЛИ При наличии противопоказаний к метформину использовать один ЛП из следующих групп: иДПП-4, аГПП-1, ингибиторы альфа-глюкозидаз, иНГЛТ-2 и более осторожно пиоглитазон, ПСМ, глиниды. При неэффективности метформина использовать комбинации сахароснижающих пероральных средств (см. табл. ниже) ИЛИ У пациентов с СД 2 типа, не достигающих гликемической цели на пероральные сахароснижающие средства, инсулинотерапия не должна задерживаться.</p>
<p>Шаг 2: Метформин + базисный инсулин ИЛИ Метформин + один из препаратов сульфонилмочевины (глибенкламид, глимепирид, гликлазид, глипизид, гликвидон)</p>	<p>2 этап: оптимизация терапии МФ + иДПП-4, МФ + ПСМ или МФ+ глинид. В любой комбинации ЛП при отсутствии противопоказаний рекомендуется использовать МФ. Возможно назначение инсулина в виде монотерапии или в комбинации с МФ.</p>
<p>Шаг 3: Метформин + интенсифицированная инсулинотерапия.</p>	<p>3 этап: интенсификация терапии. Любая комбинация из трех ЛП, при отсутствии противопоказаний, рекомендуется использовать МФ, интенсификация инсулинотерапии.</p>

В настоящее время в ГРЛС ДЛО и МТ [96] зарегистрированы и разрешены к применению в республике следующие противодиабетические средства: человеческие инсулины, аналоги инсулина, метформин, глибенкламид, гликлазид, глимепирид, репаглинид, комбинированные фиксированные комбинации (метформин+ситаглиптин, метформин+гликлазид, метформин+глимепирид).

По нашим данным внесены в ГРЛС ДЛО и МТ зарегистрированные и разрешенные к использованию в Кыргызстане 16 наименований человеческих инсулинов разных продолжительностей действия от 4-х

производителей и 9 наименований аналогов инсулина от 3-х производителей [96].

В уточненном нами перечне наименований пероральных сахароснижающих средств, зарегистрированных в КР и разрешенных к использованию, присутствуют 8 ЛП под международными непатентованными наименованиями. Каждое наименование представлено рядом генериков под торговыми названиями. Метформин представлен 56 наименованиями с разными дозами от 15 производителей, глибенкламид – 3 наименованиями от 2-х производителей, гликлазид – 9 наименованиями от 6 производителей, глимепирид – 18 наименованиями с разными дозами от 7 производителей, репаглинид – 11 наименованиями с разными дозами от 2-х производителей, ситаглиптин+метформин – 2 наименованиями с разными дозами от 1 производителя, метформин+гликлазид – 1 наименованием от 1 производителя, метформин+глимепирид – 2 наименованиями от 1 производителя.

Таблица 6.3.2 - Пероральные сахароснижающие средства, зарегистрированные в Кыргызской Республике, 2018 г.

№	МНН	Торговое наименование	Лекарственная форма	Фармакотерапевтическая группа
1	Метформин	Метформин, Метфогама, Инсуфор, Глюкофаж, Форметин, Сиофор, Родформин	Таблетки, 500 мг, 850 мг, 1000 мг	Бигуаниды
2	Глибенкламид	Глибенкламид Манинил® 5	Таблетки, 3,5 мг, 5 мг	Производные сульфонилмочевины
3	Гликлазид	Диабетон® MR Инсутон Гликлазид	Таблетки с модифицированным высвобождением 30 мг, 60 мг	Производные сульфонилмочевины
4	Глимепирид	ГлюкоНовэкс Амарил® Гварденс Диапирид Инсуприд	Таблетки, 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг	Производные сульфонилмочевины
5	Реваглинид	НовоНорм® Инсвада	Таблетки, 0,5 мг, 1 мг, 2 мг	Меглитиниды
Фиксированные комбинации				
6	Ситаглиптин+	СИТА Мет	Таблетки,	

	Метформин		50 мг/500 мг, 50 мг/1000 мг	
7	Метформин+ Гликлазид	Диабезид	Таблетки, 500 мг/80 мг	
8	Метформин+ глимепирид	Илет В1 Илет В2	Таблетки 500мг/1 мг, 500 мг/2 мг	

Как видно из таблицы 6.3.2, в настоящее время рынок противодиабетических пероральных ЛС довольно широкий. Разрешено к использованию 8 наименований ЛС, которые представлены большим количеством генериков под разными торговыми названиями. Цены препаратов значительно варьируют и зачастую влияют на их выбор, назначение и использование. Также следует указать, что в настоящее время ограничены их централизованные закупки из средств государственного бюджета. Поэтому пероральные сахароснижающие ЛП больные с СД 2 типа вынуждены покупать за свой счет. Имеющиеся в настоящее время субсидируемые государством лекарственные программы не включают никакие льготы на сахароснижающие препараты. Имеются только льготы на тест-полоски для проведения диагностики сахара в крови.

Фармацевтический сектор в нашей стране является частным, имеется широкая сеть розничных аптечных организаций, где пациенты приобретают ЛС. Государственное регулирование цен отсутствует, цены формируются исходя из спроса и предложения. Поэтому получение реальных данных по вопросам использования этой группы ЛС, в определенной мере затруднено. По данным оптовых продаж за 2017 год в Кыргызстане наиболее часто использовались 6 наименований пероральных сахароснижающих средств и это: препараты метформина под торговыми наименованиями (Сиофор, Метформин, Метфогамм, Глюкофаж), а также производные сульфонилмочевины – Амарил и Манинил.

По плану нашей работы были изучены объемы реализации гипогликемических средств за 2017 год, которые представлены на рисунке 6.3.1.

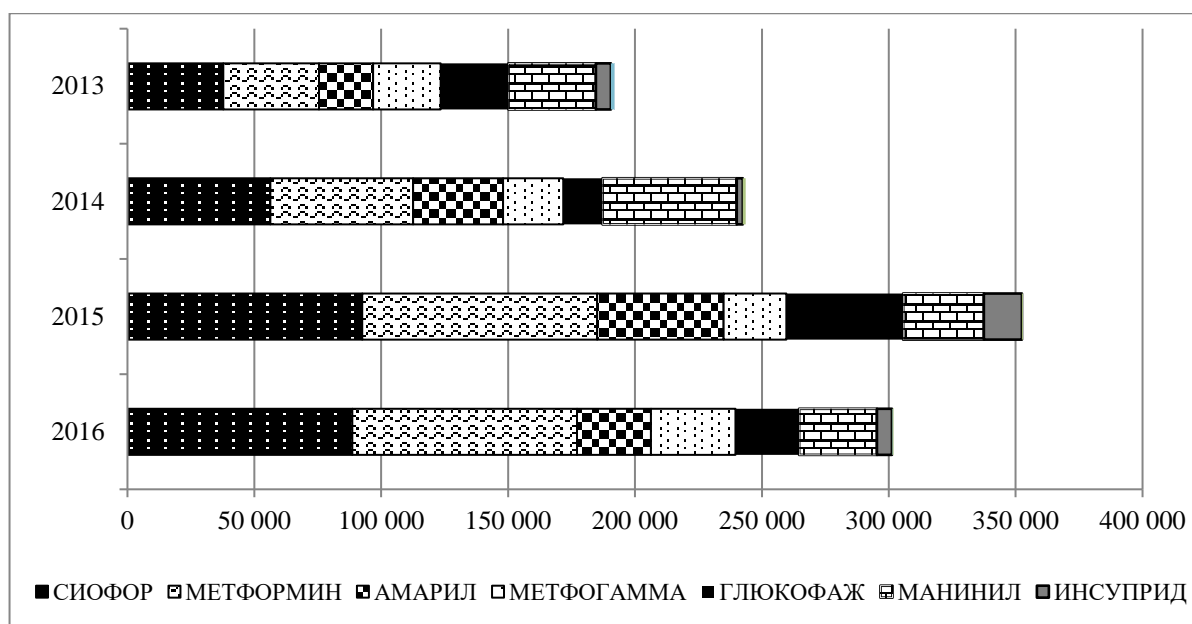


Рис.6.3.1. Объемы продаж пероральных сахароснижающих средств (по количеству упаковок, IMS), 2017

Из рисунка 6.3.1 видно, что по объему оптовых продаж лидируют наиболее известные ЛП из группы бигунидов, в частности, метформин и производные сульфонилмочевины.

С целью получения представления о финансовой доступности гипогликемических ЛП в наших исследованиях изучалась их розничная стоимость при обходе 20 аптек, расположенных рядом с организациями здравоохранения методом интервьюирования сотрудников аптек по чек-листам, у которых было получено информированное согласие (табл. 6.3.3).

Таблица 6.3.3 - Данные по розничной стоимости пероральных сахароснижающих средств по регионам, февраль, 2017 г.

Наименование ЛП	Доза мг	Кол-во табл.	г. Бишкек		Чуйская область		Ошская область		Иссык-Кульская область	
			мин. цена (сом)	макс цена (сом)	мин. цена (сом)	макс цена (сом)	мин. цена (сом)	макс цена (сом)	мин. цена (сом)	макс цена (сом)
Сиофор	500	60	320,5	461,6	325,6	470,9	380,2	510,4	400,3	540,2
Метфогамма	500	30	126,6	160,2	156,1	172,6	230,1	320,7	180,8	270,3
Метформин	500	30	305,4	365,3	нет	нет	нет	нет	нет	Нет
Глюкофаж	500	30	290,9	435,1	320	541,4	нет	нет	нет	Нет
Глимеперид	2	30	90	150	нет	нет	нет	нет	нет	Нет
Амарил	2	30	632,4	780,2	665,7	810,7	нет	нет	нет	Нет
Манинил	5	120	145	190,5	152,6	205,5	200	248,6	198	211

Из таблицы 6.3.3 видно, что анализ данных по стоимости ЛС в регионах также показал варьирование цен на ЛС, реализуемые через аптечную сеть. Наиболее дешевые ЛП также имелись в г. Бишкек. Разброс минимальных и максимальных цен также варьирует в зависимости от торгового названия ЛП и производителя. Данные по структуре продаж показывают наибольший спрос на генерические препараты метформина по сравнению с производными сульфонилмочевины.

В исследованиях для определения стоимости месячного курса лечения пероральными сахароснижающими препаратами метформина под разными наименованиями согласно Кр по СД 2 типа нами была рассчитана средняя стоимость 1 таблетки метформина в сомах под разными торговыми наименованиями, исходя из которой была определена средняя стоимость месячного курса лечения 1 пациента.

Расчеты проведены, исходя из однократной дозы метформина 500 мг. Месячная стоимость лечения была рассчитана как произведение стоимости 1 таблетки метформина на кратность в день (3 раза в день) и 30 дней в году (табл. 6.3.4).

Таблица 6.3.4 - Месячная стоимость лечения метформином под разными наименованиями

Генерические препараты метформина	Доза 1 табл., мг	К-во табл. в упаковке	Ср. стоим. 1 уп./сом	Ср. стоим. 1 табл./сом	Сумма в мес/сом	Сумма в мес/ \$ США
Сиофор	500	60	426,2	7,1	639	9,4
Метфогамма	500	30	202,2	6,7	603	8,9
Глюкофаж	500	30	396,8	13,2	1188	17,4
Инсуфор	500	30	205,6	6,8	612	9
Диаформин	500	30	108,7	3,6	324	4,8

Данные по экономической доступности месячного курса лечения метформином произведены с расчетом коэффициента доступности с учетом МДЗП и СДЗП по данным Национального статистического комитета КР.

Таблица 6.3.5 - Данные по доступности метформина под разными наименованиями

Препараты метформина	Стоимость курса лечения, мес./сом	Число дней работы за МДЗП для покупки метформина на месячный курс	Число дней работы за СДЗП для покупки метформина на месячный курс
Сиофор	639	15,9	1,3
Метфогамма	603	15	1,2
Глюкофаж	1188	30	2,4
Инсуфор	612	15,3	1,2
Диаформин	324	8,1	0,6

Из представленных данных по экономической доступности следует, что лечение метформином стоит больше однодневной заработной платы на 30-дневный курс лечения, т.е. является недоступным. Только лечение диаформином является экономически доступным (0,6) с учетом СДЗП. В связи с этим возникает необходимость включения препаратов метформина в Программы льготного лекарственного обеспечения и разработки нормативных документов по ценорегулированию ЛС.

По плану наших исследований проведена оценка централизованных закупок инсулина МЗ КР за 2014-2016 гг. и их рациональность.

Следует отметить, что инсулин в Модельном СОЛС ВОЗ указан во флаконах, а не в картриджах, т.к. по эффективности аналоги инсулина и человеческий инсулин одинаковые, а по затратам аналоги инсулина превосходят человеческие.

Назначение аналогов инсулина длительного действия рассматривается только в случаях частого развития тяжелой гипогликемии от использования человеческого инсулина. Отсутствуют доказательства долгосрочных критических результатов, таких как осложнения диабета и смертность при использовании того или иного инсулина.

Большинство исследований, которые показывали, что аналоги инсулина экономически более эффективны, по сравнению с человеческим

инсулином, финансировались производителями аналогов инсулина. Независимые исследования эффективности затрат показали, что человеческий инсулин более рентабелен.

Учитывая высокие цены на аналоги инсулина в сравнении с человеческим и отсутствие доказанной разницы в эффективности, ВОЗ рекомендует использовать человеческий инсулин в странах с недостаточным уровнем финансирования здравоохранения [214].

Следует отметить, что в период с 2014 по 2016 год МЗ КР централизовано закупаются 12 видов различных форм выпуска инсулина, которые произведены двумя компаниями-производителями.

Основным требованием является то, что закупаемое ЛС должно быть зарегистрировано в стране. По нашим данным, начиная с 2015 года по приказу МЗ КР, аналоги инсулинов (в картриджах) закупаются только для детей и подростков до 18-летнего возраста, взрослые больные с СД принимают человеческие инсулины в картриджах и флаконах. При проведении наших исследований представители некоторых ОЗ отметили, что выдают аналоговый инсулин только детям до 14 лет. Данные по этим закупкам приведены в таблице 6.3.6.

Таблица 6.3.6 - Виды и стоимость 1 упаковки закупленного инсулина, 2014-2016 гг.

Вид инсулина	Форма выпуска	Цена за 1 упаковку (\$ США)		
		2014	2015	2016
Аналоги инсулина				
Инсулин короткого действия (Хумалог®)	лиспро, 100 МЕ картридж 3 мл 5 шт	49	49	49,62
Инсулин короткого действия (Новорапид®)	аспарт, 100 МЕ картридж 3 мл 5 шт	40	40	42,58
Инсулин длительного действия (Левемир®)	детемир, 100 МЕ картридж 3 мл 5 шт	55	55	70,1
Инсулин длительного действия (Лантус®)	гларгин, 100 МЕ картридж 3 мл 5 шт.	66	66	-

Продолжение таблицы 6.3.6

Вид инсулина	Форма выпуска	Цена за 1 упаковку (\$ США)		
		2014	2015	2016
Человеческий инсулин				
Инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный), короткого действия (Хумулин регуляр®)	100 МЕ картридж 3мл 5шт	11	11	12
Инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный), короткого действия (Хумулин регуляр®)	100 МЕ флакон, 10 мл	4,9	4,9	3,30
Инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный), короткого действия (Актрапид®)	100 МЕ флакон, 10 мл	4,9	4,9	-
Инсулин-изофан (человеческий генно-инженерный), средней продолжительности (Хумулин НПХ®)	100 МЕ картридж 3мл 5шт	11	11	12
Инсулин-изофан (человеческий генно-инженерный), средней продолжительности (Хумулин НПХ®)	100 МЕ флакон, 10 мл	4,9	4,9	3,30
Инсулин 2-хфазный (человеческий генно-инженерный), комбинация короткого и средней продолжительности действия (Хумулин М3® 30%, 70%)	100 МЕ флакон, 10 мл	4,9	4,9	3,30

По данным таблицы 6.3.6 видно, что с 2014 года отмечается снижение цен на человеческие инсулины и повышение цен на аналоги инсулина.

Результаты проведенного нами анализа закупок инсулинов за период 2014 – 2016 годы приведены в таблицах 6.3.7. и 6.3.8.

Таблица 6.3.7 - Объемы закупок аналогов инсулина за период 2014-2017 гг.

Вид инсулина	Форма выпуска	2014		2015 г.		2016 г.	
		К-во упаковок	Общая стоимость, \$ США	К-во упаковок	Общая стоимость, \$ США	К-во упаковок	Общая стоимость, \$ США
Аналоги инсулина							
Инсулин лиспро, короткого действия (Хумалог®)	100 МЕ картридж 3 мл 5 шт	2000	98000	2000	98000	1500	74430
Инсулин аспарт, короткого действия (Новорапид®)	100 МЕ картридж 3 мл 5 шт	2000	80000	2000	80000	1500	63870
Инсулин детемир, длительного действия (Левемир®)	100 МЕ картридж 3 мл 5 шт	1500	82500	1500	82500	7100	379282
Инсулин гларгин, длительного действия (Лантус®)	100 МЕ картридж 3 мл, №5	1500	99000	1500	99000	Нет	Нет
Всего аналогов инсулина		7000	359500	7000	359500	10100	517582

В таблице 6.3.7 указаны количество и стоимость закупаемых аналогов инсулина, которые в 2014 и 2015 годы не изменялись, а к 2016 году было выявлено снижение закупок хумалога®, новорапида® в 1,3 раза, и увеличение закупок левемира® в 4,7 раза.

Данные в таблицах 6.3.6. и 6.3.7. показывают, что количество инсулинов в 2014 и 2015 годы не менялось, несмотря на то, что количество больных в эти периоды согласно данным РМИЦ имело тенденции к увеличению.

Результаты закупок человеческого инсулина (табл. 6.3.8) показывают, что закупались они как во флаконах, так и в картриджах. При этом отмечается определенная динамика в закупках инсулина, так, если в 2014-

2015 гг. закупались те же объемы, то в 2016 году отмечается снижение закупок Хумулин Регуляра и Хумулин НПХ в картриджах в 1,7 раза, и, наоборот, увеличение закупок Хумулин Регуляра во флаконах в 1,3 раза, Хумулин НПХ во флаконах в 1,42 раза, Хумулин МЗ во флаконах в 2,1 раза.

Таблица 6.3.8 - Объемы закупок человеческого инсулина за период 2014-2017 гг.

Вид инсулина	Форма выпуска	2014		2015 г.		2016 г.	
		К-во упаковок	Общая стоимость, \$ США	К-во упаковок	Общая стоимость, \$ США	К-во упаковок	Общая Стоимость \$ США
Инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный), короткого действия (Хумулин регуляр®)	100 МЕ картридж 3 мл 5 шт	2000	22000	2000	22000	1200	12000
Инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный), короткого действия (Хумулин регуляр®)	100 МЕ флакон, 10 мл	62000	303800	62000	303800	80000	264000
Инсулин-изофан (человеческий генно-инженерный), средней продолжительности (Хумулин НПХ®)	100 МЕ картридж 3 мл 5 шт	2500	27500	2500	27500	1500	18000
Инсулин-изофан (человеческий генно-инженерный), средней продолжительности (Хумулин НПХ®)	100 МЕ флакон, 10 мл	120000	588000	120000	588000	170000	561000

Продолжение таблицы 6.3.8.

