

# Марат Оспанов атындағы БҚМУ КОНФЕРЕНЦИЯ СЕРИЯСЫ

## XXIII том 2023



Меншік иесі - «Марат Оспанов атындағы  
Батыс Қазақстан медицина университеті»  
Коммерциялық емес акционерлік қоғамы

ҚР Ақпарат және коммуникациялар  
министрлігіне 18.04.2019 ж. тіркеліп,  
№17669-Ж куәлігі берілген.

Бас редактор: А.А. Қалиев  
Бас редактордың орынбасары:  
Н.М. Мусин  
Жауапты шығарушы редактор:  
Г.С. Дильмагамбетова  
Техникалық редактор: С.Д. Оразов  
Корректорлар: С.Ұ. Тоғызбаева  
А.М. Бекниязова  
А.С. Уркунова

Редакция және баспахана мекенжайы:  
030019, Ақтөбе қаласы,  
Маресьев к., 68,  
морфологиялық корпус, 116-каб.  
тел./факс: 8/7132/56-23-87.  
E-mail: conference@zkgmu.kz

Шыққан күні: 11.10.2023  
Таралымы 500 дана.  
Тапсырыс № 23/1152

Редакциялық-баспа орталығында басылып  
түптелді

### РЕДАКЦИЯЛЫҚ ҰЖЫМ

Е.Ш. Базарғалиев  
А.Д. Балмагамбетова  
С.К. Балмагамбетова  
А.М. Баспакова  
Г.А. Батырова  
Т.А. Джаркенов  
Б.С. Жакиев  
А.К. Жумагазина  
Л.С. Ермуханова  
Е.М. Изтлеуов  
Б.Ж. Каримова  
Г.К. Кошмаганбетова  
Х.И. Кудабая  
Н.М. Мусин  
Р.Е. Нурғалиева  
Г.А. Смагулова  
Р. М. Ураз

### РЕДАКЦИЯЛЫҚ КЕҢЕС

Л.Р. Ахмадеева (Ресей)  
Е.Ж. Бекмухамбетов (Ақтөбе, Қазақстан)  
Л.О. Бигрен (Швеция)  
Н.Н. Бримкулов (Қырғызстан)  
А.В. Виканес (Норвегия)  
В.В. Власов (Ресей)  
Ж.А. Досқалиев (Нұр-Сұлтан, Қазақстан)  
Б.К. Жолдин (Ақтөбе, Қазақстан)  
М.К. Изтлеуов (Ақтөбе, Қазақстан)  
О-Дэ Квон (Корея)  
Т.Т. Киспаева (Қарағанды, Қазақстан)  
Р.С. Кузденбаева (Алматы, Қазақстан)  
Г. Маккиарелли (Италия)  
А.А. Мамырбаев (Ақтөбе, Қазақстан)  
С.А. Нотолла (Италия)  
К.Ж. Сакиева (Ақтөбе, Қазақстан)  
Т.Ш. Шарманов (Алматы, Қазақстан)  
Р.Э. Чобанов (Әзірбайжан)

### ЖАРИЯЛАНЫМҒА ЖАУАПТЫЛАР

Г.А. Смагулова  
А.З. Мусина

# СЕРИЯ КОНФЕРЕНЦИЙ ЗКМУ имени Марата Оспанова

## XXIII том 2023



Учредитель - Некоммерческое акционерное общество «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова»

Свидетельство о постановке на учет №17669-Ж от 18.04.2019 г. выдано Министерством информации и коммуникаций Республики Казахстан.

Главный редактор: А.А. Калиев  
Зам. главного редактора: Н.М. Мусин  
Ответственный выпускающий редактор: Г.С. Дильмагамбетова  
Технический редактор: С.Д. Оразов  
Корректоры: С.Ұ. Тоғызбаева  
А.М. Бекниязова  
А.С. Уркунова

Почтовый адрес редакции и типографии:  
030019, г. Актобе,  
ул. Маресьева, 68,  
морфологический корпус, 116 каб.  
тел./факс: 8/7132/56-23-87.

E-mail: [conference@zkgmu.kz](mailto:conference@zkgmu.kz)

Дата выпуска: 11.10.2023  
Тираж 500 экз.  
Заказ № 23/1152

Отпечатано в Редакционно-издательском центре

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Е.Ш. Базаргалиев  
А.Д. Балмагамбетова  
С.К. Балмагамбетова  
А.М. Баспакова  
Г.А. Батырова  
Т.А. Джаркенов  
Б.С. Жакиев  
А.К. Жумагазина  
Л.С. Ермуханова  
Е.М. Изтлеуов  
Б.Ж. Каримова  
Г.К. Кошмаганбетова  
Х.И. Кудабаяева  
Н.М. Мусин  
Р.Е. Нургалиева  
Г.А. Смагулова  
Р. М. Ураз

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Л.Р. Ахмадеева (Россия)  
Е.Ж. Бекмухамбетов (Актобе, Казахстан)  
Л.О. Бигрен (Швеция)  
Н.Н. Бримкулов (Кыргызстан)  
А.В. Виканес (Норвегия)  
В.В. Власов (Россия)  
Ж.А. Доскалиев (Нур-Султан, Казахстан)  
Б.К. Жолдин (Актобе, Казахстан)  
М.К. Изтлеуов (Актобе, Казахстан)  
О-Дэ Квон (Корея)  
Т.Т. Киспаева (Караганда, Казахстан)  
Р.С. Кузденбаева (Алматы, Казахстан)  
Г. Маккиарелли (Италия)  
А.А. Мамырбаев (Актобе, Казахстан)  
С.А. Нотолла (Италия)  
К.Ж. Сакиева (Актобе, Казахстан)  
Т.Ш. Шарманов (Алматы, Казахстан)  
Р.Э. Чобанов (Азербайджан)

