

8. Модестов В. К., Цанков А., Паухов О. А. // Мед. радиол. - 1964. - № 10. - С.24-28.
 9. Мосалова И. М., Горская И. А., Шольц К. Ф., Котельникова А. В. Методы современной биохимии. - М., 1975. - С. 45-47.
 10. Рачев Р. Р. Митохондрии и тиреоидные гормоны. - Л., 1969.
 11. Скулачев В.П. Трансформация энергии в биомембранах. - М., 1972.
 12. Спириин А.С. // Биохимия. - 1958. - Т.23. - С. 656-662.
 13. Степанов Г.С. // Лаб. дело. -1965. -№10. - С.594-599.
 14. Туракулов Я. Х., Мирахмедов А. Х., Патхиудинов П. // Докл. АН СССР. -1972. - №6. - С. 1476-1477.
 15. Ягужинский Л. С. Структура и функция ферментов. - М., 1973. - Вып.2. - С.106-132.

16. Lowry O. H. et al. // Biol. Chem. - 1951. - Vol. 193. -P. 265-275.
 17. Muller M. J., Seitz H. J. // Klin. Wochenschr. - 1984. - В.62. -P.97-102.

Поступила 13.01.05.

TO THE MECHANISM OF THE EFFECT OF DOMESTIC MEDICATION DIMEPHOSPHONE

L.I. Anchikova, I.Kh. Valeeva, I.A. Studentsova

S u m m a r y

The effect of dimephosphone on endocrine system organs and immunity function is studied in experiment. It is shown that the medication has adaptogenic, immunomodulating, thyroactivating, antioxidant properties and improves microcirculation.

УДК 615.015 + 615.45

**ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ
 ФАРМАКОТЕРАПИИ — НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ УЛУЧШЕНИЯ
 ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

*Л.Е. Зиганшина, Т.Р. Абакумова, О.О. Ведерникова, А.Ю. Галяутдинова,
 Р.Г. Гамирова, А.А. Кораблева, А.В. Кучаева, Д.Р. Магсумова, А.Ф. Титаренко,
 В.Н. Хазиахметова, И.Г. Низамов, О.И. Пикуза, К.К. Яхин*

*Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии (зав. - проф. Л.Е. Зиганшина),
 кафедра общественного здоровья, организации и экономики здравоохранения
 (зав. - проф. И.Г. Низамов) Казанской государственной медицинской академии
 последипломного образования, кафедра пропедевтики детских болезней
 (зав. - проф. О.И. Пикуза) и кафедра психиатрии и наркологии (зав. - проф. К.К. Яхин)
 Казанского государственного медицинского университета*

Цель фармакоэпидемиологических исследований - изучение использования лекарственных средств и достижение затратно-эффективного и безопасного применения лекарств в популяции. Фармакоэпидемиология необходима для определения места нового лекарственного средства на рынке. Она позволяет дополнить результаты рандомизированных клинических испытаний новыми сведениями из реальной жизни, количественно оценивать побочные реакции и выявить новые терапевтические и побочные эффекты. Преимущества фармакоэпидемиологии состоят в точности, получении новой информации, недоступной в клинических испытаниях, изучении эффектов передозировки. Являясь основой фармакоэкономического анализа, она непосредственно влияет на экономику здравоохранения в целом: изучает клинико-эпидемиологические и социально-экономические последствия нерациональной фармакотерапии в виде неоправданной полипрагмазии, несоответствия дозовых режимов тяжести болезненного состояния, передозировки, не-

правильного выбора цели лечения (например, нераспознанная депрессия при шизофрении усугубляется в результате усиления терапии), игнорирования дешевых или эффективных альтернатив лекарственной терапии.

На кафедре клинической фармакологии и фармакотерапии КГМА проведены фармакоэпидемиологические исследования использования психотропных, нестероидных противовоспалительных (НПВС), антибактериальных лекарственных средств, препаратов для лечения бронхиальной астмы (БА) [8, 9, 7]. С помощью фармакоэпидемиологических методов оценена эффективность новой технологии преподавания врачам клинической фармакологии [1]. Разработаны методы индивидуализации терапии НПВС [5], определяются оптимальные дозировки лекарств на основе изучения вариабельности реакций их биотрансформации в психиатрической клинике [2].