Вид инсулина	Форма выпуска	2014		2015 г.		2016 г.	
		К-во упаковок	Общая стоимость, \$ США	К-во упаковок	Общая стоимость, \$ США	К-во упаковок	Общая Стоимость \$ США
Инсулин 2-хфазный (человеческий генно-инженерный), комбинация короткого и средней продолжительности действия (Хумулин М3® 30%, 70%)	100 МЕ флакон 10 мл	5000	16500	5000	16500	10550	39031
Всего человеческого инсулина		191500	957800	191500	957800	263250	894031
ИТОГО (всех видов инсулина)		198500	1317300	198500	1317300	273350	1411613

По плану наших исследований проведен анализ закупок инсулинов за 2014-2016 годы, которые показали, что доля закупок человеческого инсулина в 2014 и 2015 году составляла 96,5%, аналогов инсулина – 3,5% от общего количества закупленных инсулинов. В 2016 году закупки человеческого инсулина составляли 96,3% (в упаковках) от общего их объема, а аналогов инсулина – 3,7%. Но в стоимостном выражении доля затрат на аналоговые инсулины в 2014-2015 году составляли 27,2% бюджета, в 2016 году - 36,6% бюджета от общего количества средств, выделяемых на закупку инсулинов.

Следует отметить, что закупки инсулинов проводятся в двух формах: в картриджах для шприц-ручек и во флаконах. Соответственно стоимость месячного курса лечения в зависимости от формы выпуска инсулина различается. Например, стоимость месячного курса лечения человеческим инсулином во флаконах стоит 3,6\$, в картриджах – 8,4\$, при этом месячный курс аналогом инсулина обходится в 38,4\$, т.е. стоимость месячного курса

лечения аналоговыми инсулинами по сравнению с человеческими инсулинами в картриджах в 4,6 раза дороже.

Следует отметить, что начиная с 2014 года, практически не изменялись объемы закупаемых инсулинов. Чаще всего расчёт потребности проводился на основе предыдущего года и в течение последних лет оставался на одном и том же уровне. В 2016 году закупки инсулинов как аналоговых, так и человеческих были увеличены.

В наших исследованиях, исходя из общего количества закупленного инсулина по годам, была определена оценочная потребность в инсулинах для пациентов. Согласно рекомендациям ВОЗ в среднем 1 пациент (взрослый) может получать не более 40 ЕД в день инсулина в установленной суточной дозе (DDD) [222]. То есть в год 1 взрослому пациенту при учете максимальной дозы, необходимо в среднем 14600 ЕД инсулина (20 единиц короткого действия и 20 – средней продолжительности). Для детей и подростков до 18 лет рекомендовано в среднем не более 35 ЕД в день (15 единиц инсулина пролонгированного действия и 20 единиц инсулина короткого действия). То есть в год 1 пациент (дети и подростки до 18 лет) при учете максимальной дозы может получать в среднем не более 12775 ЕД.

При расчете потребности 1 пациент может получить 7300 ЕД в год аналога инсулина короткого действия и 5475 ЕД длительного действия в год. В 2016 году аналоги инсулина короткого действия были закуплены в 3,2 раза меньше, чем аналоги инсулина длительного действия. При этом оценочное количество пациентов, которые могли бы получать закупаемые объемы инсулина, при учете максимально допустимой дозы, оказалось примерно в 1,7-2 раза выше фактического.

Исходя из общего количества закупленного инсулина по годам, наши расчетные данные по закупленным аналогам инсулинов, потребителям и по их оценочным количествам представлены в таблице 6.3.9.

Таблица 6.3.9 - Количество закупленных аналогов инсулина (в МЕ) с оценкой потребности, 2014-2016 гг.

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

Оценочное количество пациентов рассчитывалось нами из соотношения общего количества закупленных инсулинов к DDD – 7300 ЕД аналогов инсулина короткого действия и 5475 ЕД – длительного действия в год на 1 пациента до 18 лет. Оценка количества закупленных аналогов инсулина свидетельствует о том, что при планировании закупок не

высчитывается фактическая потребность в них, что указывает на нерациональность проведенных закупок.

Расчет потребности в человеческих инсулинах нами проведен с учетом 20 ЕД короткого действия, 20 ЕД средней продолжительности и 20 ЕД комбинированного действия на 1 пациента в 1 день. При этом человеческого инсулина разного вида действия в год 1 пациенту необходимо по 7300 ЕД.

Таблица 6.3.10 - Количество закупленных человеческих инсулинов в МЕ с оценкой потребности, 2014-2016 гг.

Название инсулина	Общее к-во закупленных единиц (МЕ)	Оценочное к-во пациентов, которые должны получать инсулин	К-во пациентов, которые фактически получали инсулин	Показатель разницы
2014				
Человеческий инсулин, короткого действия (в картриджах, во флаконах)	65 000 000	8904	14891	- 5987
Человеческий инсулин, средней продолжительности действия (в картриджах, во флаконах)	123 750 000	16 952		+ 2061
Человеческий инсулин, комбинированного действия (во флаконах)	5 000 000	685		- 14206
Всего	193 750 000	13271	14891	- 1620

Продолжение таблицы 6.3.10

Название инсулина	Общее к-во закупленных единиц (МЕ)	Оценочное к-во пациентов, которые должны получать инсулин	К-во пациентов, которые фактически получали инсулин	Показатель разницы
2015				
Человеческий инсулин, короткого действия (в картриджах, во флаконах)	65 000 000	8904	16024	- 7120
Человеческий инсулин, средней продолжительности действия (в картриджах, во флаконах)	123 750 000	16 952		+ 928
Человеческий инсулин, комбинированного действия (во флаконах)	5 000 000	685		- 15339
Всего	193 750 000	13271	16024	-2753
2016				
Человеческий инсулин, короткого действия (в картриджах, во флаконах)	81 000 000	11096	18624	- 7528
Человеческий инсулин, средней продолжительности действия (в картриджах, во флаконах)	172 250 000	23596		+ 4972
Человеческий инсулин, комбинированного действия (во флаконах)	10 500 000	1438		- 17186
Всего	263 750 000	18065	18624	-559

При расчете оценочного количества пациентов учитывалось общее количество закупленных единиц инсулинов к DDD – 14600 ЕД в год на 1 пациента старше 18 лет.

Исходя из вышеприведённых рекомендаций ВОЗ для взрослых оценочное количество пациентов, которые могли бы получать человеческий инсулин в 2014 и 2015 годах меньше реального количества пациентов, которые получали инсулин фактически. Это возможно связано с тем, что не все пациенты получали максимально установленную дозу. В 2016 году количество закупленного человеческого инсулина было увеличено в 1,4 раза по сравнению с предыдущими годами, хотя также имеется разница между оценочным количеством пациентов и фактически получающими человеческий инсулин, т.е. 559 пациентов инсулин недополучали. Но мы можем предположить, что данные пациенты, возможно, получают аналоги инсулина, т.к. они закуплены в излишке. Более точные данные можно получить только при четком открытом ведении Реестра ЛП по сахарному диабету, к которому, к сожалению, доступ мы получить не смогли.

Таким образом, представленные нами данные указывают на имеющиеся проблемы при проведении централизованных закупок инсулинов, которые проводятся «приблизительно» по данным предыдущего года, без проведения реальной оценки в потребности инсулина, а также следует отметить, что 1/3 пациентов с СД 2 типа находятся на инсулинотерапии, что указывает на интенсификацию фармакотерапии.

Заключение по 6 главе

Одними из важнейших критериев определения эффективности медикаментозной терапии являются физическая и экономическая доступность жизненно-важных ЛС при фармакотерапии НИЗ, соответствующей утвержденным Кр и Кп. Использование руководства ВОЗ по ключевым индикаторам для фармацевтической ситуации в странах, позволило нам изучить состояние доступности ключевых ЛС, рекомендованных для фармакотерапии выбранных нами НИЗ (ГБ, ХОБЛ, СД-2), согласно рекомендациям ВОЗ.

Так, данные по изучению физической доступности ключевых ЛС показали, что имеются проблемы с доступом к жизненно-важным ЛС.

Исследования показали физическое наличие этих ЛС в г. Бишкек в 50% случаях, в Чуйской и Иссык-Кульской областях – в 38%, Ошской области – 44%. Эти результаты связаны с тем, что нет спроса на отдельные ЛС в регионах, а также отсутствием этих ЛС в стране и их высокой ценой.

Оценка экономической доступности ключевых ЛС по отношению к СМЗП показала, что на фармакотерапию НИЗ пациенты тратят в г. Бишкек от 1% до 15% от СМЗП, Чуйской области – от 2% до 19%, Ошской области – от 2% до 28%, Иссык-Кульской области – от 3% до 21%.

Полученные данные указывают, что физическая и экономическая доступность ключевых ЛС также является проблематичной, что, возможно, связано с тем, что в стране отсутствует политика ценорегулирования, не все ключевые ЛС возмещаются по льготным пакетам ФОМС, отсутствует система формирования спроса на ЛС. Следовательно, экономическая ситуация в стране в целом, в том числе финансирование системы здравоохранения, а также платежоспособность населения на приобретение ЛС, безусловно влияют на качество лечения.

Следует отметить, что основной характеристикой экономической доступности ЛС является политика государства в области ценообразования на них, а также формирование перечня заболеваний по группам населения, которые получают ЛС бесплатно или на льготных основаниях, согласно которым пациенты могут приобретать ЛС по сложившимся ценам в объеме и ассортименте, которые необходимы для терапии определенной нозологии. Данная политика снижает расходы пациентов из «собственного кармана» и тем самым улучшает экономическую доступность лечения НИЗ и качество оказания лекарственной помощи. При этом следует учесть, что в Кыргызстане современный фармацевтический рынок ЛС, применяемых для фармакотерапии ГБ, ХОБЛ, СД предоставляет потребителю достаточный выбор и возможность удовлетворения предпочтений при покупке конкретного лекарства. Однако, возможности семейного бюджета большинства населения ограничивают их доступ к необходимым

медикаментам. Поэтому, на наш взгляд, важнейшим является критерий, учитывающий среднюю стоимость месячного курса лечения, которая и характеризует доступность курса лечения конкретным ЛП при лечении НИЗ. Наш анализ централизованных закупок препаратов инсулина выявил ряд недостатков в этой сфере – отсутствие доступа к информации по закупкам, а также обоснованных расчетов по потребителям препаратов инсулина. Кроме того, с учетом роста заболеваемости СД второго типа и проблемой доступности экономического характера пероральных гипогликемических средств, возникает необходимость возмещения по льготным пакетам ФОМС обеспечения пациентов препаратами первой линии.

Таким образом, проведенные нами исследования показывают, что проблемы, в отношении доступности ЛС как физического, так и экономического характера, вкуче с региональными, или, так называемыми географическими, составляющими, для лечения наиболее распространенных НИЗ (ГБ, ХОБЛ, СД-2) далеки от оптимального решения. Следовательно, вопросы использования ЛС, в особенности, применяемых для лечения наиболее распространенных заболеваний, систематический мониторинг этого процесса с разработкой постоянно действующих механизмов обеспечения качества фармакотерапии имеет непреходящее значение для охраны здоровья населения страны.

ВЫВОДЫ

1. Результаты поиска, анализа и обобщения научной литературы по теме исследования указывают на то, что к настоящему времени практически во всем мире проблемы нерационального использования ЛС все еще остаются острыми, а внедрение подходов ДМ в странах СНГ имеет определенные барьеры для реализации и наша страна не является исключением.
2. При пересмотрах 8-ми редакций ПЖВЛС КР были выявлены недоработки по содержанию, которые указывают на отсутствие гармонизации ПЖВЛС КР и Модельного СОЛС ВОЗ: включались ЛС, несоответствующие критериям ВОЗ в 2004 году на 47,6%, в 2006 г. – 47,1%, в 2009 г. – 50,6%, в 2012 г. – 34%, в 2018 г. – 11,7%; доля ЛС с недоказанной эффективностью и безопасностью в 2004 году составляли 3,7%, в 2006 г. – 6,2%, в 2009 г. – 4,9%, в 2012 г. – 5,5%, в 2018 г. – 2,7%; категории ЛС «*me too*» без учета фармакоэкономических критериев при НИЗ в 100% случаях.
3. Изменение критериев отбора ЛС и формата ПЖВЛС позволила достичь гармонизации с Модельным СОЛС ВОЗ в 2018 году по позициям ЛС, применяемым при ССЗ на 86,6%; при ХОБЛ и БА на 50%; при СД на 87,5%.
4. Ретроспективная оценка 48 Кр на соответствие параметрам методологии их разработки и адаптации, утвержденной МЗ КР, показала, что клинические рекомендации четко выделены с указанием уровня убедительности доказательств только в 34,8% Кр; описан процесс их внедрения в практику в 17,4% Кр; подкреплены стандартами и индикаторами 30,4% Кр, подкреплены Кп 26% Кр, ремайндерами для пациентов 28,2% Кр; использована утвержденная градация доказательств SIGN (A, B, C, D) в 30,4% Кр; в 100% Кр отсутствуют фармакоэкономическая оценка предлагаемых вмешательств.
5. Результаты оценки методологического качества 10 Кр и Кп по НИЗ с использованием инструментов AGREE и AGREE II указывают на наличие

отдельных пробелов по разделам участия заинтересованных сторон (в 53,3% Кр), тщательности разработки (в 29,1% Кр), ясности изложения и форме представления (в 40,4% Кр), возможности внедрения (в 100% Кр). Также следует обновить рекомендации по фармакотерапии НИЗ с учетом особых указаний по применению отдельных ЛС, коморбидных состояний, мониторингу их эффективности и безопасности.

6. Оценка использования Кр и Кп среди врачей показала, что 60% респондентов проходили обучение по принципам их использования, 75% врачей указали, что Кр и Кп помогают им в принятии клинического решения по тактике ведения и лечения, при этом только 12% респондентов выполняют объем лечебно-диагностических услуг согласно Кр и Кп. Респондентами были указаны причины невыполнения рекомендаций из Кр и Кп: в 53% случаев это связано из-за наличия индивидуальных особенностей течения заболевания, в 51% - из-за отсутствия необходимого оборудования в ОЗ, в 47% - из-за отсутствия ЛС в ОЗ, в 15% - из-за несогласия с их содержанием.
7. Ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ 1378 ИБ с использованием индикаторов ВОЗ выявил следующие элементы нерационального использования ЛС: в 53% случаев ЛС назначались парентеральным путем; в 67% - среднее количество назначенных ЛС на 1 пациента составило 8,3; в 78% - ЛС указывались под торговыми наименованиями; в 38,7% - назначались ЛС без доказательной эффективности и безопасности. При этом только в 58% случаев фармакотерапия соответствовала Кр и Кп.
8. Фармакоэпидемиологический ретроспективный анализ 987 КЧЛ ОИЛС лиц пожилого и старческого возраста показал, что из 5996 назначений ЛС применялись 62 ЛС, соответствующих STOPP-критериям и 19 ЛС, соответствующих START-критериям.
9. Выявлены факторы, влияющие на использование ЛС врачами: в 63% случаев участие на семинарах фармкомпаний, в 61% - их информационные материалы, в 50% - Интернет сайты. Следует отметить, что 71% врачей

уверены, что информация о ЛС, предоставляемая фармкомпаниями является качественной и достоверной, а 57% указали, что получают бонусы от них. На использование ЛС пациентами влияют такие факторы как получение информации о ЛС от врача в 76% случаев, рекомендации врачами конкретной аптеки в 58%, дешевые ЛС в 54%, дорогие – в 25%, эффективность – в 57%. Полученные данные указывают на неэтичное продвижение ЛС в КР из-за отсутствия достоверных источников информации о ЛС и недостаточных навыков специалистов по критической оценке представленных информационных материалов.

10. Оценка физической и экономической доступности ключевых ЛС при НИЗ, включенных в ПЖВЛС-2018 показала отсутствие физического доступа к иГКС, М-холиноблокаторам, метилдопе, натрия нитропруссиду, гидралазину, гликлазиду, инсулину, а также экономическую недоступность к ним с учетом СМЗП, т.к. на месячный курс лечения пациенты затрачивают больше 1% от нее: в г. Бишкек от 1% до 15% от СМЗП, Чуйской области – от 2% до 19%, Ошской области – от 2% до 28%, Иссык-Кульской области – от 3% до 21%.

11. Анализ коэффициента экономической доступности ЛС, рекомендуемых в Кр и Кп, указывает на проблемы их экономической доступности с учетом СДЗП и МДЗП на отдельные ключевые ЛС для НИЗ – метформин, иГКС, М-холиноблокаторы.

12. Полученные в работе данные о недостатках применения лекарственных средств послужили основанием для разработки научного обоснования путей совершенствования фармакотерапии и их внедрения в практическое здравоохранение КР.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оптимизации процессов пересмотра последующих ПЖВЛС и преодоления конфликта интересов при этом необходимо создать Национальный лекарственный комитет (НЛК) из обученных специалистов по принципам ДМ, критической оценке публикаций, фармакоэкономическому анализу. Количество членов НЛК не должно превышать 15 человек с целью оптимизации экспертной работы.
2. Необходимо разработать и утвердить Положение о разработке Кр, четко регламентирующее методологическое содержание Кр и Кп, стандартов и индикаторов. Для оценки методологического качества Кр рекомендуется использовать обновленный инструмент AGREE II при их разработке и оценке перед утверждением на Экспертном совете.
3. Для улучшения процессов эффективности и безопасности фармакотерапии внедрить подходы персонализированной медицины в практическое здравоохранение Кыргызской Республики.
4. Для улучшения информированности специалистов о научно-обоснованном использовании ЛС необходимо рассмотреть разработку электронной платформы для разработки Национального Формуляра ЛС КР с учетом необходимости постоянного обновления, пересмотра и дополнения.
5. Для повышения физической доступности ключевых ЛС, применяемых при фармакотерапии НИЗ, необходимо учитывать при разработке Кп наличие ЛС на местном фармрынке и регистрации на территории страны. Для оптимизации экономической доступности ЛС следует включать в Кр раздел по фармакоэкономической оценке предлагаемых вмешательств.
6. С целью мониторинга безопасности, эффективности, стоимости, интенсивности использования и качества оказания медицинской помощи разработать и внедрить стратегию оценки технологий здравоохранения в Кыргызской Республике.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Каракулова, Е.В., Лоскутова, Е.Е., Ушкалова Е.А. [Текст]. Менеджмент лекарственной помощи – современная парадигма фармацевтической практики / Е.В. Каракулова, Е.Е. Лоскутова, Е.А. Ушкалова // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. - №6. – С. 119-125.
2. Nace, D.K., Grundy, P., Nielsen M. Integrating comprehensive medication management to optimize patient outcomes [Электронный ресурс]: Resource guide / D.K. Nace, P. Grundy, M. Neilsen. – Second edition. – 2012. – 25 p. – Режим доступа: <https://www.pcpcc.org/sites/default/files/media/medmanagement.pdf>. – Загл. с экрана.
3. Зырянов, С.К. Оптимизация медикаментозного лечения респираторных заболеваний у взрослых и детей (фармакоэпидемиологическое, клинико-экономическое исследование) [Электронный ресурс]: автореф. дис...д.мед.наук: 14.00.25 / С.К. Зырянов. – Москва, 2005. – Режим доступа: <http://www.dissercat.com/content/optimizatsiya-medikamentoznogo-lecheniya-respiratornykh-zabolevanii-u-vzroslykh-i-detei-farm>. – Загл. с экрана.
4. Гетше, П. Смертельно опасные лекарства и организованная преступность: Как большая фарма коррумпировала здравоохранение [Текст] / Питер Гетше; [пер. с англ. Л.Е. Зиганшина]. – Москва: Издательство «Э», 2016. – 464 с. – (Доказательная медицина).
5. Медицинские ошибки при применении лекарственных препаратов в практическом здравоохранении [Текст] / А.В. Кузьмина, И.Л. Асецкая, В.А. Поливанов, С.К. Зырянов // Практ. пульмонология. – 2016. – № 3. – С. 76–83.

6. Всемирная организация здравоохранения. Рациональное использование лекарственных средств [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.who.int/medicines/areas/rational_use/ru/. – Загл. с экрана.
7. Ростова, Н.Б. Рациональное использование лекарственных средств как основа совершенствования лекарственного обеспечения населения [Текст] / Н.Б. Ростова // Мед. альманах. – 2012. – № 1 (20). – С. 206–208. –
8. Promoting rational use of medicines: core components – WHO policy perspectives on medicines, #005, September 2002 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who.int/medicines/publications/policyperspectives/ppm05en.pdf>. – Загл. с экрана.
9. Brosh S. Good practice: MedDRA coding of case reports resulting in harm. Session 2 Reporting. European Medicines Agency. Medication-errors workshop. London, 28 February-1 March 2013 [Электронный ресурс] – Режим доступа: https://www.ema.europa.eu/documents/presentation/presentation-good-practice-medical-dictionary-regulatory-activities-coding-case-reports-resulting_en.pdf. – Загл. с экрана.
10. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. WHO, 2003 [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf;jsessionid=814613A85B7CADFE5AB7B5DBD71A6AD6?sequence=1>. – Загл. с экрана.
11. Holloway, K. van Dijk, L. The world medicines situation 2011. Rational use of medicines. WHO, 2011. 24 p. [Электронный ресурс] – Режим доступа: https://www.who.int/medicines/areas/policy/world_medicines_situation/WMS_ch14_wRational.pdf. – Загл. с экрана.
12. The Rational Use of Drugs – Report of the Conference of Experts, Nairobi 25-29 November 1985. WHO, 1987 [Электронный ресурс] – Режим доступа:

- <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s17054e/s17054e.pdf>. – Загл. с экрана.
13. Хабриев, Р.У., Ягудина, Р.И., Правдюк, Н.Г. Оценка технологий здравоохранения [Текст] / Р.У. Хабриев, Р.И. Ягудина, Н.Г. Правдюк. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство». – 2013. – 416 с.
 14. Package of essential noncommunicable (PEN) disease interventions for primary health care in low-resource setting. WHO, 2010 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.who.int/nmh/publications/essential_ncd_interventions_lr_settings.pdf. – Загл. с экрана.
 15. Evidence Based Medicine: what it is and what it isn't [Text] / D.L. Sackett, W.M.C. Rosenberg, J.A.M. Gray et al. // BMJ. – 1996. – Vol. 312. – P. 71–72.
 16. Власов, В. В. Введение в доказательную медицину [Текст] / В. Власов. – М.: МедиаСфера, 2001. – 392 с.
 17. Ушкалова, Е.А. Роль формулярной системы в решении проблем рационального использования лекарств [Текст] / Е.А. Ушкалова // Клиническая фармакология и терапия. – 1998. – Т. 7, №18. – С. 12-16.
 18. Обзор тенденций на глобальном и российском фармацевтическом рынке [Электронный ресурс]. – Frost&Sullivan, 2016. – 48 с. – Режим доступа: <https://docplayer.ru/32484978-Obzor-tendenciy-na-globalnom-i-rossiyskom-farmaceuticheskom-rynke.html>. – Загл. с экрана.
 19. Westerholm, B. Therapeutic auditing at the national and international level [Text] / B. Westerholm // Br. J. Clin. Pharmacol. – 1986. – Vol. 22, suppl. 1. – P. 55S–59S.
 20. Клиническая фармакогенетика [Текст]: учеб. пособие / Д.А. Сычев, Г.В. Раменская, И.В. Игнатъев, В.Г. Кукес. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 245 с.
 21. Астахова, А.В. Лекарства: Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности [Текст] / А.В. Астахова, В.К. Лепяхин. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: Эксмо, 2008. – 256 с.

22. The Institute of Medicine report on medical errors: Misunderstanding can do harm. Quality of Health Care in America Committee [Электронный ресурс] / W.C. Richardson, J.C. Bisgard, L.R. Bristow et al. – Режим доступа: https://www.medscape.com/viewarticle/418841_5. – Загл. с экрана.
23. Врачебные ошибки как причина осложнений лекарственной терапии [Текст] / В.К. Ленахин, А.В. Астахова, Е.А. Овчинникова, Л.К. Овчинникова // *Качеств. клин. практика*. – 2002. – № 1. – С. 71–77.
24. Feil, M. Distractions and Their Impact on Patient Safety [Электронный ресурс] / M. Feil // *Pennsylvania Patient Safety Advisory*. – 2013. – Vol. 10, N 1. – P. 1–10.
25. James, J.T. A new, evidence-based estimate of patient harms associated with hospital care [Электронный ресурс] / J.T. James // *J Patient Safety*. – 2013. – Vol. 9, issue 3. – P. 122–128.
26. Лудупова, Е.Ю. Врачебные ошибки [Электронный ресурс]: лит. обзор / Е.Ю. Лудупова // *Архитектура здоровья*. – Режим доступа: <http://www.archhealth.ru/component/content/article/47>. – Загл. с экрана.
27. Шарабчиев, Ю.Т. Врачебные ошибки и дефекты оказания медицинской помощи: социально-экономические аспекты и потери общественного здоровья [Текст] / Ю.Т. Шарабчиев // *Междунар. обзоры: клин. практика и здоровье*. – 2013. – № 6 (6). – С. 14–31.
28. *To Err is Human: Building A Safer Health System* [Text] / ed. L. T. Kohn, J. M. Corrigan, M. S. Donaldson. – Washington: National Academies Press, 2000. – 312 p.
29. Graban, M. Statistics on Healthcare Quality and Patient Safety Problems [Электронный ресурс] / M. Graban. – *Errors & Harm Updated*, 2014. – Режим доступа: <http://www.leanblog.org/2009/08/statistics-on-healthcarequality-and>. – Загл. с экрана.
30. Региональное бюро ВОЗ. Безопасность пациентов [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/Health-systems/patient-safety/data-and-statistics>. – Загл. с экрана.

31. Прогресс в рациональном использовании лекарственных средств, включая лучшие лекарственные средства для детей [Электронный ресурс] / ВОЗ. – EB120/7, 7 дек. 2006 г. – Режим доступа: http://apps.who.int/gb/r/r_eb120.html. – Загл. с экрана.
32. Муратова, М.М. О проблемах рационального использования лекарств в Кыргызской Республике [Текст] / М.М. Муратова, Т.С. Сабирова, А.А. Зурдинова // Изв. вузов. – Бишкек, 2010. – № 3. – С. 52–55.
33. Шайдулина, Л.Я. Рациональное использование лекарств: вклад в развитие систем здравоохранения [Текст] / Л.Я. Шайдулина, Л.Е. Зиганшин // Казан. мед. журн. – 2012. – Т. 93, № 5. – С. 803–806.
34. Расширение доступности психотропных средств и улучшение практики их использования [Электронный ресурс] / под рук. д-ра М. Funk. – Женева: ВОЗ, 2005. – 57 с.
35. Зурдинова, А.А. Проблемы продвижения лекарственных средств в Кыргызской Республике [Текст] / А.А. Зурдинова // Обзоры по клин. фармакологии и лекарств. терапии. – 2018. – Т. 16, № 3. – С. 54–60.
36. Профилактика неблагоприятных побочных реакций: врачебная тактика рационального выбора и применения лекарственных средств [Текст] / под ред. Н.В. Юргеля, В.Г. Кукеса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 448 с.
37. Зурдинова, А.А. Проблемы рационального использования лекарственных средств: ситуация в Кыргызстане [Текст] / А.А. Зурдинова // Обзоры по клин. фармакологии и лекарств. терапии. – 2018. – Т. 16, № 2. – С. 57–61.
38. Pharmacovigilance: ensuring the Safe Use of Medicines [Электронный ресурс] // WHO. Policy Perspectives on Medicines – 2004, No. 9. – 6 p. – Режим доступа: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js6164e/>. – Загл. с экрана.
39. Кучеренко, В.З. Риски в здравоохранении и проблемы безопасности пациента в медицинской практике [Текст] / В.З. Кучеренко, А.В. Сучков // Главный врач. – 2011. – № 3. – С. 11–18.

40. Литовкина, М.И. Рациональное использование лекарственных препаратов и информатизация здравоохранения в ряду направлений правового регулирования проблемы лекарственной безопасности [Текст] / М.И. Литовкина // *Matters of Russian and International Law*. – 2013. – Vol. 4. – P. 131–158.
41. Литовкина, М.И. Конституционное право на охрану здоровья и право на лекарственную безопасность [Текст] / М.И. Литовкина // *Закон и право*. – 2012. – № 9. – С. 38–39.
42. Балашов, А.И. Формирование механизма устойчивого развития фармацевтической отрасли: теория и методология [Текст]: моногр. / А.И. Балашов. – СПб.: СПбГУЭФ, 2012. – 160 с.
43. Стратегия лекарственного обеспечения населения РФ до 2025 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.armss.ru/upup/vlasov/Strategia_2025.pdf. – Загл. с экрана.
44. Программа Правительства Кыргызской Республики по развитию сферы обращения лекарственных средств в Кыргызской Республике на 2014-2020 годы [Электронный ресурс]: постановление Правительства Кырг. Респ. от 8 июля 2014 г. № 376. – Режим доступа: <http://cbd.minjust.gov.kg/act/view/ru-ru/96634>. – Загл. с экрана.
45. О стандартах медицинской помощи [Электронный ресурс]: письмо Минздравсоцразвития РФ от 24 нояб. 2011 г. № 14-3/10/2-11668. – Режим доступа: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=122384>. – Загл. с экрана.
46. Инструкция о порядке назначения лекарственных препаратов [Электронный ресурс] (в ред. Приказа Минздравсоцразвития РФ от 20 янв. 2011 г. № 13н). – Режим доступа: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=111735>. – Загл. с экрана.

47. О мерах по усилению контроля за назначением лекарств [Электронный ресурс]: письмо М-ва здравоохранения РФ №2510/14329-32 от 28 дек. 2000 г. – Режим доступа: www.lawmix.ru/med/10737. – Загл. с экрана.
48. Астахова, А.В. Анализ назначений лекарственных средства с нарушением предписаний инструкции (off-label) в Российской Федерации на основе базы данных АИС «Росздравнадзор» [Текст] / А.В. Астахова, А.П. Переверзев, В.К. Лепяхин // Безопасность лекарств и фармаконадзор. – 2011. – № 2. – С. 8–13.
49. Зырянов, С.К. Использование не рекомендованных лекарств в педиатрии [Текст] / С.К. Зырянов // Педиатрия. – 2005. – № 5. – С. 19–22.
50. Medication Errors in Acute Cardiac Care [Text] / J.E. Freedman, R.C. Becker, J.E. Adams et al. // Circulation. – 2002. – № 106. – P. 2623–2629.
51. Medication safety in cancer clinical trials: An analysis of medication error reports at comprehensiv cancer center [Электронный ресурс] / M.P. Kane, K. Fessele, J. Gordilis-Perez et al. // J. of Clinical Oncology. – 2007. – Vol. 25, No 18. – Suppl. 6547. – Режим доступа: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2007.25.18_suppl.6547. – Загл. с экрана.
52. Культура безопасности лекарственной терапии [Текст] / А.Л. Хохлов, А.Н. Яворский, В.С. Игнатъев и др. – Ярославль: Ремдер, 2011. – 156 с.
53. Laing, R. Ten Recommendations to Improve Use of Medicines in Developing Countries [Text] / R. Laing, H. Hogerzeil, D. Ross-Degnan // Health Policy and Planning. – 2001. – Vol. 16, No 1. – P. 13–20.
54. Impact of an essential drugs programme on availability and rational use of drugs [Text] / H.V. Hogerzeil, G.J. Walker, A.O. Sallami, G. Fernando // Lancet. – 1989. – Vol. 333, issue 8630. – P. 141–142.
55. Харкевич, Д.А. Фармакология [Текст]: учеб. для вузов / Д.А. Харкевич. – 7-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2002. – 728 с.
56. Impact of Implementation of the Delhi drug policy on availability, accessibility, quality of drug and prescribing patterns (1995-2002) [Text] / R.R.

- Chaudhury, R. Parameswar, U. Gupta et al. // Improving use of medicines: abstracts of second international conference. – Thailand, 2004. – P. 21.
57. Robertson, J. A pilot study Examining Criteria Used to Select Drugs for Hospital, Provincial and National Formularies [Text] / J. Robertson // Improving use of medicines: abstracts of second international conference. – Thailand, 2004. – P. 50.
58. Вялков, А.И. Стандартизация, фармакоэкономика и система рационального лекарственного обеспечения населения [Текст] / А.И. Вялков, А.В. Катлинский, П.А. Воробьев // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2000. – № 4. – С. 3–6.
59. Кевра, М.К. Фармакоэкономические аспекты лекарственной терапии [Текст] / М.К. Кевра // Рецепт. – 2000. – № 1. – С. 40–42.
60. Gyansa-Lutterodt, M. Monitoring the pharmaceutical sector in the developing world: the Ghana example [Text] / M. Gyansa-Lutterodt // Improving use of medicines: abstracts of second international conference. – Thailand, 2004. – P. 26.
61. Robertson, J.A. Pilot study Examining Criteria Used to Select Drugs for Hospital, Provincial and National Formularies [Text] / J.A. Robertson // Improving use of medicines: abstracts of second international conference. – Thailand, 2004. – P. 50.
62. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes [Text] / M. Drummond, O'Brien, G.L. Stoddart, G.W. Torrance. – 2 ed. – Oxford: Oxford University Press, 1997. – 305 p.
63. Список лекарств с недоказанной терапевтической эффективностью [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.poltavalk.com.ua/index.php?option=com_content&view=article&id=2407:2011-12-28-12-15-07&catid=170&Itemid=8. – Загл. с экрана.
64. Total Unaudited and Audited Global Pharmaceutical Market by Region 2014 – 2019 [Электронный ресурс]. – IMS Health, 2015. – Режим доступа: // URL: <http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/Corporate/>

Press%20Room/Top_line_data/2014/World%20figures%20by%20Region%202015-2019.pdf. – Загл. с экрана.

65. Бабанов, С.А. Доказательная медицина. Стратегия будущего или новый метод маркетинга? [Текст] / С.А. Бабанов // Здоровоохранение Рос. Федерации. – 2007. – № 1. – С. 12–17.
66. The Use of Essential Drugs [Электронный ресурс]. – Geneva, 1990. – (World Health Organization technical report series; 796). – Режим доступа: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39338/WHO_TRS_796.pdf;jsessionid=679295775F1340CA9292BD9DB2148849?sequence=1. – Загл. с экрана.
67. Сергеев, Ю.Д. Судебно-медицинская экспертиза медицинского происшествия [Текст]: моногр. / Ю.Д. Сергеев, С.В. Козлов. – Белгород: Константа, 2012. – 240 с.
68. The World Medicines Situation 2011. Rational Use of Medicines [Text] / K. Holloway, L. van Dijk. – 3rd ed. – Geneva, 2011. – 22 p.
69. Reconciliation of discrepancies in medication histories and admission orders of newly hospitalized patients [Text] / K.M. Gleason, J.M. Groszek, C. Sullivan et al. // Am. J. Health. Syst. Pharm. – 2004. – Vol. 61, № 16. – P. 1689–1695.
70. Кошечая, Е.Г. Сложившаяся практика применения нестероидных противовоспалительных препаратов в муниципальных учреждениях здравоохранения [Текст] / Е.Г. Кошечая // Здоровоохранение Дальнего Востока. – 2009. – Т. 42, № 4. – С. 44–47.
71. McCarthy, R. The price you pay for the drug not taken [Text] / R. McCarthy // Bus Health. – 1998. – Vol. 16, № 10. – P. 27–33.
72. Хафизьянова, Р.Х. Классификация дефектов фармакотерапии как основа оценки качества лекарственной терапии при оказании медицинской помощи [Текст] / Р.Х. Хафизьянова, И.М. Бурыкин, Г.Н. Алеева // Бюл. сиб. медицины. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 82–91.

73. Medical quality management: theory and practice [Text] / American College of Medical Quality Sudbury. – Minnesota: Jones and Bartlett Publishers, 2010. – 232 p.
74. Laurence, D.R. Clinical pharmacology [Text] / D.R. Laurence, P.N. Bennet. – London; New York: Churchill Livingstone, 1987. – XIII, 968 p.
75. Using Clinical Practice Guidelines to Evaluate Quality of Care [Text] / S. Schoenbaum, D. Sundwall, D. Bergman et al. – Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research Publication, 1995. – Vol. 1, Issuts No 95-0045.
76. Spath, P. Introduction to healthcare quality management [Text] / P. Spath. – Chicago, Ill.; Washington, DC: Health Administration Press: AUPHA Press, 2009. – 266 p.
77. Хафизьянова, Р.Х. Роль индикаторов в оценке качества фармакотерапии и оказания медицинской помощи [Текст] / Р.Х. Хафизьянова, И.М. Бурькин, Г.Н. Алеева // Вестн. С.-Петербур. ун-та. Сер. 11. – 2011. – № 4. – С. 103–112.
78. Индикаторы качества лекарственного обеспечения как составляющие управления качеством медицинской помощи [Текст] / Н.В. Абросимова, С.Ш. Сулейманов, Н.В. Кирпичникова и др. // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2010. – № 7/8. – С. 63–67.
79. Бурькин, И.М. Оценка качества фармакотерапии статинами пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на этапе реабилитации [Текст] / И.М. Бурькин, Г.Н. Алеева, Р.Х. Хафизьянова // Материалы Рос. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы повышения качества последипломной подготовки фармацевтических кадров». – Казань, 2012. – Т. 1. – С. 10–13.
80. Хафизьянова, Р.Х. Оценка качества фармакотерапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с использованием индикаторов [Текст] / Р.Х. Хафизьянова, И.М. Бурькин, Г.Н. Алеева // Материалы X Междунар.