В 1998-2003 гг. впервые на базе семи детских поликлиник г. Казани проведено фармакоэпидемиологическое исследова-

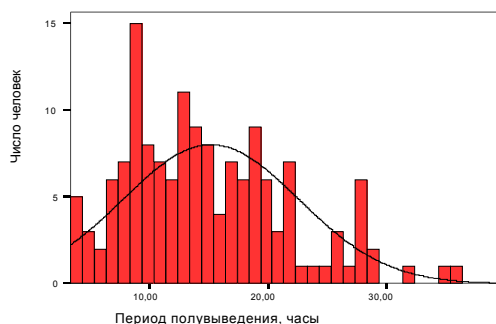
ние практики назначения лекарств детям при ОРЗ и БА. Ретроспективно установлено, что практика фармакотерапии 1424 случаев неосложненных ОРЗ и острых бронхитов не соответствует современным рекомендациям. Основными проблемами являлись полипрагмазия (82%), избыточное применение антибактериальных средств (65,5% в 1998 г.), несоблюдение режима дозирования (56,5-63,5%), назначение антибактериальных препаратов без учета основных возбудителей возможных бактериальных осложнений, фармакокинетических характеристик, профиля безопасности, данных о резистентности микроорганизмов (ко-тримаксозол, гентамицин), нерациональное применение отхаркивающих и противокашлевых средств. Впервые выявлено, что использование антибактериальных средств при лечении неосложненных ОРЗ достоверно снижает вероятность выздоровления к седьмому дню заболевания, повышает относительный риск развития осложнений, прогрессирования заболевания и развития нежелательных реакций [9, 12].

При оценке фармакотерапии 400 детей с БА обнаружено ее несоответствие современным рекомендациям в виде недостаточного назначения ингаляционных кортикостероидов - ИКС (6,0 1,7%), широкого применения стабилизаторов мембран тучных клеток при среднетяжелой (77,4 5,7% - 82,0 5,8%) и тяжелой (75,0 15,3% - 66,7 10,9%) астме и несоблюдения режима их дозирования, нерационального выбора лекарственного средства для купирования приступов бронхоспазма, использования препаратов с недоказанной эффективностью. Рациональная терапия ИКС приводила к уменьшению частоты обращений в поликлинику и госпитализаций в связи с обострением БА [6, 7].

Образовательные мероприятия, основанные на результатах фармакоэпидемиологического мониторинга, позволяют оптимизировать практику врачебных назначений. Так, произошло снижение частоты применения антибиотиков для лечения ОРЗ у детей обученными врачами по сравнению с теми, для которых образовательная работа не проводилась (разница - 16%, $p < 0,05$) [9, 12]. Достигнуто снижение частоты использования ко-тримаксозола (с 30,2 до 18,5%) при ОРЗ у детей [9], аминофиллина для купирования приступов астмы (с 86,5 2,5% до 62,0 3,4%) [6, 7], увеличение частоты применения ИКС (с 6,0 1,7 до 12,5 2,3%) у детей с БА, ингаляционных β_2 -адреномиметиков (с 34,0 3,4% до 66,0 3,3%).

Был проведен ретроспективный анализ фармакотерапии эпилепсии в детском неврологическом стационаре г. Казани (2003 г.) по 128 историям болезни детей и подростков в возрасте от 2 месяцев до 18 лет с генерализованной (64,8%), парциальной (32,8%) и смешанной (2,4%) эпилепсией. В 88% случаев лечение соответствовало рекомендациям Международной противоэпилептической лиги по принципу монотерапии, в 12% - поли(дуо)терапии. В 68% случаев в монотерапии применяли вальпроаты N03AG01 (депакин-хроно, депакин-энтерик, депакин-сироп), в 24% - карбамазепин N03AF01 (финлепсин, финлепсин-ретард) и в 8% - фенобарбитал N03AA02. Анализ дозирования проведен с использованием установленных суточных доз (Defined Daily Doses, DDD-УСД), определенных АТХ классификацией. Средние назначенные суточные дозы - PDD (Prescribed Daily Doses) вальпроатов составляли 0,849 0,51 DDD-УСД, карбамазепина - 0,861 0,12 DDD-УСД, для ранее нелеченных детей - соответственно 0,694 0,12 и 0,751 0,02 DDD-УСД, при повторных их поступлениях - 1,055 0,05 и 0,857 0,08 ($p < 0,05$). Побочные эффекты в виде генерализованного тремора, выпадения волос, повышения массы тела зарегистрированы при использовании вальпроата в одном случае при PDD 1,8 единиц DDD-УСД.