- конф. «Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы». – Мн., 2012. – С. 464–466.
81. Meyer-Masseti, C. [Assessment, frequency, causes, and prevention of medication errors – a critical analysis] [Text] / C. Meyer-Masseti, D. Conen // *Ther Umsch.* – 2012. – Vol. 69, № 6. – P. 347–352.
82. Arnold, C. Decreasing antibiotic overuse in neonatal intensive care units: quality improvement research [Text] / C. Arnold // *Proceedings (Baylor University. Medical Center).* – 2005. – Vol. 18, № 3. – P. 280–284.
83. Mayer, G.A. Training and Experience of Physicians in the Management of Adequate Anticoagulant Therapy [Text] / G.A. Mayer // *Can. Med. Assoc. J.* – 1965. – Vol. 92, № 4. – P. 182–184.
84. McNulty, C.A.M. Optimizing antibiotic prescribing in primary care settings in the UK: findings of a BSAC multi-disciplinary workshop 2009 [Text] / C.A.M. McNulty, N.A. Francis // *J. of Antimicrobial Chemotherapy.* – 2010. – Vol. 65, № 11. – P. 2278–2284.
85. How develop and implement a national drug policy [Электронный ресурс] / WHO. – Geneva, 2001. – Режим доступа: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42423/924154547X.pdf?sequence=1>. – Загл. с экрана.
86. Carballo, M. Development of an essential drugs list for Bosnia and Herzegovina [Text] / M. Carballo, D. Serdarevic, I. Zulic // *J. R. Soc. Med.* – 1997. – Vol. 90, No 6. – P. 331–333.
87. Public-Private Roles in the Pharmaceutical Sector: Implications for Equitable Access and Rational Drug Use [Электронный ресурс] / S. Bennett, J.D. Quick, G. Velásquez. – WHO, 1997. – 127 p. – (Health Economics and Drugs Series; WHO/DAP/97.12). – Режим доступа: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jwhozip27e/14.html>. – Загл. с экрана.

88. Нургожин, Т.С. Мониторинг Национальной лекарственной политики в странах среднеазиатского региона [Текст] / Т.С. Нургожин, А.Е. Гуляев, Л.Е. Зиганшина // Казан. мед. журн. – 2004. – Т. 85, № 6. – С. 450–453.
89. Зурдинова, А.А. Доказательная база и этические аспекты при разработке клинических руководств для специалистов практического здравоохранения [Текст] / А.А. Зурдинова // Материалы I-го Центр.-Аз. науч. форума «Клиническая фармакология: опыт, современное состояние, перспективы». – Алматы, 2008. – С. 104-107.
90. Зурдинова, А.А. Реализация концепции доказательной медицины в Кыргызской Республике [Текст] / А.А. Зурдинова // Доказательная медицина – основы современного здоровья. – Хабаровск, 2007. – С. 345–348.
91. Об охране здоровья граждан Кыргызской Республики [Электронный ресурс]: закон Кырг. Респ. от 9 янв. 2005 г. № 6 (в ред. Законов Кырг. Респ. от 28 дек. 2006 г. № 224; 17 февр. 2009 г. № 53; 17 апр. 2009 г. № 129). – Режим доступа: <http://cbd.minjust.gov.kg/act/view/ru-ru/1602>. – Загл. с экрана.
92. О лекарственных средствах [Электронный ресурс]: закон Кырг. Респ. от 3 апр. 2003 г. № 91. – Режим доступа: <http://cbd.minjust.gov.kg/act/view/ru-ru/1215>. – Загл. с экрана.
93. Об обращении лекарственных средств [Электронный ресурс]: закон Кырг. Респ. от 2 авг. 2017 № 165. – Режим доступа: <http://cbd.minjust.gov.kg/act/view/ru-ru/111672>. – Загл. с экрана.
94. О Государственной лекарственной политике Кыргызской Республики на 2007-2010 годы [Электронный ресурс]: постановление Правительства Кырг. Респ. от 12 янв. 2007 г. № 11. – Режим доступа: <http://cbd.minjust.gov.kg/act/view/ru-ru/58086>. – Загл. с экрана.
95. Об утверждении Перечня жизненно-важных лекарственных средств Кыргызской Республики [Электронный ресурс]: постановление

- Правительства Кырг. Респ. от 7 июня 2018 г. № 274. – Режим доступа: <http://cbd.minjust.gov.kg/act/view/ru-ru/11924>. – Загл. с экрана.
96. Государственный реестр ЛС Департамента лекарственного обеспечения и медицинской техники при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики (ДЛОиМТ) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://212.112.103.101/reestr>. – Загл. с экрана.
97. British National Formulary [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.bnf.org. – Загл. с экрана.
98. Казахстанский национальный формуляр [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.knf.kz. – Загл. с экрана.
99. Министерство здравоохранения Республики Казахстан [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.mz.gov.kz/ru/pages/utverzhdn-i-vnedren-kazahstanskiy-nacionalnyu-lekarstvennyu-formulyar-0>. – Загл. с экрана.
100. Оценка реализации и эффективности Государственной лекарственной политики Кыргызской Республики на 2007-2010 гг. [Электронный ресурс] / А. Абдраимова, Ю. Алешкина, Л. Цигельская, А. Сулайманова; Центр анализа политики здравоохранения. – Бишкек, 2012. – Док. исслед. № 77. – 71 с. – Режим доступа: http://hpac.kg/wp-content/uploads/2016/02/prp77_r.pdf. – Загл. с экрана.
101. Моссиалос, Э. Регулирование фармацевтического сектора в Европе: ради эффективности, качества и равенства [Электронный ресурс] / Э. Моссиалос, М. Мразек, Т. Уолли. – Гл. 20: Доступ к ЛС в странах СНГ. – Режим доступа: <http://www.webmedinfo.ru/regulirovanie-farmaceuticheskogo-sektora-v-evrope-radi-effektivnosti-kachestva-i-ravenstva-mossialos-e-mrazek-m-uolli-t.html>. – Загл. с экрана.
102. Абдраимова, А. Документ исследования политики № 67: Изучение факторов, влияющих на применение генерических лекарственных средств [Электронный ресурс] / А. Абдраимова, Ю. Алешкина, А. Самиев;

- ЦАПЗ. – Бишкек, 2009. – 57 с. – Режим доступа: <http://hrac.kg/wp-content/uploads/2016/02/prr67.r.pdf>. – Загл. с экрана.
103. Кулушева, Г.А. Фактическое состояние лекарственного самолечения в Кыргызстане [Текст] / Г.А. Кулушева, А.З. Зурдинов // Казан. мед. журн. – 2005. – Т. 86, № 1. – С. 72–74.
104. Чолпонбаев, К.С. SWOT-анализ нормативно-правовых актов, регламентирующих льготное лекарственное обеспечение на амбулаторном уровне населения Кыргызской Республики [Текст] / К.С. Чолпонбаев, Т.Ч. Дооталиева, С.Ч. Дооталиева // Современная наука: Актуальные проблемы и пути их решения. – 2016. – № 8 (30). – С. 38–42.
105. Стандарты медицинской помощи Российской Федерации: состояние и перспективы [Текст] / В.И. Стародубов, Т.А. Ефремова, Н.В. Коробов, Л.А. Лошаков // Здоровоохранение Рос. Федерации. – 2015. – Т. 59, № 4. – С. 4–9.
106. Костюк, Г.П. Сравнительный анализ разделов фармакотерапии Национальных клинических руководств по диагностике и лечению шизофрении [Текст] / Г.П. Костюк, А.М. Резник, А.Н. Ханнанова // Социал. и клин. психиатрия. – 2015. – Т. 25, № 1. – С. 87–97.
107. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации [Электронный ресурс]: федер. закон Рос. Федерации от 21 нояб. 2011 г. № 323-ФЗ. – Режим доступа: <http://www.consultant.ru>. – Загл. с экрана.
108. Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации [Электронный ресурс]: федер. закон Рос. Федерации от 29 нояб. 2010 г. № 326-ФЗ. – Режим доступа: <http://www.consultant.ru>. – Загл. с экрана.
109. Об итогах работы Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2013 году и задачах на 2014 год [Электронный ресурс]: отчет здравоохранения Рос. Федерации. – Режим доступа: <http://www.rosminzdrav.ru>. – Загл. с экрана.
110. Клинические рекомендации и критерии качества: роль в повышении качества медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями

- [Текст] / В.В. Омелянский, И.А. Железнякова, О.А. Сухоруких и др. // Онкопедиатрия. – 2016. – Т. 3, № 4. – С. 297-301.
111. Багненко, С.Ф. Роль клинических рекомендаций (протоколов), порядков оказания медицинской помощи и стандартов медицинской помощи в обеспечении качества медицинской помощи пациентам с гастроэнтерологическими заболеваниями [Текст] / С.Ф. Багненко, Н.В. Разумный // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2013. – № 6. – С. 47–51.
112. Рыбальченко, И.Е. Роль и место стандартов в обеспечении качества высокотехнологичных медицинских услуг [Текст] / И.Е. Рыбальченко // Менеджер здравоохранения. – 2008. – № 5. – С. 16–24.
113. Власов, В.В. Современный процесс стандартизации в российской медицине [Электронный ресурс] / В.В. Власов. – Режим доступа: <http://www.mediasphera.ru/journals/mjmp/2000/2/r2-00-1.htm>. – Загл. с экрана.
114. Shaneyfelt, T.M. Are guidelines following guidelines? The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-reviewed medical literature [Text] / T.M. Shaneyfelt, M.F. Mayo-Smith, J. Rothwangl // JAMA. – 1999. – Vol. 281, No 20. – P. 1900–1905.
115. Наглый, Н. Где бывает бесплатным сыр? [Текст] / Н. Наглый, Е. Сивашева // Мед. газ. – 1998. – 1 июля. – С. 52–55.
116. Аксаментов, М.Г. Медико-экономические стандарты: взгляд со стороны врача амбулаторного приема [Текст] / М.Г. Аксаментов // Здравоохранение. – 1998. – № 12. – С. 19–21.
117. Field, M.J. Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program [Электронный ресурс] / M.J. Field, K.N. Lohr. – Washington (DC): National Academies Press (US), 2009. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25144032>. – Загл. с экрана.
118. Guidelines International Network [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.g-i-n.net. – Загл. с экрана.

119. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.nice.org.uk. – Загл. с экрана.
120. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.sign.ac.uk. – Загл. с экрана.
121. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.ahrq.gov. – Загл. с экрана.
122. National Guideline Clearinghouse [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.guideline.gov. – Загл. с экрана.
123. Корж, А.Н. Роль клинических протоколов в работе практикующих врачей [Электронный ресурс] / А.Н. Корж, В.П. Кидонь // Успешный врач. – 2017. – Режим доступа: <https://docacademy.com.ua/u-doc/clin-prt/>. – Загл. с экрана.
124. Текущее состояние разработки клинических руководств на основе принципов доказательной медицины в Российской Федерации [Электронный ресурс]: аналит. обзор. – М. – 114 с. – Режим доступа: <http://siteresources.worldbank.org/RUSSIAINRUSSIANEXT/Resources/report.pdf>. – Загл. с экрана.
125. Методические рекомендации по разработке и актуализации клинических рекомендаций [Текст]. – М.: [б. и.], 2017. – 32 с.
126. Ованесян, Р.А. Еще раз о клинических рекомендациях [Текст] / Р.А. Ованесян // Армян. мед. реф. журн. – 2015. – № 11. – С. 40–46.
127. Опыт разработки и адаптации клинических руководств, основанных на принципах доказательной медицины, в Республике Узбекистан [Электронный ресурс] // Главный врач. – Режим доступа: http://xn----7sbahcmgafaski8a2afibqaixke4dxd.xn--p1ai/publ/kachestvo_medicinskoj_pomoshhi/opyt_razrabotki_i_adaptacii_klinicheskikh_rukovodstv_osnovannykh_na_principakh_dokazatelnoj_mediciny_v_respublike_uzbekistan/20-1-0-124. – Загл. с экрана.

128. Арипов, Т.Ю. Разработка и внедрение клинического руководства по ведению пациентов с артериальной гипертензией по методологии доказательной медицины [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.33 / Т.Ю. Арипов. – Ташкент, 2009. – 19 с.
129. Министерство здравоохранения Республики Беларусь [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/standarty-obsledovaniya-i-lecheniya/index.php>. – Загл. с экрана.
130. Степаненко, А. Минздрав Украины: право на ошибку [Электронный ресурс] / А. Степаненко. – 2017. – Режим доступа: <http://racurs.ua/1532-minzdrav-ukrainy-pravo-na-oshibku>. – Загл. с экрана.
131. Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации [Электронный ресурс] / Н.С. Андреева, О.Ю. Реброва, Н.А. Зорин и др. // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2012. – С. 10–24. – Режим доступа: http://osdm.org/wp-content/uploads/2017/01/Andreeva-et-al_GRADE-et-al.pdf. – Загл. с экрана.
132. Grading quality of evidence and strength of recommendations [Text] / D. Atkins, D. Best, P.A. Briss et al. // BMJ. – 2004. – Vol. 328 (7454). – 1490.
133. The periodic health examination: Canadian Task Force on the Periodic Health Examination [Text] // Can. Med. Assoc. J. – 1979. – Vol. 121, No 9. – P. 1193–1254.
134. Systems to Rate the Strength of Scientific Evidence [Text]. – Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2002. – 217 p. – (Evidence Report/Technology Assessment Number 47. Prepared for: Agency for Healthcare Research and Quality; AHRQ Publication No. 02- E016).
135. Canadian Optimal Medication Prescribing and Utilization Service [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.cadth.ca/media/compus/pdf/COMPUS_Evaluation_Methodology_final_e.pdf. – Загл. с экрана.

136. Dawes, M. Putting evidence into practice [Text] / M. Dawes // BMJ. – 2011. – Vol. 342. – d2072.
137. OCEBM Levels of Evidence Working Group «The Oxford 2011 Levels of Evidence» [Электронный ресурс] / Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. – Режим доступа: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>. – Загл. с экрана.
138. The 2011 Oxford CEBM Levels of Evidence (Introductory Document) [Электронный ресурс] / J. Howick, I. Chalmers, P. Glasziou et al.; Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. – Режим доступа: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>. – Загл. с экрана.
139. Explanation of the 2011 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) Levels of Evidence (Background Document) [Электронный ресурс] / J. Howick, I. Chalmers, P. Glasziou et al.; Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. – Режим доступа: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>. – Загл. с экрана.
140. Canfield, S.E. Rating the quality of evidence and the strength of recommendations using GRADE [Text] / S.E. Canfield, P. Dahm // World J. Urol. – 2011. – Vol.29, No 3. – P. 311–317.
141. Grading quality of evidence and strength of recommendations [Text] // BMJ. – 2004. – Vol. 328. – P. 1490–1494.
142. GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: Going from evidence to recommendations [Text] / G.H. Guyatt, A.D. Oxman, G.E. Vist et al. // BMJ. – 2008. – Vol. 336 (7652). – P. 1049–1051.
143. Rating quality of evidence and strength of recommendations: What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? [Text] / G.H. Guyatt, A.D. Oxman, R. Kunz et al. // BMJ. – 2008. – Vol. 336 (7651). – P. 995–998.

144. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations [Text] / G.H. Guyatt, A.D. Oxman, G.E. Vist et al. // BMJ. – 2008. – Vol. 336 (7650). – P. 924–926.
145. GRADE guidelines: 1. Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables [Text] / G. Guyatt, A.D. Oxman, E.A. Akl, et al. // J. Clin. Epidemiol. – 2011. – Vol. 64, No 4. – P. 383–394.
146. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes [Text] / G.H. Guyatt, A.D. Oxman, R. Kunz et al. // J. Clin. Epidemiol. – 2011. – Vol. 64, No 4. – P. 395–400.
147. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence – introduction [Text] / H. Balslem, M. Helfand, H.J. Schünemann et al. // J. Clin. Epidemiol. – 2011. – Vol. 64, No 4. – P. 401–406.
148. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence – study limitations (risk of bias) [Text] / G.H. Guyatt, A.D. Oxman, G.E. Vist et al. // J. Clin. Epidemiol. – 2011. – Vol. 64, No 4. – P. 407–415.
149. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence - publication bias [Text] / G.H. Guyatt, A.D. Oxman, V. Montori et al. // J. Clin. Epidemiol. – 2011. – Vol. 64, No 12. – P. 1277–1282.
150. GRADE guidelines: 6. Rating the quality of evidence – imprecision [Text] / G.H. Guyatt, A.D. Oxman, R. Kunz et al. // J. Clin. Epidemiol. – 2011. – Vol. 64, No 12. – P. 1283–1293.
151. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence – inconsistency [Text] / G.H. Guyatt, A.D. Oxman, R. Kunz et al. // J. Clin. Epidemiol. – 2011. – Vol. 64, No 12. – P. 1294–302.
152. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence [Text] / G.H. Guyatt, A.D. Oxman, S. Sultan et al. // J. Clin. Epidemiol. – 2011. – Vol. 64, No 12. – P. 1311–1316.
153. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes [Text] / G.H. Guyatt, A.D.

- Oxman, S. Sultan et al. // J. Clin. Epidemiol. – 2013. – Vol. 66, No 2. – P. 151–157.
154. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables - binary outcomes [Text] / G.H. Guyatt, A.D. Oxman, N. Santesso et al. // J. Clin. Epidemiol. – 2013. – Vol. 66, No 2. – P. 158–172.
155. Власов, В.В. Проблемы составления и использования клинических рекомендаций и формуляров в России [Текст] / В.В. Власов, Ю.Г. Шварц // Междунар. журн. мед. практики. – 2000. – № 11. – С. 5–13.
156. Методология разработки и адаптации клинических руководств, основанных на доказательной медицине [Текст]: метод. рек. для мед. специалистов / А.А. Зурдинова, О.Н. Панькова, М.Э. Осмоналиева, Г.А. Козубаева. – Бишкек: [б. и.], 2008. – 59 с.
157. Стратегия развития доказательной медицины в Кыргызской Республике [Текст]: приказ М-ва здравоохранения Кырг. Респ. от 4 сент. 2006 г.
158. Саттарова, Ч.О. Результаты оценки внедрения модели «Системы повышения качества» первичной медико-санитарной помощи в Баткенской области Кыргызской Республики [Электронный ресурс] / Ч.О. Саттарова // Изв. ВУЗов Кыргызстана, 2009. – № 2. – С. 244-248. – Режим доступа: http://science-journal.kg/media/Papers/ivk/2009/2/%D0%98%D0%92_2-2009-244-248.pdf. – Загл. с экрана.
159. Артыкбаева, А.К. Научное обоснование механизмов интеграции процессов улучшения качества медицинской помощи населению и повышения квалификации специалистов семейной медицины [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.33 / А.К. Артыкбаев. – Бишкек, 2007. – 23 с.
160. Финансирование на основе результатов в здравоохранении [Электронный ресурс]: проект. Кырг. Респ. – Режим доступа: <http://rbf.med.kg/>. – Загл. с экрана.