Фармакоэпидемиологическое исследование использования психотропных лекарственных средств проведено на базе Республиканской клинической психиатрической больницы (РКПБ) МЗ РТ (7475 листов-вкладышей в истории болезни по регистрации нежелательных лекарственных реакций, 666 историй болезни) [8]. В 98% случаев нейролептики применяли в комбинированной терапии в дозах, в 2-3 раза превышающих DDD-УСД: галоперидол N05AD01 - 534 (49%) случая, 3,3 DDD; хлорпромазин N05AA01-300 (44%) случаев. Установленная частота развития неврологических двигательных реакций отражает одновременно и частоту назначения галоперидола и хлорпромазина в РКПБ [8, 24-26]. С увеличением возраста пациентов повышалась чувствительность к нейролептической терапии [8]. Для проявления неврологических двигательных реакций мужчинам были необходимы большие средние суточные дозы нейролептиков, чем женщинам [25]. Нерациональная фармакотерапия была представлена в следующих вариантах: а) чрезмерность лечения нейролептиками, клинически необоснованная полипрагмазия и комбинированное использование нейролеп-



Распределение больных РКПБ МЗ РТ по периоду полувыведения антипирина (2000- 2004 гг.) и нормальная кривая.

тиков; б) неоправданное назначение стандартной дозы тригексифенидила (циклодола) одновременно с началом и на протяжении всего периода приема нейролептиков; в) клозапин (азалептин) применяли только для седативного эффекта [8].

Для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии больных в психиатрической клинике подбирались оптимальные дозы нейролептиков на основе изучения индивидуальной генетически детерминированной вариабельности реакций их биотрансформации. С этой целью были обследованы 153 пациента РКПБ МЗ РТ (мужчин - 95, женщин - 58) с помощью антипиринового теста [2]. Депрессией страдали 14 больных, шизофренией - 78, органическими психозами - 30, олигофренией - 7, эпилепсией - 9, туберкулезом на фоне шизофрении - 15. Распределение всех обследованных пациентов по периоду полувыведения антипирина представлено на рисунке. Тест Колмогорова-Смирнова на нормальность ($p=0,018$) показал, что распределение достоверно отличалось от нормального, поэтому для статистической обработки результатов использовали непараметрический критерий Уилкоксона-Манна-Уитни [15]. Установлено, что больные с сочетанной патологией, туберкулезом и шизофренией без признаков нарушения функции печени имеют, по данным биохимического анализа крови, ускоренный метаболизм антипирина, свидетельствующий о повышенной активности изоформ цитохрома P_{450} . Антипириновый тест позволяет предсказывать риск развития побочных эффектов нейролептиков у больных психиатрического стационара. Так, у больных с сочетанной патологией, туберкулезом и шизофренией, имеющих период полувыведения антипирина более 12 часов, максимальные суточные абсолютные и удельные дозы нейролептиков и максимальные

суточные абсолютные и удельные дозы, переносимые без побочных эффектов, были меньше, чем у больных с теми же диагнозами, но с периодом полувыведения антипирина менее 12 часов [25]. Больные с сочетанной патологией, туберкулезом и шизофренией более устойчивы к развитию побочных реакций нейролептиков, чем больные шизофренией, не получающие рифампицина. Тем не менее врачи туберкулезного отделения традиционно стремятся к назначению минимальных доз нейролептиков, не учитывая окислительного статуса больных, что в некоторых случаях приводит к недостаточному дозированию антипсихотика, удлинению сроков лечения психоза и осложнениям противотуберкулезной терапии. Таким образом, проведение антипиринового теста перед назначением психотропной терапии и использование установленной нами зависимости позволяют рассчитывать оптимальные дозы антипсихотика у больных с сочетанной патологией, туберкулезом и шизофренией в условиях психиатрического стационара.