161. О внедрении системы повышения качества (СПК) и системы непрерывного повышения квалификации (НПК) в пилотных группах семейных врачей (ГСВ) Кыргызской Республики [Текст]: приказ М-ва здравоохранения Кырг. Респ. от 8 янв. 2004 г. № 3.
162. Zurdinova, A.A. Evidence-based clinical guidelines in Kyrgyz Republic [Электронный ресурс] / A.A. Zurdinova // Int. J. Risk. Saf. Med. – 2015. – Vol. 27, suppl. 1. – S45-S46. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26639705>. – Загл. с экрана.
163. Cochrane Collaboration, Health Technology Appraisal NHS R&D HTA Programme [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.ncchta.org/htacd.htm. – Загл. с экрана.
164. Cochrane Effective Practice and Organization of Care group – ЕРОС [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://epoc.cochrane.org/>. – Загл. с экрана.
165. SIGN-50: A guideline developers' handbooks, March, 2004 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://renal.org/wp-content/uploads/2017/06/sign50section9.pdf>. – Загл. с экрана.
166. Courtney, D. Strategies for implementing clinical practice guidelines [Text] / D. Courtney, C. Palmer // Implementing Clinical Practice Guidelines: an Education Pack. – London, 1999. – P. 1-80.
167. SPICEpc (Scottish Programme for Improving Clinical Effectiveness in Primary Care) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.sehd.scot.nhs.uk/publications/afoq/afoq-11.htm>. – Загл. с экрана.
168. Antezana, F. Drugs and health sector reform. WHO Task Force on Health Economics [Text] / F. Antezana, G. Velasquez. – Geneva: WHO; 1996. – 18 p.
169. WHO Model Lists of Essential Medicines [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML2015_8-May-15.pdf?ua=1. – Загл. с экрана.

170. 20th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL: http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/en/. – Загл. с экрана.
171. How to develop a National Essential Medicines List. Draft for consultation. Agenda item for the 18th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL: http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/18/Cheraghali_How_to_developNEML.pdf. – Загл. с экрана.
172. Мешковский, А.П. О проблемах лекарственного обеспечения населения [Электронный ресурс] / А.П. Мешковский. – Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_24341049_69939706.pdf. – Загл. с экрана.
173. The Official Site of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.ispor.org>. – Загл. с экрана.
174. WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.whocc.no/atc_ddd_index. – Загл. с экрана.
175. Лесонен, А.С. Сравнительная оценка фармакоэкономической доступности противоаллергических антигистаминных лекарственных препаратов [Текст] / А.С. Лесонен, Е.Е. Лоскутова, И.А. Виноградова // Человек и его здоровье. – Курск, 2014. – № 4. – С. 78–83.
176. Medicines in Health Systems: Advancing access, affordability and appropriate use [Электронный ресурс] / WHO. – 2014. – Режим доступа: URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/179197/1/9789241507622_eng.pdf. – Загл. с экрана.
177. Universal Declaration of Human Rights [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL:

- http://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/declhr.shtml. – Загл. с экрана.
178. International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL: http://www.un.org/ru/documents/decl_conv/conventions/pactecon.shtml. – Загл. с экрана.
179. Юргель, Н.В. Вопросы повышения качества и доступности медицинской помощи сельскому населению [Текст] / Н.В. Юргель // Здоровоохранение. – 2008. – № 12. – С. 12–15.
180. Зайченко, Е. На пути к стабильности [Текст] / Е. Зайченко // Фармация Казахстана. – 2008. – № 6. – С. 15–18.
181. Аптечный рынок Казахстана: итоги 2009 [Текст] // Ремедиум. – 2010. – № 5. – С. 62–64.
182. Батралиева, А.К. Анализ доступности лекарственных средств сельскому населению в Карагандинской области [Текст] / А.К. Батралиева // Медицина и экология. – 2011. – № 3. – С. 83–85.
183. Алешкина, Ю. Доступ к услугам здравоохранения и платежи «из кармана» в Кыргызстане: обследование домашних хозяйств с 2001 по 2010 гг. [Электронный ресурс] / Ю. Алешкина, Б. Акказиева, М. Якаб; Центр анализа и политики здравоохранения – Бишкек, 2011. – Вып. № 76. – Режим доступа: http://www.hpac.kg/images/pdf/prp76kihs_eng.pdf. – Загл. с экрана.
184. Улучшение показателей по неинфекционным заболеваниям: барьеры и возможности систем здравоохранения. Оценка ситуации в Кыргызстане [Электронный ресурс] / М. Якаб, Бартон Смит, Н. Саутенкова и др. – Копенгаген: Европ. регион. бюро ВОЗ, 2015. – 68 с. – Режим доступа: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/153905/1/BetterNCDoutcomes_challengesOpportunitiesHealthSystems_Kyrgyzstan1.pdf. – Загл. с экрана.
185. Политическая декларация совещания высокого уровня Генеральной Ассамблеи по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с

- ними [Электронный ресурс]. – Нью-Йорк: ООН, 2012. – Режим доступа: http://www.who.int/nmh/events/un_ncd_summit2011/political_declaration_en.pdf. – Загл. с экрана.
186. Профилактика неинфекционных заболеваний и борьба с ними в Кыргызстане: Аргументы в пользу инвестирования [Электронный ресурс] / Европ. бюро ВОЗ. – Режим доступа: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/349684/BizzCase-KGZ-Ru-web.pdf. – Загл. с экрана.
187. Программа профилактики и контроля неинфекционных заболеваний в Кыргызской Республики на 2013-2020 годы [Электронный ресурс]: постановление Правительства Кырг. Респ. от 11 нояб. 2013 г. № 597. – Режим доступа: <http://cbd.minjust.gov.kg/act/view/ru-ru/94879?cl=ru-ru>. – Загл. с экрана.
188. Профилактика НИЗ и борьба с ними: экономическое обоснование на примере Кыргызстана [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.euro.who.int/ru/countries/kyrgyzstan/news/news/2017/09/prevention-and-control-of-ncds-a-business-case-in-kyrgyzstan>. – Загл. с экрана.
189. Essential Medicines for Non-Communicable Diseases (NCDs) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.who.int/medicines/areas/policy/access_noncommunicable/EssentialMedicinesforNCDs.pdf. – Загл. с экрана.
190. Доступность основных лекарственных средств [Электронный ресурс] / ВОЗ. – Режим доступа: http://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA55/rwha5514.pdf/. – Загл. с экрана.
191. Schünemann, H.J. Improving the use of research evidence in guideline development: 9. Grading evidence and recommendations [Электронный ресурс] / H.J. Schünemann, A. Fretheim, A.D. Oxman // Health Res. Policy Syst. – 2006. – Vol. 4. – 21. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1697807/>. – Загл. с экрана.

192. Государственный реестр ЛС Российской Федерации (ГРЛС РФ) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. – Загл. с экрана.
193. US National Library of Medicine National Institutes of Health. MEDICINE/PubMed [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. – Загл. с экрана.
194. Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM). Critical Appraisal tools [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.cebm.net/2014/06/critical-appraisal/>. – Загл. с экрана.
195. TRIP [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.tripdatabase.com/>. – Загл. с экрана.
196. DRUGS.com [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/>. – Загл. с экрана.
197. Medscape [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://reference.medscape.com/>. – Загл. с экрана.
198. FDA [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.fda.org. – Загл. с экрана.
199. Опросник по Экспертизе и Аттестации Руководств. INSTRUMENT. The AGREE Collaboration [Электронный ресурс]. – 2001. – 24 р. – Режим доступа: https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_Instrument_Russian.pdf. – Загл. с экрана.
200. Оценочный инструмент анализа руководств (клинических рекомендаций). APPRAISAL OF GUIDELINES FOR RESEARCH & EVALUATION II [Электронный ресурс]. – 2017. – Режим доступа: https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2018/05/AGREE-II_Russian.pdf. – Загл. с экрана.
201. Министерство здравоохранения Кыргызской Республики [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.med.kg/ru/n-hr/kr-kr.html>. – Загл. с экрана.

202. Клинический протокол «Диагностика и лечение ГБ у взрослых» [Электронный ресурс]: приказ М-ва здравоохранения Кырг. Респ. от 25 дек. 2009 г. № 839. – 2010. – 24 с. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.med.kg/ru/n-hr/kp-kr.html>. – Загл. с экрана.
203. Клиническое руководство «Диагностика и лечение сахарного диабета 2 типа для первичного уровня здравоохранения» [Электронный ресурс]: приказ М-ва здравоохранения Кырг. Респ. от 8 июня 2009 г. № 325. – Режим доступа: <http://www.med.kg/ru/n-hr/kp-kr.html>. – Загл. с экрана.
204. Клиническое руководство «Диагностика и лечение сахарного диабета 2 типа для всех уровней» [Электронный ресурс]: приказ М-ва здравоохранения Кырг. Респ. от 9 сент. 2016 г. № 691. – Режим доступа: <http://www.med.kg/ru/n-hr/kp-kr.html>. – Загл. с экрана.
205. Клинический протокол «Хроническая обструктивная болезнь легких» [Электронный ресурс]: приказ М-ва здравоохранения Кырг. Респ. от 7 сент. 2015 г. № 514. – Режим доступа: <http://www.med.kg/ru/n-hr/kp-kr.html>. – Загл. с экрана.
206. Hypertension in adults: diagnosis and management [Электронный ресурс]: clinical guideline [CG127]. – 2011, обновленный 2016 г. – Режим доступа: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg127>. – Загл. с экрана.
207. SIGN 149: Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease [Электронный ресурс]: a national clinical guideline. – June, 2017. – Режим доступа: www.sign.ac.uk. – Загл. с экрана.
208. Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation and Management of High Blood Pressure in Adults [Электронный ресурс] / American College of Cardiology. – 2017. – Режим доступа: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/ten-points-to-remember/2017/11/09/11/41/2017-guideline-for-high-blood-pressure-in-adults>. – Загл. с экрана.
209. Risk Assessment, Prevention and Treatment of Hypertension in Adults, Canadian Cardiovascular Society [Электронный ресурс]: guidelines for

- Diagnosis [Электронный ресурс]. – 2017. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10/1016/j.cjca.2017.03.005>. – Загл. с экрана.
210. Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults [Электронный ресурс] / National Heart Foundation of Australia. – 2016. – Режим доступа: www.heartfoundation.org.au. – Загл. с экрана.
211. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии ESH/ESC [Электронный ресурс] / (European Society of Hypertension/European Society of Cardiology). – 2013. – Режим доступа: <http://www.eshonline.org>, www.escardio.org/guidelines. – Загл. с экрана.
212. Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes: SIGN 154 [Электронный ресурс]. – 2017. – Режим доступа: <http://www.sign.ac.uk/assets/sign154.pdf>. – Загл. с экрана.
213. Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management: NICE Guideline, No. 18 [Электронный ресурс]. – 2015. – Режим доступа: www.nice.org.uk/guidance/ng18. – Загл. с экрана.
214. Guidelines on second-and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus [Электронный ресурс] / WHO. – 2018. – Режим доступа: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272433/9789241550284-eng.pdf>. – Загл. с экрана.
215. Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults [Электронный ресурс] / Canadian Diabetes Association // Can. J. Diabetes. – 2018. – Vol. 42. – S88–S103. – Режим доступа: <http://guidelines.diabetes.ca/docs/CPG-2018-full-EN.pdf>. – Загл. с экрана.
216. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management, CG101 [Электронный ресурс]. – 2010. – Режим доступа: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf. – Загл. с экрана.
217. STOPP START Toolkit Supporting Medication Review [Электронный ресурс] / NHS, Herefordshire Clinical Commissioning Group. – October,

2016. – Version 1. – P. 38. – Режим доступа: <https://www.herefordshireccg.nhs.uk/library/medicines-optimisation/prescribing-guidelines/deprescribing/748-stopp-start-herefordshire-october-2016/file>. – Загл. с экрана.
218. Потенциально не рекомендованные лекарственные средства для пациентов пожилого и старческого возраста: STOPP/START критерии [Текст] / Д.А. Сычев, С.П. Бордовский, К.С. Данилина, Е.С. // Клин. фармакология и терапия. – 2016. – Т. 25, № 2. – С. 76–81.
219. Сычев, Д.А. Полипрагмазия в клинической практике: проблемы и реалии [Текст]: учеб. пособие для врачей / Д.А. Сычев. – СПб.: Профессия, 2016. – 224 с.
220. Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста [Электронный ресурс]: метод. рук. – М., 2018. – 89 с. – Режим доступа: <http://democenter.nitrosbase.com/clinrecalg5/Files/recomend/%D0%9C%D0%A0103.PDF>. – Загл. с экрана.
221. Using indicators to measure country pharmaceutical situations. Fact Book on WHO Level I and Level II monitoring indicators [Электронный ресурс] / WHO. – 2006. – P. 111. – Режим доступа: <http://www.who.int/medicines/publications/WHOTCM2006.2A.pdf>. – Загл. с экрана.
222. ATC/DDD Index WHO [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. – Загл. с экрана.
223. Справочник лекарственных средств, возмещаемых по Дополнительной программе ОМС и Программе государственных гарантий на амбулаторном уровне [Электронный ресурс]. – Бишкек, 2017. – Режим доступа: <http://foms.kg/storage/web/spravochniki/%D1%81%D0%BF%D1%80%D0%B0%D0%B2%D0%BE%D1%87%D0%BD%D0%B8%D0%BA-%D0%94%D0%9F%D0%9E%D0%9C%D0%A1-2017.pdf>. – Загл. с экрана.

224. Национальный статистический комитет Кыргызской Республики [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.stat.kg/ru/opendata/category/119/>; <http://www.stat.kg/ru/opendata/category/112/>. – Загл. с экрана.
225. Расчеты корреляционной связи [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://statpsy.ru/spearman/raschet-spearman/>. – Загл. с экрана.
226. 13-я редакция Модельного списка основных лекарственных средств ВОЗ [Электронный ресурс]. – 2003. – Режим доступа: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68168/a80290_rus.pdf;jsessionid=76CAE23CBD47347C5E10C571375DCED0?sequence=5. – Загл. с экрана.
227. 14-я редакция Модельного списка основных лекарственных средств ВОЗ [Электронный ресурс]. – 2005. – Режим доступа: <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/ru/>. – Загл. с экрана.
228. 17-я редакция Модельного списка основных лекарственных средств ВОЗ [Электронный ресурс]. – 2009. – Режим доступа: <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>. – Загл. с экрана.
229. 18-я редакция Модельного списка основных лекарственных средств [Электронный ресурс]. – 2011. – Режим доступа: <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>. – Загл. с экрана.
230. 19-я редакция Модельного списка основных лекарственных средств ВОЗ [Электронный ресурс]. – 2015. – Режим доступа: <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>. – Загл. с экрана.
231. Об утверждении Перечня жизненно-важных лекарственных средств Кыргызской Республики [Электронный ресурс]: постановление Правительства Кырг. Респ от 19 июля 1996 г. № 332. – Режим доступа: <http://cbd.minjust.gov.kg/act/view/ky-kg/35857>. – Загл. с экрана.

232. Об утверждении Перечня жизненно-важных лекарственных средств Кыргызской Республики [Электронный ресурс]: постановление Правительства Кырг. Респ от 7 дек. 1998 г. № 801. – Режим доступа: <http://cbd.minjust.gov.kg/act/view/ru-ru/6077>. – Загл. с экрана.
233. Об утверждении Перечня жизненно-важных лекарственных средств Кыргызской Республики [Электронный ресурс]: постановление Правительства Кырг. Респ от 6 сент. 2001 г. № 540. – Режим доступа: <http://cbd.minjust.gov.kg/act/view/ru-ru/53912>. – Загл. с экрана.
234. Об утверждении Перечня жизненно-важных лекарственных средств Кыргызской Республики [Электронный ресурс]: постановление Правительства Кырг. Респ от 26. апр. 2004 г. № 312. – Режим доступа: <http://cbd.minjust.gov.kg/act/view/ky-kg/55333>. – Загл. с экрана.
235. Об утверждении Перечня жизненно-важных лекарственных средств Кыргызской Республики [Электронный ресурс]: постановление Правительства Кырг. Респ от 31 окт. 2006 г. № 759. – Режим доступа: <http://cbd.minjust.gov.kg/act/view/ru-ru/57972>. – Загл. с экрана.
236. Об утверждении Перечня жизненно-важных лекарственных средств Кыргызской Республики [Электронный ресурс]: постановление Правительства Кырг. Респ от №187 20.03.2009 г. № 187. – Режим доступа: <http://cbd.minjust.gov.kg/act/view/ru-ru/59787>. – Загл. с экрана.
237. Об утверждении Перечня жизненно-важных лекарственных средств Кыргызской Республики [Электронный ресурс]: постановление Правительства Кырг. Респ от 9 окт. 2012 г. № 693. – Режим доступа: <http://cbd.minjust.gov.kg/act/view/ru-ru/93116>. – Загл. с экрана.
238. Об утверждении Положения о Перечне жизненно-важных лекарственных средств на 2016 год [Текст]: приказ М-ва здравоохранения Кырг. Респ. от 14 нояб. 2016 г. № 827.
239. Преждевременная родовая деятельность [Электронный ресурс]: приказ М-ва здравоохранения Кырг. Респ. от 20 нояб. 2013 г. № 660 // Сборник клинических протоколов по акушерству и гинекологии. – Бишкек, 2013.