НПВС принадлежат к числу наиболее часто назначаемых лекарственных средств в мировой медицинской практике. Их безрецептурный отпуск, неконтролируемый прием являются причиной развития многочисленных осложнений, наиболее опасны из которых эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [10, 22]. Для повышения безопасности терапии НПВС предложен способ прогнозирования риска развития поражений ЖКТ у больных, длительно принимающих НПВС, - это разработанная нами острая фармакологическая проба с индометацином [5, 23]. Предложенный "индекс устойчивости" к гастротоксическому действию НПВС коррелирует с содержанием различных форм глутатиона крови и данными фиброгастроуденоскопии. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о высокой степени полиморфизма генов ферментов I и II фаз биотрансформации ксенобиотиков (изоферменты цитохромов P_{450} , глутатион-S-трансферазы, глутатионпероксидазы, каталазы, N-ацетилтрансферазы, глюкуронозилтрансферазы и др.). Наличие у индивидуума того или иного полиморфного варианта может определять значительные индивидуальные различия в метаболизме экзогенных соединений и рассматриваться в качестве факторов предрасположенности к некоторым заболеваниям [14]. Гастротоксичность НПВС обусловлена основным механизмом их действия, однако повреждение ЖКТ вы-

явлены не у всех пациентов, принимающих НПВС, что может быть связано с индивидуальными, генотипически обусловленными особенностями метаболизма и защиты организма [21]. Впервые больные, длительно принимающие НПВС, и здоровые добровольцы были разделены на “уязвимых” и “резистентных” по типу биохимического реагирования на острую фармакологическую пробу с индометацином. Выявлено снижение содержания нитрит-иона в ответ на прием индометацина в крови больных ревматоидным артритом и остеоартрозом, длительно принимающих НПВС. Впервые в клинике показано влияние димефосфона на изменение уровня нитрит-иона при проведении острой фармакологической пробы с индометацином. Дано обоснование нового показания к применению димефосфона в качестве средства, корректирующего НПВС-индуцированные гастропатии у больных, длительно принимающих НПВС. Необходим индивидуализированный подход к терапии НПВС на основании типа биохимического реагирования [5, 23].

Методология фармакоэпидемиологического анализа была применена при углубленном анализе использования лекарственных средств врачами в зависимости от подготовленности по клинической фармакологии в ЛПУ РТ в рамках внедрения и совершенствования формулярной системы. В течение 5 лет используется методология проблемного преподавания клинической фармакологии, распространяемая ВОЗ в рамках программы действия по ведущим лекарственным средствам, основанная на внедрении принципов формулярного регулирования непосредственно в практику врача [8]. Ее эффективность в обучении студентов показана в ряде международных многоцентровых исследований [16-18]. Актуальность методологии обусловлена тем, что Республика Татарстан является одним из первых в России регионов, внедривших формулярную систему [13]. Впервые показана большая эффективность обучения врачей по методологии проблемного преподавания с использованием концепции «Личный формуляр» по сравнению с существующими стандартами (протоколами) лечения распространенных заболеваний. Анализ реальной клинической практики показал в среднем двукратное уменьшение числа лекарственных средств, назначенных одновременно врачами, прошедшими обучение по указанной выше методологии, приводящее к меньшему расходу лекарственных средств на одного больного в ЛПУ. Углубленное

изучение формулярных списков ЛПУ РТ в течение 5 лет выявило, что подобное обучение заместителей главных врачей по медицинской части, председателей формулярно-терапевтических комиссий, эффективно влияет на внедрение формулярного регулирования непосредственно в ЛПУ. Обучение врачей клинических специальностей способствует рационализации назначаемой ими фармакотерапии и пониманию принципов формулярной системы, однако без обучения организаторов здравоохранения это не влияет на формулярное регулирование в ЛПУ в целом [1, 4, 11].