- Режим доступа: http://www.med.kg/images/MyFiles/KP/akusherstvo/10-15_zbornik_KP_po_antenatalnomu_uhodu.pdf. – Загл. с экрана.
240. ГРЛС РФ, баклофен [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%D0%B1%D0%B0%D0%BA%D0%BB%D0%BE%D1%84%D0%B5%D0%BD&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1®type=&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>. – Загл. с экрана.
241. Клиническое руководство «Детский церебральный паралич» [Электронный ресурс]: приказ М-ва здравоохранения Кырг. Респ. от 9 сент. 2016 г. № 691. – Режим доступа: <http://www.med.kg/ru/n-hr/kr-kr.html>. – Загл. с экрана.
242. Клиническое руководство «Ведение больных с острым нарушением мозгового кровообращения» [Электронный ресурс]: приказ М-ва здравоохранения Кырг. Респ. от 28 марта 2011 г. № 114. – Режим доступа: http://www.med.kg/images/MyFiles/KP/neotlojka/1_kr_insulty_na_dogospitalnom_etape.pdf. – Загл. с экрана.
243. NICE: Multiple sclerosis in adults: management [Электронный ресурс]: clinical guideline [CG186]. – October 2014. – Режим доступа: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG186/chapter/1-Recommendations#ms-symptom-management-and-rehabilitation-2>. – Загл. с экрана.
244. SIGN 130: Brain injury rehabilitation in adults [Электронный ресурс]: a national clinical guideline. – March 2013. – Режим доступа: <http://www.sign.ac.uk/assets/sign130.pdf>. – Загл. с экрана.
245. NICE: CG145 « Spasticity in under 19s: management» [Электронный ресурс]. – 2012. – Режим доступа: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg145/resources/spasticity-in-under-19s-management-pdf-35109572514757>. – Загл. с экрана.
246. Intrathecal baclofen treatment in dystonic cerebral palsy: a randomized clinical trial: the IDES trial [Электронный ресурс] / L.A. Vonouvre, J.G.

- Becher, J.C. Vles et al. // BMC Pediatr. – 2013. – Vol. 13, 175. – DOI: 10.1186/1471-2431-13-175. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=spasticity+AND+baclofen>. – Загл. с экрана.
247. Use of intrathecal baclofen in ambulant children and adolescents for spasticity and dystonia of cerebral origin: a systematic review [Text] / T. Pin, L. McCartney, J. Lewis, M-C. Waugh // Dev Med Child Neurol. – 2011. – Vol. 53. – P. 885-895.
248. Baclofen for stroke patients with persistent hiccups: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [Text] / C. Z nang, R. Z nang, S. Z nang et al. // Trial. – 2014. – Vol. 15, 295. – Doi: 10.1186/1745-6215-15-295.
249. Slof, J. Sativex in multiple sclerosis spasticity: a cost-effectiveness model [Text] / J. Slof, A. Gras // Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research. – 2012. – Vol. 12, No 4. – P. 525-538.
250. Baclofen search [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/pro/baclofen.html>. – Загл. с экрана.
251. Baclofen search in Medscape [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://reference.medscape.com/drug/lioresal-baclofen-343335#5>. – Загл. с экрана.
252. Guidance on Prescribing [Text] // British National Formulary. No. 62. Pharmaceutical Press, 2011. – 1052 p.
253. ГРЛС РФ, Толперазон [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=&TradeNmR=%D0%BC%D0%B8%D0%B4%D0%BE%D0%BA%D0%B0%D0%BB%D0%BC&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1®type=&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>. – Загл. с экрана.
254. MeSH Search Term [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68002493>;

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=muscle+hypertonia>;
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=hypermyotonia>. – Загл. с экрана.
255. Tolperisone. Search Pubmed [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=tolperisone>. – Загл. с экрана.
256. Tolperisone. Search Pubmed [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=muscle+hypertonia+AND+tolperisone>. – Загл. с экрана.
257. Tolperisone. Search Pubmed [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=hypermyotonia+AND+tolperisone>. – Загл. с экрана.
258. Tolperisone. Search Pubmed [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=central+nervous+system+disorders+AND+tolperisone>. – Загл. с экрана.
259. Comparative study of therapeutic response to baclofen vs tolperisone in spasticity [Text] / S. Agarwal, T. Patel, N. Shah, B.M. Patel // Biomed. Pharmacother. – 2017. – Vol. 87. – P. 628-635.
260. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians [Электронный ресурс]. – 2017. – Режим доступа: <http://annals.org/aim/fullarticle/2603228/noninvasive-treatments-acute-subacute-chronic-low-back-pain-clinical-practice>. – Загл. с экрана.
261. Tolperisone search in drugs.com [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/international/tolperisone-hydrochloride.html>. – Загл. с экрана.
262. Tolperisone search in Medscape [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://search.medscape.com/search/?q=tolperisone&plr=ref>. – Загл. с экрана.
263. Tolperisone search in WHO [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who.int/news-room/detail/search-results?indexCatalogue=genericsearchindex1&searchQuery=tolperisone&word sMode=AllWords>. – Загл. с экрана.

264. Citicoline for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Formal Meta-analysis of Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Trials [Text] / J.J. Secades, J. Alvarez-Sabín, J. Castillo et al. // J. Stroke Cerebrovasc Dis. – 2016. – Vol. 25, No 8. – P. 1984–1996.
265. Cost-effectiveness of citicoline versus conventional treatment in acute ischemic stroke [Text] / A Casado, J.J. Secades, R. Ibarz et al. // Expert Rev. of Pharmacoeconomics and Outcomes Research. – 2008. – Vol. 8, No 2. – P. 151–157.
266. Citicoline Stroke Study Group. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke [Text] / W.M. Clark, L.R. Wechsler, L.A. Sabounjian, U.E. Schwiderski // Neurology. – 2001. – Vol. 57, No 9. – P. 1595–602.
267. Neuroprotective Agents in Stroke Overview of Neuroprotective Agents [Электронный ресурс] / H.L. Lutsep; ed. S.A. Berman. – 2015. – Режим доступа: <https://emedicine.medscape.com/article/1161422-overview#showall>. – Загл. с экрана.
268. Citicoline search in drug.com [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/ingredient/citicoline.html>. – Загл. с экрана.
269. Fasudil Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Study Group. Efficacy and safety of fasudil in patients with subarachnoid hemorrhage: final results of a randomized trial of fasudil versus nimodipine [Text] / J. Zhao, D. Zhou, J. Guo et al. // Neurol. Med. Chir. (Tokyo). – 2011. – Vol. 51, No 10. – P. 679-683.
270. Meta-analysis of the effectiveness and safety of prophylactic use of nimodipine in patients with an aneurysmal subarachnoid haemorrhage [Text] / G. Liu, J. Luo, L. Zhang et al. // CNS. Neurol. Disord. Drug Targets. – 2011. – Vol. 10, No 7. – P. 834-844.
271. Nimodipine search [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/pro/nimodipine.html>. – Загл. с экрана.
272. Clinical guideline «Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage» [Электронный ресурс]. – Режим доступа:

- <https://emedicine.medscape.com/article/2500045-guidelines>;
- <https://search.medscape.com/search/?q=nimodipine&plr=ref>. – Загл. с экрана.
273. CG « Spinal injury management » [Электронный ресурс] / National Guideline Clearinghouse. – 2016 г. – Режим доступа: <https://guideline.gov/summaries/summary/50080>. – Загл. с экрана.
274. Pyritinol search term in MeSH [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68001927>. – Загл. с экрана.
275. Pyritinol search in drugs.com [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/international/pyritinol.html>. – Загл. с экрана.
276. Pyritinol search in Pubmed [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=pyritinole+AND+mental+disorders>;
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=pyritinole+AND+%D1%81erebrovascular+disease>. – Загл. с экрана.
277. Pyritinol search in TRIR [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.tripdatabase.com/search?criteria=pyrininole+AND+mental+disorders&lang=en>;
<https://www.tripdatabase.com/search?criteria=pyrininole+AND+cerebrovascular+disease&lang=en>. – Загл. с экрана.
278. Pyritinol search in Medscape [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://emedicine.medscape.com/article/1080772-overview>. – Загл. с экрана.
279. Actovegin search in Mesh [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/67015646>. – Загл. с экрана.
280. Actovegin search in Pubmed [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=actovegin+AND+metabolic+brain+disease>. – Загл. с экрана.
281. Actovegin search in TRIP [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.tripdatabase.com/search?criteria=actovegin%20AND%20metabolic%20brain%20disorders>;

- <https://www.tripdatabase.com/search?criteria=actovegin+stroke&lang=en>. – Загл. с экрана.
282. ARTEMIDA Trial (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-Blind Actovegin): A Randomized Controlled Trial to Assess the Efficacy of Actovegin in Poststroke Cognitive Impairment [Text] / A. Guekht, I. Skoog, S. Edmundson et al. // Stroke. – 2017. – Vol. 48, No 5. – P. 1262-1270.
283. Actovegin search in drugs.com [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/international/actovegin.html>. – Загл. с экрана.
284. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association [Электронный ресурс] / American Stroke Association. – 2014. – Режим доступа: <https://www.medpagetoday.com/upload/2014/5/1/Stroke-2014-Kernan-STR.0000000000000024.pdf>; <https://www.aan.com/Guidelines/home/GetGuidelineContent/581>. – Загл. с экрана.
285. Dzerve, V. MILSS I Study Group. A dose-dependent improvement in exercise tolerance in patients with stable angina treated with mildronate: a clinical trial "MILSS I" [Text] / V. Dzerve // Medicina (Kaunas). – 2011. – Vol. 47, No 10. – P. 544-51.
286. Mildronate search in drugs.com [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/international/mildronate.html>. – Загл. с экрана.
287. Mildronate search in Medscape [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://search.medscape.com/search/?q=Mildronat&plr=ref&page=1>. – Загл. с экрана.
288. Aprotinine search in Pubmed [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20864904>. – Загл. с экрана.

289. Aprotinine search in Medscape [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://reference.medscape.com/drug/trasylol-aprotinin-342154>. – Загл. с экрана.
290. Aprotinine search in drugs.com [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/international/aprotinine.html>. – Загл. с экрана.
291. Gagne, J. J. Aprotinin and the risk of death and renal dysfunction in patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of epidemiologic studies [Text] / J.J. Gagne, D.E. Griesdale, S. Schneeweiss // *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. – 2009. – Vol. 18, No 4. – P. 259-268.
292. Aprotinin may increase mortality in low and intermediate risk but not in high risk cardiac surgical patients compared to tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid – a meta-analysis of randomised and observational trials of over 30,000 patients [Электронный ресурс] / P. Meuhohm, E. Herrmann, J. Nierhoff, K. Zacharowski // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, No 3. – e58009. – Режим доступа: <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?ID=12013025494>. – Загл. с экрана.
293. Ursodeoxycholic acid search term in Mesh [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://preview.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68008107>. – Загл. с экрана.
294. Ursodeoxycholic acid search in PubMed [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. – Загл. с экрана.
295. Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a multi-centered randomized controlled trial [Text] / L. Zhang, X.H. Liu, H.B. Qi et al. // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. – 2015. – Vol. 19, No 19. – P. 3770–3776.
296. Wijaya, I. The Role of Ursodeoxycholic Acid in Acute Viral Hepatitis: an Evidence-based Case Report [Text] / I. Wijaya // *Acta Med. Indones*. – 2015. – Vol. 47, No 4. – P. 352–357.

297. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review [Text] / Z. Xiang, Y.P. Chen, K.F. Ma et al. // *BMC Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 13,140. – doi: 10.1186/1471-230X-13-140.
298. Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. A meta-analysis (a prisma-compliant study) [Text] / Xiang Kong, MD, PhD, Yan Kong, MD et al. // *Medicine (Baltimore).* – 2016. – Vol. 95, No 40. – e4949. – Doi:10.1097/MD.0000000000004949.
299. Ursodeoxycholic acid search in drugs.com [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/uk/ursodeoxycholic-acid-300mg-film-coated-tablets-leaflet.html>. – Загл. с экрана.
300. Ursodeoxycholic acid search in Medscape [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://reference.medscape.com/drug/actigall-urso-forthe-ursodiol-342072>. – Загл. с экрана.
301. Ursodeoxycholic acid search in TRIP [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.tripdatabase.com/search?criteria=ursodeoxycholic+acid+AND+hepatitis&lang=en>. – Загл. с экрана.
302. Cheng, K. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease [Text] / K. Cheng, D. Ashby, R.L. Smyth // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – Vol. 9. – CD000222. – doi: 10.1002/14651858.CD000222.pub4.
303. Ursodeoxycholic acid search in TRIP [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.tripdatabase.com/search?criteria=ursodeoxycholic+acid+AND+intrahepatic+cholestasis+&lang=en>. – Загл. с экрана.
304. Aminophylline search in drugs.com and Medscape [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/pro/aminophylline-injection.html>, <https://reference.medscape.com/drug/theo-24-theochron-theophylline-343447>. – Загл. с экрана.

305. Alendronate search term in MeSH [Электронный ресурс]. – Режим доступа:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=osteoporoses%2C+post+menopausal>. – Загл. с экрана.
306. Comparing tolerability and efficacy of generic versus brand alendronate: a randomized clinical study in postmenopausal women with a recent fracture [Text] / J.P. van den Bergh, M.E. Bouts, E. van der Veer et al. // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, No 10. – e78153. – doi: 10.1371/journal.pone.0078153.
307. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis [Text] / K.G. Saag, J. Petersen, M.L. Brandi et al. // N. Engl. J. Med. – 2017. – Vol. 377, No 15. – P. 1417–1427. – doi: 10.1056/NEJMoa1708322.
308. Ferrari, S. Treatment of osteoporosis with Denosumab [Text] / S. Ferrari // Ther Umsch. – 2012. – Vol. 69, No 3. – P. 182–186.
309. Eighteen Months of Treatment With Subcutaneous Abaloparatide Followed by 6 Months of Treatment With Alendronate in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Results of the ACTIVEExtend Trial [Text] / F. Cosman, P.D. Miller, G.C. Williams et al. // Mayo Clin. Proc. – 2017. – Vol. 92, No 2. – P. 200–210.
310. Alendronate search in drugs.com [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/pro/alendronate.html>. – Загл. с экрана.
311. Alendronate search in Medscape [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://reference.medscape.com/drug/fosamax-binosto-alendronate-342810>. – Загл. с экрана.
312. Alendronate search in TRIP [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://www.tripdatabase.com/search?criteria=\(title%3Aosteoporosis\)\(title%3aalendronate\)\(placebo\)\(reduce+risk+fracture\)](https://www.tripdatabase.com/search?criteria=(title%3Aosteoporosis)(title%3aalendronate)(placebo)(reduce+risk+fracture)). – Загл. с экрана.
313. Renal association clinical practice guideline in post-operative care in the kidney transplant recipient [Электронный ресурс] / R.J. Baker, P.B. Mark,

- R.K. Patel et al. // BMC Nephrol. – 2017. – Vol. 18. – 174. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5455080/>. – Загл. с экрана.
314. NICE Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management [Электронный ресурс]: clinical guideline [CG101]. – 2010. – Режим доступа: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG101/chapter/1-Guidance#managing-stable-copd>. – Загл. с экрана.
315. British national formulary. 68: September 2014 - March 2015 [Text]. – London: BMJ Group: Pharmaceutical Press, 2014. – 1148 p.
316. Ketotifen search in drugs.com [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.drugs.com/search.php?searchterm=ketotifen&page_number=2. – Загл. с экрана.
317. Ketotifen search in Medscape [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://reference.medscape.com/drug/ketotifen-systemic-zaditen-343461#0>. – Загл. с экрана.
318. British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Network [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.brit-thoracic.org.uk. – Загл. с экрана.
319. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2017 и 2018 гг. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20Nov_WMS.pdf. – Загл. с экрана.
320. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management (NG80) [Электронный ресурс] / NICE. – 2017. – Режим доступа: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80>. – Загл. с экрана.
321. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management [Электронный ресурс]: clinical guideline [CG101] / NICE. – 2010. – Режим доступа: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG101/chapter/1-Guidance#managing-stable-copd>. – Загл. с экрана.
322. SIGN 153: British guideline on the management of asthma [Электронный ресурс]: a national clinical guideline. – 2016. – Режим доступа:

<http://www.sign.ac.uk/sign-153-british-guideline-on-the-management-of-asthma.html>. – Загл. с экрана.

323. The selection and use of essential medicines [Text]: report of the WHO Expert Committee, 2005 (including the 14th Model List of Essential Medicines. – Geneva, 2006. – 128 p. – (WHO technical report series; 933).
324. Parameswaran, K. Addition of intravenous aminophylline to beta₂-agonists in adults with acute asthma [Электронный ресурс] / К. Parameswaran, J. Belda, В.Н. Rowe // Cochrane Database Syst. Rev. – 2000. – Vol. 4. – CD002742. – Режим доступа: <http://www.cochrane.org/cochrane/revabstr/AB002742.htm>. – Загл. с экрана.
325. Barr, R.G. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [Электронный ресурс] / R.G. Barr, В.Н. Rowe, С.А. Camargo // Cochrane Database Syst. Rev. – 2003. – Vol. 2. – CD002168. – Режим доступа: <http://www.cochrane.org/cochrane/revabstr/AB002168.htm>. – Загл. с экрана.
326. Guidelines on second-and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus [Электронный ресурс] / WHO. – 2018. – 68 p. – Режим доступа: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272433/9789241550284-eng.pdf?ua=1>. – Загл. с экрана.
327. Об утверждении Инструмента AGREE для оценки методологического содержания клинических руководств [Текст]: приказ М-ва здравоохранения Кырг. Респ. от 7 февр. 2007 г. № 44.
328. SIGN-50: a guideline developer's handbook [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.sign.ac.uk/sign-50.html>. – Загл. с экрана.
329. Малыхин, Ф.Т., Батурич В.А. Оценка назначения потенциально нерекомендуемых ЛС пульмонологическим пациентам пожилого и старческого возраста [Текст] / Ф.Т. Малыхин, В.А. Батурич // Медицина. – 2017. – № 1. – С. 19-24.

330. Зурдинова, А.А. Анализ и оценка рациональности применения лекарственных средств у пожилых пациентов по структуре и профилю назначений в Кыргызской Республике [Текст] / А.А. Зурдинова, Е.А. Вальдман // Эксперим. и клин. фармакология. – 2018. – Т. 81, № 5s. – С. 94.
331. Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1 diabetes: systematic review and network meta-analysis [Text] / С. Tricco, Н.М. Ashoor, J. Antony et al. // BMJ. – 2014. – Vol. 349. – g5459.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ОЦЕНОЧНЫЙ ЛИСТ СТАТЕЙ ПО ТЕРАПИИ (РКИ)

	ВОПРОС	КОММЕНТАРИИ
I	Достоверны ли результаты исследования?	
A	Был ли прогноз в основной и контрольной группах одинаковым перед началом исследования?	
1	Проводилась ли рандомизация?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Не знаю <input type="checkbox"/>
2	Использовалось ли сокрытие порядка рандомизации?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Не знаю <input type="checkbox"/>
3	Учитывалось ли при анализе данных первоначальное распределение пациентов по группам?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Не знаю <input type="checkbox"/>
4	Были ли группы сходны по всем известным факторам, влияющим на прогноз?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Не знаю <input type="checkbox"/>
B	Оставался ли прогноз в основной и контрольной группах одинаковым на протяжении исследования?	
1	Знали ли пациенты о том, к какой группе они были отнесены в процессе рандомизации?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Не знаю <input type="checkbox"/>
2	Знали ли врачи о том, к какой группе тот или иной больной был отнесен в процессе рандомизации?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Не знаю <input type="checkbox"/>
3	Знали ли исследователи, оценивающие клинические исходы, о том, к какой группе тот или иной пациент был отнесен в процессе рандомизации?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Не знаю <input type="checkbox"/>
4	Все ли пациенты наблюдались до конца исследования?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Не знаю <input type="checkbox"/>
II	Каковы результаты исследования?	
1	Каков размер эффекта изучаемого вмешательства? (RR, RRR, ARR, NNT)	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Не знаю <input type="checkbox"/>
2	Насколько точным был расчет размера эффекта?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Не знаю <input type="checkbox"/>
3	Как оценить результаты исследования, если в отчете не приведены значения доверительного интервала? Были ли рассчитаны ДИ и величина <i>p</i> ?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Не знаю <input type="checkbox"/>

	ВОПРОС	КОММЕНТАРИИ
III	<i>Можно ли применить результаты исследования для лечения моего пациента?</i>	
1	Совпадают ли характеристики участников исследования и моего пациента?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Не знаю <input type="checkbox"/>
2	Оценивались ли все клинически значимые для моего пациента исходы?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Не знаю <input type="checkbox"/>
3	Перевешивают ли предполагаемые преимущества лечения все возможные побочные эффекты и затраты, связанные с его проведением?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Не знаю <input type="checkbox"/>

АНКЕТА-ОПРОСНИК
по Перечням жизненно-важных лекарственных средств Кыргызской Республики
для специалистов организаций здравоохранения

Уважаемый Респондент!

Это анкетирование анонимное, а информация, полученная в ходе исследования, будет использоваться строго в научных целях. Все ваши ответы являются конфиденциальными и будут использоваться только в научных целях. Мы гарантируем, что любая предоставленная Вами информация не будет связана с вашим именем, должностью, учреждением, местом проживания и т.п.

Заранее благодарим Вас за участие!

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ				
Номер анкеты				
Тип респондента	<input type="checkbox"/> руководитель ОЗ <input type="checkbox"/> врач <input type="checkbox"/> медсестра			
Информация об исследуемой территории	Область	Район	Организация	Единица организации
Дата	/ / (ГГГГ / ММ / ДД)			
Информированное согласие	<input type="checkbox"/> Письменное		<input type="checkbox"/> Устное	
Подпись респондента: _____				

ЛИЧНЫЕ СВЕДЕНИЯ	
Пол	<input type="checkbox"/> Женщина <input type="checkbox"/> Мужчина
Год рождения	(ГГГГ)
Стаж работы	<input type="checkbox"/> 1-5 лет <input type="checkbox"/> 5-10 лет <input type="checkbox"/> 11-20 лет <input type="checkbox"/> 21-30 лет <input type="checkbox"/> 31-40 лет <input type="checkbox"/> 41 лет и более
Знаете ли Вы предназначение ПЖВЛС для вашей практической работы?	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> другое _____

<p>По Вашему мнению по каким критериям необходимо включать ЛС в ПЖВЛС? (подчеркните)</p>	<input type="checkbox"/> эффективность <input type="checkbox"/> безопасность <input type="checkbox"/> стоимость (низкая) <input type="checkbox"/> стоимость (не имеет значения) <input type="checkbox"/> наличие ЛС в Кр и Кп <input type="checkbox"/> с учетом опыта врача <input type="checkbox"/> в зависимости от структуры заболеваемости <input type="checkbox"/> по рекомендациям авторитетных лиц <input type="checkbox"/> все вышеперечисленное <input type="checkbox"/> не знаю <input type="checkbox"/> другое _____
<p>Обучались ли Вы методологии составления ПЖВЛС?</p>	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> другое _____
<p>По Вашему мнению, все ли ЛС, включенные в ПЖВЛС имеются в аптеках?</p>	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> другое _____
<p>По Вашему мнению, все ли ЛС по цене доступны для пациентов?</p>	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> другое _____
<p>Хотели бы Вы участвовать в пересмотрах ПЖВЛС в качестве эксперта?</p>	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> другое _____
<p>По Вашему мнению, кто должен участвовать в отборе ЛС в ПЖВЛС? (Отметить все нужные пункты)</p>	<input type="checkbox"/> руководитель ОЗ <input type="checkbox"/> клинический фармаколог <input type="checkbox"/> экономист <input type="checkbox"/> специалист ФОМС <input type="checkbox"/> узкие специалисты <input type="checkbox"/> авторитетные специалисты <input type="checkbox"/> специалисты комитета качества ОЗ <input type="checkbox"/> другие _____
<p>По Вашему мнению нужны ли специальные знания и навыки для отбора ЛС в ПЖВЛС ? (Отметить все нужные пункты.)</p>	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> другое _____

Матрица опросника AGREE

№ пункта	Название пункта	Описание	«4»	«3»	«2»	«1»	Комментарии
Раздел 1 – Область применения и цели							
1	Общая цель КР подробно описана	<ul style="list-style-type: none"> • Описаны ожидаемые положительные эффекты от применения КР • Влияние КР на здоровье общества в целом и на отдельные популяции 					
2	Клинические вопросы, рассматриваемые в КР подробно описаны	<ul style="list-style-type: none"> • Детально описаны клинические вопросы по вопросам диагностики, лечения, профилактики 					
3	Категория пациентов, к которым планируется применять данные КР, подробно описана	<p>Подробное описание популяции (возраст, пол, клиническая картина, сопутствующие заболевания)</p>					
Раздел 2 – Участие заинтересованных сторон							
4	В группу разработчиков КР входили представители всех соответствующих медицинских специальностей	Информация о составе рабочей группы					
5	Мнения и предпочтения пациентов были учтены	<p>В группу разработчиков включены пациенты; Информация получена путем опроса пациентов; Изучение литературы о переживаниях пациентов; Представлены доказательства того, что такая работа проводилась</p>					
6	Пользователи КР четко определены	Указаны пользователи, имеют					

		ли данное КР к ним отношение					
7	Пользователи провели предварительную апробацию КР	До опубликования КР должны пройти предварительную апробацию у предполагаемых пользователей с указанием места и дат проведения. Процесс должен быть задокументирован					
Раздел 3 – Тщательность разработки							
8	Для поиска доказательств использовались систематические подходы	<ul style="list-style-type: none"> • Четко описана стратегия поиска информации; • Указаны ключевые слова, источники информации, временное окно поиска литературы 					
9	Критерии доказательств четко описаны	Указаны критерии включения и исключения доказательств, выявленных при поиске. Указаны причины, по которым доказательства включались и исключались					
10	Методы, использованные для составления КР, четко описаны	Описаны методы, использованные при составлении рекомендаций и принятии окончательных решений (метод голосования, Делфи). Как устраняли разногласия					
11	Эффективность и безопасность предлагаемых подходов учитывались при составлении рекомендаций	Учтены эффективность и безопасность предлагаемых методов или сравнивались различные способы лечения					

		по выживаемости, качеству жизни, побочным эффектам, симптомам заболевания					
12	Имеется связь между рекомендациями и подкрепляющими доказательствами	Каждая рекомендация подкреплена доказательствами (списком литературы, на которых она основана)					
13	До опубликования КР проводилось внешнее рецензирование	Рецензенты не входят в группу разработчиков. Представители пациентов могут быть привлечены к рецензированию					
14	Описан процесс обновления КР	Описана процедура обновления					
Раздел 4 – Ясность изложения и форма представления							
15	Рекомендации конкретны и недвусмысленны	Рекомендации должны содержать конкретное и точное описание того, какая лечебная тактика, в какой ситуации и в какой группе пациентов должна применяться					
16	Четко описаны различные варианты оказания помощи при данном заболевании	В КР рассматриваются различные варианты скрининга, профилактики, диагностики, лечения.					
17	Основные рекомендации легко выявляются	Легко найти рекомендации, подходящие для определенного случая. Они помещены в рамку, выделены жирным шрифтом, подчеркнуты, представлены в виде схем и алгоритмов					

18	КР сопровождаются материалами для практического использования	КР подкреплены обучающими материалами, брошюрами для пациентов и др. (ремайндеры)					
Раздел 5 – Возможность внедрения							
19	Обсуждены организационные проблемы, способные помешать внедрению КР	Описаны изменения организации МП для оказания помощи согласно данному КР					
20	Рассмотрены возможные финансовые последствия внедрения КР	Указаны потребности в дополнительных ресурсах (оборудование, специализированный персонал, дорогостоящие ЛС и др.)					
21	В КР представлены основные критерии оценки для целей мониторинга и аудита	Четко определены критерии оценки, вытекающие из КР (индикаторы)					
Раздел 6 – Независимость разработчиков							
22	Разработчики КР независимы от источника финансирования	Некоторые КР разрабатываются за счет финансирования из внешних источников (НПО, донорские организации и др.). Финансирование может покрывать все расходы, связанные с разработкой или их часть. В КР присутствует в явном виде утверждение о том, что мнения или интересы источника финансирования не повлияли на окончательную версию КР. Указано, что КР разработано					

		без внешнего финансирования					
23	Наличие или отсутствие конфликта интересов членов группы по КР задокументировано	Конфликт интересов может возникать, например, если к члену МДРГ, чьи научные исследования, совпадающие с тематикой КР, также финансируются фармкомпанией. Присутствует утверждение о том, что члены группы заявили о том, имелся ли у них какой-либо конфликт интересов.					
ИТОГОВАЯ ОЦЕНКА							
	Рекомендуете ли Вы это КР для практического применения						<ul style="list-style-type: none"> • Настоятельно рекомендую • Рекомендую с и оговорками изменениями • Не рекомендую • Не уверен

Матрица опросника AGREE II

№ пункта	Название пункта	Критерии оценки	«7»	«6»	«5»	«4»	«3»	«2»	«1»	Комментарии
Раздел 1 – Область применения и цели										
1	Общая цель КР подробно описана	<ul style="list-style-type: none"> • Предназначение для здоровья (т.е. профилактика, скрининг, диагностика, лечение и др.) • Ожидаемая польза или исход • На кого нацелено КР (популяция пациентов, общество) 								
2	Вопросы здоровья/здравоохранения, рассматриваемые в КР подробно описаны	<ul style="list-style-type: none"> • Целевая группа населения • Вмешательства и воздействия • Сравнение (если допустимо) • Исходы • Медицинские организации 								
3	Популяция (пациенты, общество и т.д.), к которым планируется применять данные КР, подробно описана	<ul style="list-style-type: none"> • Целевая популяция, пол, возраст • Клиническое состояние (если применимо) • Тяжесть/стадия заболевания (если применимо) • Сопутствующие популяции (если применимо) 								
Раздел 2 – Участие заинтересованных сторон										
4	Группа разработчиков КР включает специалистов из всех соответствующих профессиональных групп	<ul style="list-style-type: none"> • ФИО • Специализации/дисциплина • Организация • Местонахождение • Описание роли участника 								
5	Были изучены взгляды и предпочтения целевой популяции (пациентов,	<ul style="list-style-type: none"> • Описание стратегии сбора информации о взглядах и 								

	общественности и т.д.)	<p>предпочтениях пациентов/населения</p> <ul style="list-style-type: none"> • Методы с помощью которых мнения и предпочтения были собраны (доказательства из литературы, опросы, фокус группы) • Исходы/информация, собранные по пациентам из публичных источников • Описание того, как собранная информация была использована в процессе разработки руководства и/или составления рекомендаций 								
6	Четко определена целевая аудитория КР	<ul style="list-style-type: none"> • Четкое описание целевой аудитории (пациенты, специалисты, руководители, администраторы) • Описание того, как КР может быть использовано целевой аудиторией (пользователями, например, для информирования клинических решений, для информирования политики здравоохранения или для информирования стандартов помощи). 								
Раздел 3 – Тщательность разработки										
7	Использованы систематические методы поиска доказательств	<ul style="list-style-type: none"> • Указаны электронные базы данных, в которых был проведен поиск • Временные периоды проведения поиска • Использованы термины поиска • Включены полная стратегия поиска (в приложении) 								
8	Критерии отбора доказательств четко описаны	<ul style="list-style-type: none"> • Описаны критерии включения (характеристика целевой популяции, дизайн исследования, сравнение, 								

		исходы, язык, особенности; • Описаны критерии исключения								
9	Сила и ограничения совокупности доказательств четко описаны	<ul style="list-style-type: none"> • Описание того, как доказательства были оценены на предмет смещения, и как это было интерпретировано участниками группы разработчиков руководства; • Аспекты, на основе которых следует представлять описания: дизайн исследования включен в описание доказательств, методологические ограничения исследования (выборка, ослепление, скрытие определения в группу исследования, аналитические методы), рассмотрены адекватность, соответствие/обоснованность первичных и вторичных исходов, согласованность результатов в разных исследованиях, направление результатов в разных исследованиях, величина пользы относительно величины наносимого вреда, применимость на практике 								
10	Четко описаны методы составления и формулирования рекомендаций	<ul style="list-style-type: none"> • Описание процесса разработки рекомендаций (процедура голосования, техника Делфи и др.); • Результаты процесса разработки рекомендаций (как достигали консенсус, итоги голосования); • Описание того, как этот процесс повлиял на рекомендации (например, результаты метода Делфи влияют на финальные рекомендации, 								

		согласование с рекомендациями и окончательное голосование)									
11	Польза для здоровья, побочные эффекты и риски предлагаемых подходов были рассмотрены при составлении и формулировании рекомендаций	<ul style="list-style-type: none"> •Подтверждающие данные и отчет о пользе; •Подтверждающие данные и отчет о вреде/побочных эффектах/рисках; •Отчетность о балансе между пользой и вредом/побочными эффектами/рисками; •Рекомендации отражают соображения, касающиеся пользы, так и вреда/побочных эффектах/риска 									
12	Имеется недвусмысленная связь между рекомендациями и подкрепляющими их доказательствами	<ul style="list-style-type: none"> •КР описывает, как группа разработчиков связала и использовала доказательства для информирования рекомендаций; •Каждая рекомендация связана с описанием основных доказательств/параграфом и/или списком литературы; •Рекомендации связаны с резюме доказательств, с таблицами доказательств в разделе результатов руководства. 									
13	КР было рецензировано внешними экспертами до публикации	<ul style="list-style-type: none"> •Цель и задачи внешней экспертизы (например, улучшить качество, получить обратную связь по проекту рекомендаций, оценки применимости и осуществимости, распространение доказательств); •Методы, использованные для проведения внешней экспертизы 									

		<p>(например, рейтинговые шкалы, открытые вопросы);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Описание внешних рецензентов; • Результаты/информация, собранные в ходе внешнего рецензирования (например, резюме основных результатов); • Описание того, как собранная информация использовалась для информирования процесса разработки КР и/или формирования рекомендаций 								
14	Предусмотрена процедура обновления	<ul style="list-style-type: none"> • Порядок обновления КР; • Четкий временной интервал или четкие критерии для принятия решений о том, когда должно произойти обновление; • Приведена методология обновления 								
Раздел 4 – Ясность изложения и форма представления										
15	Рекомендации конкретны и недвусмысленны	<ul style="list-style-type: none"> • Заявления о рекомендуемых действиях; • Определение назначения или рекомендуемых действий (например, для улучшения качества жизни, снижения побочных эффектов); • Идентификация соответствующей популяции (например, пациенты, население); • Предупреждение или квалификационные заявления, если это применимо (например, пациенты или состояния, к которым рекомендации не будут применяться) 								

16	Четко представлены различные варианты ведения соответствующего состояния или проблемы здоровья	<ul style="list-style-type: none"> • Описание вариантов; • Описание популяции или клинической ситуации, наиболее соответствующей каждому варианту 								
17	Легко выделить/определить ключевые рекомендации	<ul style="list-style-type: none"> • Описание рекомендаций в сводной рамке, напечатаны жирным шрифтом, подчеркнуты или представлены в виде блок-схем или алгоритмов; • Конкретные рекомендации сгруппированы вместе в едином разделе 								
Раздел 5 – Применимость										
18	В КР описаны способствующие факторы и барьеры его применения	<ul style="list-style-type: none"> • Определение барьеров, которые были рассмотрены; • Методы, с помощью которых была получена информация о барьерах на пути внедрения рекомендаций (например, отзывы или обратная связь от основных заинтересованных сторон, пилотное тестирование КР до широкого внедрения); • Информация/описание барьеров, возникших в процессе исследования (например, практикующие специалисты имеют навыки предоставления рекомендуемой помощи, но отсутствует соответствующее оборудование); • Описание того, как информация повлияла на процесс разработки КР и/или формулирование 								

		рекомендаций								
19	КР предоставляет советы и/или инструменты о том, как рекомендации могут быть реализованы на практике	<ul style="list-style-type: none"> • Раздел внедрения есть в КР; • Инструменты и ресурсы для облегчения внедрения/применения (резюме КР, чек-листы, алгоритмы, ссылки на инструкции по применению, решения, связанные с анализом барьеров, инструменты для повышения эффекта от способствующих факторов внедрения КР, результаты пилотного тестирования и извлеченные уроки; • Инструкции по доступу пользователей к инструментам и ресурсам. 								
20	Рассмотрены возможные ресурсные/финансовые последствия применения КР	<ul style="list-style-type: none"> • Определение видов информации о стоимости/затратах, которые были рассмотрены (например, экономические оценки, стоимость приобретения ЛС); • Методы с помощью которых запрашивается информация о стоимости/затратах (например, использование оценки технологий здравоохранения для конкретных ЛС и т.д.); • Информация/описание информации о стоимости/затратах, полученной в результате исследования (удельные затраты на приобретение ЛС на курс лечения); • Описание того, как собранная информация использовалась для 								

		информирования процесса разработки КР и/или составления, формирования рекомендаций								
21	В КР представлены критерии для мониторинга и/или аудита	<ul style="list-style-type: none"> • Определение критериев для оценки внедрения КР или приверженности к рекомендациям • Критерии для оценки воздействия/эффектов внедрения КР; • Советы по частоте и интервалам измерения; • Описание или рабочее определение того, как должны быть измерены критерии 								
Раздел 6 – Редакционная независимость										
22	Взгляды финансирующей организации не повлияли на содержание КР	<ul style="list-style-type: none"> • Наименование финансирующей организации или источника финансирования (или полное и детальное заявление об отсутствии финансирования); • Заявления о том, что финансирующая организация не повлияла на содержание КР 								
23	Конкурирующие интересы членов группы по разработке КР были задокументированы и учтены	<ul style="list-style-type: none"> • Рассмотрено описание типов конкурирующих интересов; • Методы, с помощью которых потенциальные конкурирующие интересы были выявлены (описаны); • Описание конкурирующих интересов; • Описание того, как конкурирующие интересы повлияли на процесс разработки КР и формулирование рекомендаций 								

ОБЩАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОГО РУКОВОДСТВА										
1	Оцените общее качество КР									
2	Я бы рекомендовал это КР для использования	<ul style="list-style-type: none"> • Да • Да, с поправками • Нет (подчеркнуть)								

**АНКЕТА-ОПРОСНИК
по внедрению клинических руководств (Кр) и протоколов (Кп)
для специалистов организаций здравоохранения**

Уважаемый Респондент!