Таким образом, за последние пять лет сотрудниками кафедры клинической фармакологии внесен большой вклад в оптимизацию использования лекарственных средств врачами и индивидуализацию фармакотерапии с позиций доказательной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галяутдинова А.Ю. Оптимизация использования лекарственных средств в рамках внедрения и совершенствования формулярной системы. — *Аәдәт дәр. әдәтп. ... әгәт ә. і әбә.* — Ғәҗәт ү 2004.
2. Зиганшина Л.Е., Ведерникова О.О., Гатин Ф.Ф., Зиганшин А.У. // *Росс. психиатр. журн.* — 2002. — №6. — С. 65-69.
3. Зиганшина Л.Е., Галиуллин Н.И., Сафиуллин Р.С. и др. // *Казанский мед. ж.* - 2000. - №2. - С. 108-110.
4. Зиганшина Л.Е., Галиуллин Н.И., Сафиуллин Р.С. и др. // *Пробл. стандарт. в здравоохран.* - 2004. - №11. - С. 21-24.
5. Зиганшина Л.Е., Султанова А.Ф., Хазиахметова В.Н. и др. // *Экспер. и клин. фармакол.* - 2002. - №2. - С. 49-52.
6. Кораблева А.А. Оптимизация фармакотерапии бронхиальной астмы у детей на основании фармакоэпидемиологических и лабораторно-клинических исследований: *Аәдәт дәр. әдәтп. ... әгәт ә. і әбә.* — Ғәҗәт ү, 2004.
7. Кораблева А.А., Пикуза О.И., Ахметвалеева Ю.Н., Зиганшина Л.Е. // *Казанский мед. ж.* - 2003. - №1. - С. 34-38.
8. Кучасва А.В., Зиганшина Л.Е., Яхин К.К. и др. // *Неврол. вестн.* - 2003. - Вып. 1-2. - С. 39-43.
9. Масумова Д.Р. Фармакоэпидемиология острых респираторных заболеваний верхних дыхательных путей и острых бронхитов у детей в амбулаторных условиях: *Аәдәт дәр. әдәтп. ... әгәт ә. і әбә.* — Ғәҗәт ү, 2003.
10. Насонов Е.А. // *Клин. фармакол. и тер.* - 2003. - №12 (1) - С. 64-69.
11. Низамов И.Г., Зиганшина Л.Е., Хазиахметова В.Н., Галяутдинова А.Ю. Методология проблемного преподавания клинической фармакологии как основа рациональной фармакотерапии при внедрении формулярной системы в работу практического врача. / *Метод. руковод. (утверждено МЗ РФ).* - Казань, 2003.
12. Пикуза О.И., Масумова Д.Р., Зиганшина Л.Е. // *Рос. педиатр. журн.* - 2002. - №6. - С. 6-9.
13. Сафиуллин Р.С., Скулкова Р.С., Ягудина Р.И., Зиганшина Л.Е. *Формулярная система по лекарственным средствам: опыт разработки в Республике Татарстан* - Казань, 2000.

14. Сергеева Т.В., Чистяков Д.А., Кобалова Ж.Д., Моисеев В.С. // Генетика. - 2001. - №3. - С. 418-421.

15. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. - М., 2001.

16. De Vries T.P.G.M. // Essential drugs monitor. - 1999. - № 25-26. - P. 20-21.

17. De Vries T.P.G.M. // The Essential drug monitor. - 1997. - Vol. 24. - P. 6.

18. De Vries T.P.G.M., Henning R.H., Hogerzeil H.V. et al. // Lancet. - 1995. - Vol. 346. - P. 1454-1457.

19. De Vries T.P.G.M., Henning R.H., Hogerzeil H.V., Fresle D.A. // Guide to Good Prescribing. Geneva: World Health Organization. 1994.

20. De Vries, T.P.G.M. // Br. J. Clin. Pharmacol. - 1993. - Vol. 35. - P. 577-597.

21. Garcia-Martin E., Martinez C., Tabares B., Frias J. et al. // Clinical Pharmacol. Ther. - 2004. - Vol. 76. - P. 119-127.

22. Takagi K., Okabe S. // Jap.J.Pharmacol. - 1986. - Vol. 18. - P.9-18.

23. Titarenko A., Valeeva I., Ziganshina L. // Clin. Pharmacol. Ther. - 2002. - Vol. 71. - P. 84.

24. Ziganshina L., Kuchaeva A., Gatin F. et al. // Eurodrug meeting 2001. - 2001. - P. 155-156.

25. Ziganshina L.E., Vedernikova O.O., Kuchaeva A. et al. // Abstracts of the 8th world congress on Clin. Pharmacol. Ther. - 2004. - P. 73.

26. Ziganshina L.E., Kuchaeva A.V., Gatin F.F., Minneidinova L.M. // Second International Conference on Improving Use of Medicines. - 2004. - P. 100.

Поступила 25.11.04.

PHARMACOEPIDEMOLOGY AND
INDIVIDUALIZATION OF
PHARMACOTHERAPY — NEW
TECHNOLOGIES OF IMPROVING THE
USE OF DRUGS

L.E. Ziganshina, T.R. Abakumova, O.O. Vedernikova,
A.Yu. Galyautdinova, R.G. Gamirova, A.A. Korableva,
A.V. Kuchaeva, D.R. Magsumova, A.F. Titarenko,
V.N. Khaziakhmetova, I.G. Nizamov, O.I. Pikuza,
K.K. Yakhin

S u m m a r y

The results of studying the use of psychotropic medications including antiepileptic drugs, nonsteroid anti-inflammatory, antibacterial drugs and drugs for treatment of bronchial asthma in children are given. The individualized therapy methods with nonsteroid anti-inflammatory drugs based on biochemical response type and the dosage optimization methods of psychotropic drugs based on studying of the individual genetically determined variability of their biotransformation reactions are developed. The efficiency of promotion of new technologies for improvement of the use of drugs in wide chincinal practice is shown. The results of pharmacoepidemiologic analysis of estimation of the efficiency of new technology of teaching clinical pharmacology to doctors are discussed.

УДК 616 - 073.75

ЗНАЧЕНИЕ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ В СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИКЕ

М.К. Михайлов

Кафедра лучевой диагностики (зав. - акад. АН РТ, проф. М.К. Михайлов) Казанской государственной медицинской академии последипломного образования

За последние годы лучевая диагностика пережила настоящие революционные перемены. Классическая рентгенология дополнилась такими современными методами визуализации, как ультразвуковая диагностика, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, фотоэмиссионная и позитронно-эмиссионная томография, интервенционная радиология. Несмотря на развитие технических средств визуализации внутренних органов, роль рентгенологического исследования в обозримом будущем уменьшится незначительно. Среди всех средств визуализации традиционные методы рентгенологического исследования составляют не менее 80%. Классическая рентгенология будет господствовать в пульмонологии, на которую сегодня приходится 33% всех рентгенологических исследований.

Для повышения эффективности использования кадрового состава и оборудования лечебно-профилактических учреждений целесообразно объединить

все средства лучевой диагностики в единые подразделения, в первую очередь в крупных медицинских учреждениях, где объединены все средства лучевой диагностики, включая компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ), ангиографию, ультразвуковые, эндоскопические и другие методы исследования. С 1992 г. все кафедры рентгенологии и радиологии медицинских институтов и институтов усовершенствования врачей реорганизованы в кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии - это смена не "вывески", а изменение требований к специалисту по лучевой диагностике, что соответствует и названию номенклатуры специальности ВАК. В связи с этим необходимо изменить номенклатуру врачебных специальностей, привести ее в соответствие с принятой в мировой практике, ввести две специальности - "радиолог-диагност" и "радиолог-терапевт" - со всеми вытекающими отсюда изменениями в оплате труда, пенсии, отпуска, продолжи-