Это анкетирование анонимное, а информация, полученная в ходе исследования, будет использоваться строго в научных целях. Все ваши ответы являются конфиденциальными и будут использоваться только в научных целях. Мы гарантируем, что любая предоставленная Вами информация не будет связана с вашим именем, должностью, учреждением, местом проживания и т.п.

Заранее благодарим Вас за участие!

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ			
Номер анкеты			
Место работы			
Тип респондента	<input type="checkbox"/> руководитель ОЗ <input type="checkbox"/> зав.отделением/ГСВ <input type="checkbox"/> врач <input type="checkbox"/> медсестра <input type="checkbox"/> другое _____		
Пол	<input type="checkbox"/> Женщина <input type="checkbox"/> Мужчина		
Год рождения	_____ (ГГГГ)		
Стаж работы	<input type="checkbox"/> 1-5 лет <input type="checkbox"/> 5-10 лет <input type="checkbox"/> 11-20 лет <input type="checkbox"/> 21-30 лет <input type="checkbox"/> 31-40 лет <input type="checkbox"/> 41 лет и более		
Информация об исследуемой территории	Область	Район	Организация
			Единица организации
Дата	_____ / _____ / _____ (ГГГГ / ММ / ДД)		
Информированное согласие	<input type="checkbox"/> Письменное		<input type="checkbox"/> Устное
Подпись респондента: _____			

ВОПРОСЫ АНКЕТЫ	
Проходили ли Вы обучение по разработке клинических руководств и протоколов?	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> другое _____

Проходили ли Вы обучение по применению клинических руководств и протоколов на практике?	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> другое _____ _____
Проводите ли Вы работу по проверке следования рекомендациям из клинических руководств и протоколов?	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> другое _____ _____
Участвовали ли Вы или ваша организация в апробации клинических руководств и протоколов?	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> другое _____ _____
Помогают ли клинические руководства и протоколы принимать решения в вашей практике?	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> другое _____ _____
Улучшились ли показатели Вашей работы с применением клинических руководств и протоколов?	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> другое _____ _____
По Вашему мнению, как улучшить медицинскую практику по применению клинических руководств и протоколов? (перечислите)	<input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____
Все ли клинические руководства и протоколы имеются на рабочем месте?	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> другое _____ _____
Если клинические руководства недоступны, то укажите пожалуйста причины по которым их у Вас нет (перечислите)	<input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____
Удобны ли для применения клинические руководства и протоколы?	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> другое _____ _____
Какие формы клинических руководств и протоколов у Вас имеются на рабочем месте?	<input type="checkbox"/> бумажный переплет <input type="checkbox"/> электронные носители <input type="checkbox"/> другое _____ _____
По Вашему мнению какой формат клинического руководства удобен в применении? (перечислите)	<input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____
Какие способы лечения Вы предпочитаете в лечении?	<input type="checkbox"/> использовать индивидуальные схемы лечения <input type="checkbox"/> лечение на основе руководств и протоколов Комментарии _____ _____
Все ли рекомендации, представленные в клинических руководствах и протоколах, Вы выполняете?	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> другое _____ _____

<p>Если рекомендации в клинических руководствах и протоколах невыполнимы, то укажите причину их невыполнения?</p>	<input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____
<p>По Вашему мнению, необходимо ли внедрять клинические руководства и протоколы в практику? (укажите и перечислите)</p>	<input type="checkbox"/> необходимо обязательно внедрять <input type="checkbox"/> не всегда нужно <input type="checkbox"/> не нужно

АНКЕТА-ОПРОСНИК
по внедрению клинических руководств и протоколов
для пациентов

Уважаемый Респондент!

Это анкетирование анонимное, а информация, полученная в ходе исследования, будет использоваться строго в научных целях. Все ваши ответы являются конфиденциальными и будут использоваться только в научных целях. Мы гарантируем, что любая предоставленная Вами информация не будет связана с вашим именем, должностью, учреждением, местом проживания и т.п.

Заранее благодарим Вас за участие!

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ	
Номер анкеты	
Место проведения анкетирования	
Тип респондента	<input type="checkbox"/> служащий <input type="checkbox"/> рабочий <input type="checkbox"/> безработный <input type="checkbox"/> студент <input type="checkbox"/> другое _____
Пол	<input type="checkbox"/> Женщина <input type="checkbox"/> Мужчина
Год рождения	_____ (ГГГГ)
Дата	_____/_____/_____ (ГГГГ / ММ / ДД)
Информированное согласие	<input type="checkbox"/> Письменное <input type="checkbox"/> Устное
Подпись респондента: _____	

ВОПРОСЫ АНКЕТЫ	
Укажите пожалуйста причину обращения за медицинской помощью?	<input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____
Удовлетворены ли Вы оказываемыми услугами в организации здравоохранения при обращении?	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> другое _____
Удовлетворены ли Вы компетентностью вашего врача при обращении?	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> другое _____

Знаете ли Вы, что в организациях здравоохранения при работе используют клинические руководства и протоколы?	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> другое _____
Все ли методы лабораторной диагностики имеются в организации здравоохранения при обращении?	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> другое _____
Все ли лекарства доступны в организациях здравоохранения?	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> другое _____
Получаете ли Вы лекарства по льготным рецептам?	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> другое _____
Как вы оцениваете качество оказываемой помощи в организации здравоохранения при обращении за медицинской помощью?	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> другое _____ _____
Согласно ли Вы, что тактика лечения улучшилось при применении клинических руководств и протоколов?	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> другое _____
Улучшилось ли качество оказания медицинской помощи после внедрения практики применения клинических руководств и протоколов?	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> другое _____
Благодарили ли Вы когда-нибудь своего врача за оказанные медицинские услуги?	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> другое _____

АНКЕТА-ОПРОСНИК
по информированности специалистов о лекарственных средствах
для пациентов

Уважаемый Респондент!

Это анкетирование анонимное, а информация, полученная в ходе исследования, будет использоваться строго в научных целях. Все ваши ответы являются конфиденциальными и будут использоваться только в научных целях. Мы гарантируем, что любая предоставленная Вами информация не будет связана с вашим именем, должностью, учреждением, местом проживания и т.п.

Заранее благодарим Вас за участие!

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ	
Номер анкеты	
Место проведения анкетирования	
Стаж работы	<input type="checkbox"/> _____
Пол	<input type="checkbox"/> Женщина <input type="checkbox"/> Мужчина
Год рождения	_____ (ГГГГ)
Дата	_____ / ____ / ____ (ГГГГ / ММ / ДД)
Информированное согласие	<input type="checkbox"/> Письменное <input type="checkbox"/> Устное
Подпись респондента: _____	

ВОПРОСЫ АНКЕТЫ	
Перечислите основные источники информации о лекарственных средствах для Вас? (опишите)	<input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____
Какими источниками информации о ЛС вы пользуетесь для работы?	<input type="checkbox"/> формуляр ЛС <input type="checkbox"/> клинические руководства и протоколы <input type="checkbox"/> листки-вкладыши ЛС <input type="checkbox"/> интернет <input type="checkbox"/> буклеты фармкомпаний <input type="checkbox"/> семинары фармкомпаний <input type="checkbox"/> реклама на ТВ, СМИ <input type="checkbox"/> другое _____

<p>Укажите причины, по которым Вы используете перечисленные источники информации о ЛС?</p>	<input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____
<p>Перечислите, пожалуйста, достоверные источники информации о ЛС?</p>	<input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____
<p>Как часто Вас посещают медицинские представители фармкомпаний?</p>	<input type="checkbox"/> не посещают <input type="checkbox"/> 1 раз в год <input type="checkbox"/> каждые полгода <input type="checkbox"/> 4 раза в год <input type="checkbox"/> 1 раз в месяц <input type="checkbox"/> ежедневно <input type="checkbox"/> еженедельно <input type="checkbox"/> другое _____
<p>Какую информацию Вам предоставляют при посещениях медицинские представители?</p>	<input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____
<p>Соответствует ли информация в рекламе о ЛС его фактическим характеристикам?</p>	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> другое _____
<p>Имеются ли в информационных материалах о ЛС, полученных от фармкомпаний, указания за рамками утвержденных показаний?</p>	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> другое _____
<p>Влияет ли на Вашу работу визиты медицинских представителей? (перечислите)</p>	<input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____
<p>Какими рецептурными бланками Вы пользуетесь при выписывании ЛС? (перечислите)</p>	<input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____
<p>По-вашему мнению должны ли фармкомпании стимулировать назначения врача?</p>	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> другое _____
<p>Какие виды стимулов Вы бы хотели получать от фармкомпаний?</p>	<input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____

Настаивают ли пациенты выписать им конкретное ЛС?	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> другое _____
Укажите причины, по которым пациенты настаивают на конкретном ЛС?	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> другое _____

**АНКЕТА-ОПРОСНИК
по информированности о лекарственных средствах
для пациентов**

Уважаемый Респондент!

Это анкетирование анонимное, а информация, полученная в ходе исследования, будет использоваться строго в научных целях. Все ваши ответы являются конфиденциальными и будут использоваться только в научных целях. Мы гарантируем, что любая предоставленная Вами информация не будет связана с вашим именем, должностью, учреждением, местом проживания и т.п.

Заранее благодарим Вас за участие!

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ	
Номер анкеты	
Место проведения анкетирования	
Укажите Ваше образование	<input type="checkbox"/> высшее <input type="checkbox"/> среднее специальное <input type="checkbox"/> среднее <input type="checkbox"/> неполное высшее <input type="checkbox"/> другое _____
Пол	<input type="checkbox"/> Женщина <input type="checkbox"/> Мужчина
Год рождения	_____ (ГГГГ)
Дата	_____/_____/____ (ГГГГ / ММ / ДД)
Информированное согласие	<input type="checkbox"/> Письменное <input type="checkbox"/> Устное
Подпись респондента: _____	

ВОПРОСЫ АНКЕТЫ	
Имеете ли Вы хронические заболевания? (перечислите)	<input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____
Где Вы получаете информацию о лекарствах? (перечислите)	<input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____

Куда Вы обращаетесь при обострении заболевания (перечислите)?	<input type="checkbox"/> к семейному врачу <input type="checkbox"/> к терапевту <input type="checkbox"/> в больницу <input type="checkbox"/> самостоятельно лечусь <input type="checkbox"/> к знакомым специалистам <input type="checkbox"/> _____
При назначении лекарств какую информацию Вам предоставляет врач? (например, о действии препарата, имеющихся названиях и альтернативах, цене и др. - опишите пожалуйста)	<input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____
При лечении Вы предпочитаете лечиться дорогими или дешевыми препаратами?	<input type="checkbox"/> дорогие <input type="checkbox"/> дешевые <input type="checkbox"/> без разницы
Рекомендовал ли Вам врач покупать препарат в конкретной аптеке (называл название аптеки, адрес)?	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> другое _____
При покупке препарата на что Вы ориентируетесь?	<input type="checkbox"/> на то, что рекомендовал врач <input type="checkbox"/> на то, что рекомендует в аптеке <input type="checkbox"/> то, что рекомендуют знакомые <input type="checkbox"/> то, что раньше принимали мои близкие и родственники <input type="checkbox"/> на рекламу <input type="checkbox"/> другое _____
Предлагают ли Вам в аптеке купить препарат, который Вам не назначал врач?	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> другое _____
Какие характеристики препарата для Вас важны при покупке?	<input type="checkbox"/> качество <input type="checkbox"/> эффективность <input type="checkbox"/> низкая цена <input type="checkbox"/> красивая упаковка <input type="checkbox"/> реклама <input type="checkbox"/> консультация фармацевта <input type="checkbox"/> другое _____

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по науке КРСУ
Лелевкин В.М.
« 28 » _____ 20 19 г.

АКТ

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

Комиссия в составе: председателя – Зарифьяна А.Г. (декан медфакультета КРСУ, профессор), членов комиссии – Умарова С.И. (доцент кафедры терапевтических дисциплин №1 КРСУ, к.м.н., доцент), Бобушева Г.С. (доцент каф. терапевтических дисциплин №2, к.м.н., доцент), Караева Р.Р. (зав. кафедрой математики, физики и биологии КРСУ, к.м.н.), Шараева А.Т. (доцент кафедры базисной и клинической фармакологии КРСУ, к.м.н.), свидетельствует о том, что при разработке рабочих программ дисциплин «клиническая фармакология», «доказательная медицина», «фармакоэпидемиология», были реализованы следующие научные результаты, полученные в докторской диссертации Зурдиновой А.А.

- проводятся фармакоэпидемиологические исследования по изучению использования лекарственных средств в организациях здравоохранения с привлечением студентов-кружковцев;
- внедрена рабочая программа дисциплины «фармакоэпидемиология» на 3 курсе специальности «лечебное дело», на 5 курсе специальности «педиатрия», для ординаторов по специальности «клиническая фармакология»;
- внедрена рабочая программа дисциплины «доказательная медицина» на 6 курсе специальностей «лечебное дело», «педиатрия» с элементами поиска и критической оценки медицинской информации по лечению и диагностике заболеваний;

- внедрен метод проблемного обучения по оценке качества фармакотерапии, рациональному использованию лекарственных средств в рабочие программы дисциплины «клиническая фармакология» для всех специальностей;
- проводится критическая оценка клинических руководств при обучении ординаторов и аспирантов;

Реализация материалов диссертации Зурдиновой А.А. позволила:

- внедрить новые рабочие программы дисциплин «фармакоэпидемиология», «доказательная медицина»;
- пересмотреть рабочие программы дисциплин по фармакологии, клинической фармакологии, терапии;

Материалы диссертации использованы в следующих документах, материалах и разработках:

- рабочих программах дисциплин фармакология, клиническая фармакология, фармакоэпидемиология, доказательная медицина, кардиология, эндокринология, терапия;
- учебном пособии «Использование лекарственных средств: основы фармакоэпидемиологии, фармакоэкономики и доказательной медицины» с грифом МОиН КР;

По результатам реализации получен следующий положительный эффект:

- повысилась заинтересованность студентов в проведении фармакоэпидемиологических исследований;
- увеличилось количество студентов-кружковцев на кафедре базисной и клинической фармакологии КРСУ и в течение 4-х лет на Ежегодных студенческих конференциях КРСУ выделена отдельная секция по фармакологии с публикацией тезисов студентов по результатам работы, оцененные дипломами и грамотами;
- повысились знания, умения и навыки студентов и ординаторов по рациональному применению лекарственных средств, оценке использования лекарственных средств в организациях здравоохранения, поиску достоверной медицинской информации и их критической оценке;

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ КОМИССИИ

Зарифьян А.Г.

ЧЛЕНЫ КОМИССИИ:



**Умарова С.И.
Бобушева Г.С.
Караева Р.Р.
Шараева А.Т.**

25.05.2018

УТВЕРЖДАЮ
заведующий отделом ПМСПиСП МЗ КР
Калмаматов К.С.



«12» 2018 г.

А К Т

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

Комиссия в составе: председателя - Калмаматов К.С. (заведующий отделом ПМСПиСП МЗ КР), членов комиссии: Ибраевой Н.С. (главный специалист УОМПиЛП), Молдоисаевой С.Р. к.м.н., наук, эксперт регионального офиса ВОЗ), Жумагуловой Ж.О. (к.м.н., консультант по лекарственной политике МЗ КР) свидетельствует о том, что при разработке мероприятий по рациональному использованию лекарственных средств были реализованы следующие научные результаты, полученные в докторской диссертации Зурдиновой А.А.:

- научное обоснование внедрения оценки медицинских технологий для мониторинга и оценки качества оказываемой медицинской помощи в организациях здравоохранения;
- внедрены методические рекомендации для медицинских кадров «Отбор лекарственных средств в Перечень жизненно-важных лекарственных средств Кыргызской Республики»
- необходимость оценки методологического качества разработанных клинических руководств перед утверждением с использованием обновленного инструмента AGREE II;
- научное обоснование включения/исключения лекарственных средств в Перечень жизненно-важных лекарственных средств Кыргызской Республики;
- пересмотр методологии разработки и адаптации руководств, основанных

на доказательной медицине;

- при проведении централизованных закупок проведение оценки реальной потребности в лекарственных средствах с использованием методологии ATC/DDD ВОЗ согласно реестру зарегистрированных пациентов по заболеваниям;

Реализация материалов диссертации Зурдиновой А.А. позволила:

- разработать Положение о Перечне жизненно-важных лекарственных средств;
- научно-обосновать необходимость оценки методологического качества разработанных клинических руководств с использованием инструмента AGREE II перед их утверждением и стандартизовать уровни градаций доказательств;
- оценить использование лекарственных средств в организациях здравоохранения с позиции рационального использования лекарственных средств и доказательной медицины;
- разработать методические рекомендации «Научно-обоснованные рекомендации по подготовке клинических руководств, протоколов, стандартов и индикаторов, основанных на принципах доказательной медицины. Научное обоснование внедрения подхода оценки медицинских технологий в Кыргызской Республике»;
- пересмотреть утвержденные руководства и протоколы по неинфекционным заболеваниям (ССЗ, сахарный диабет 1 и 2 типов, ХОБЛ).

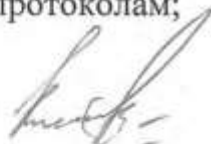
Материалы диссертации использованы в следующих документах, материалах и разработках:

- методическая рекомендация «Методология разработки и адаптации клинических руководств, основанных на принципах доказательной медицины» (Приказ МЗ КР №253 от 30.05.2008 г.);
- Программа Правительства Кыргызской Республики по развитию сферы обращения лекарственных средств в Кыргызской Республике на 2014-2020 годы раздел «рациональное использование лекарственных средств»
- Положение о Перечне жизненно-важных лекарственных средств Кыргызской Республики (Приказ МЗ КР №827 от 14.11.2016 г.);
- пересмотр Перечня жизненно-важных лекарственных средств Кыргызской Республики (ПП КР №274 от 07.06.2018 г.);
- пересмотр методологии разработки и адаптации клинических руководств (2018 г.).

По результатам реализации получен следующий положительный эффект:

- пересмотрено Положение о формировании перечня жизненно-важных лекарственных средств Кыргызской Республики;
- пересмотрена методология разработки клинических руководств;
- четко определена разница между клиническими руководствами и протоколами, необходимость подкрепления клинических протоколов стандартами и индикаторами для оценки процессов внедрения с целью мониторинга и аудита следования протоколам;

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ КОМИССИИ



Калмаматов К.С.

ЧЛЕНЫ КОМИССИИ:



Ибраева Н.С.



Молдоисаева С.Р.



Жумагулова Ж.О.

10.09.2018.