### ОТВЕТСТВЕННЫЕ ЗА ВЫПУСК

Г.А. Смагулова  
А.З. Мусина

**ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ МЕМЛЕКЕТТІК  
СЫЙЛЫҒЫНЫҢ ЛАУРЕАТЫ, МЕДИЦИНА ҒЫЛЫМДАРЫНЫҢ  
ДОКТОРЫ, ПРОФЕССОР АЛЕКСАНДР ЕВГЕНЬЕВИЧ  
ГУЛЯЕВТЫҢ 70 ЖЫЛДЫҚ МЕРЕЙТОЙЫНА АРНАЛҒАН  
ҚАЗАҚСТАННЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ФАРМАКОЛОГТАРЫНЫҢ  
ХАЛЫҚАРАЛЫҚ ҚАТЫСУЫМЕН ӨТКІЗІЛЕТІН  
ІІІ КОНГРЕССИ**

**ІІІ КОНГРЕСС КЛИНИЧЕСКИХ ФАРМАКОЛОГОВ  
КАЗАХСТАНА С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ,  
ПОСВЯЩЕННЫЙ 70-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ ЛАУРЕАТА  
ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПРЕМИИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН,  
ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ПРОФЕССОРА  
ГУЛЯЕВА АЛЕКСАНДРА ЕВГЕНЬЕВИЧА**

Ақтөбе, Қазақстан, 12-13 қазан, 2023 жыл.  
Ақтөбе, Казахстан, 12-13 октября, 2023 год

## Приветственное слово ректора

Уважаемые коллеги! Дорогие друзья!

III Конгресс клинических фармакологов Казахстана, проведенный в Актобе, объединил широкую аудиторию единомышленников из США, Новой Зеландии, Польши, Румынии, Украины, Великобритании, России, Молдовы, Узбекистана и Кыргызстана. Конгресс посвящен юбилею видного ученого, лауреата Государственной премии Казахстана в области науки профессора Гуляева Александра Евгеньевича.

Представленные в сборнике материалы конгресса объективно отражают современные тенденции развития клинической фармакологии — от изучения генетических полиморфизмов до применения рекомбинантных препаратов. Многие из представленных в статьях результатов — это результаты мирового уровня. Собранные в этом сборнике материалы позволяют утверждать, что научное сообщество клинических фармакологов активно и плодотворно работает.

От всей души желаю всем участникам III Конгресса клинических фармакологов Казахстана новых успехов на благо науки, здоровья, благополучия, дальнейших успехов и творческих достижений.

Председатель Правления — Ректор  
НАО «ЗКМУ им. Марата Оспанова»,  
д.м.н., профессор Асет Аскерович Калиев

## ARE THERE SEX-RELATED DIFFERENCES IN DRUG RESPONSE?

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

The efficacy and safety of new medications is rarely examined by sex despite of the accumulating evidence of the biological differences between men and women. Most drugs currently in use were approved based on clinical trials, investigated almost exclusively in men. Women use more and different medications than men. Adverse drug reactions (ADRs) are nearly twice as often in women than in men. Women compared with men have: the relative lower body mass index, surface area on average, yet few drugs are dosed based on body weight; smaller organs, including the heart, and smaller vessel caliber, including the coronary arteries, even after adjusting for body surface area; a lower lean body mass; heart rate is higher and the QT interval corrected for heart rate is longer; the lower blood volume and flow; the greater percentage of body fat of women. The brain in women is less vulnerable to many toxic exposures than men: greater glutathione availability in women; greater sulfatebased detoxification capacity in women; potentiating effects of coexposure to neurotoxicants and testosterone; reduced vulnerability to oxidative stress in women; neuroprotective effects of women hormones (estrogen and progesterone). Estrogen is protective against oxidative stress, contrary with testosterone. Women mount stronger immunologic responses to foreign and self-antigens. The sex-related differences known in pharmacokinetics, pharmacodynamics, disease prevalence, outcomes and ADR. There are still many gaps in our knowledge of sex differences in clinical pharmacology, more research is needed. The instructions for medicines with narrow therapeutic index and with indications for diseases that are predominate in women should contain data on dosages for women. Study of sex-related differences in drug response in order to improve drug safety and efficacy both in men and women is needed, particularly as medicine moves toward precision medicine.

**Keywords:** *men, women, pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug response, adverse drug reactions*

### Introduction

The efficacy and safety of new medications are rarely examining by sex despite of the accumulating evidence of the biological differences between men and women. Most drugs currently in use were approved based on clinical trials, investigated almost exclusively in men [1]. Historically, women were under-represented or excluded from most of the pharmacological clinical trials, as a result, of fluctuating hormone levels throughout the menstrual cycle and fears of experimental drugs being teratogenic to a developing fetus [2]. Currently, with the exception of cardiovascular diseases and sex-unrelated cancers, women are recruited, at least in phase 3 clinical trials but there are still fewer females than males participating in phase 1 and phase 2 trials [3]. An analysis (2009) found that most studies had an average enrollment of only 37% women and the majority (64%) did not stratify results by sex, potentially obscuring differences in efficacy or adverse drug reactions (ADRs) between men and women [2].

Women use more and different medications than men. ADRs are nearly twice as often in women than in men. Is the increased risk of ADRs due to sex differences, or did women overmedicated (polypharmacy and doses) than men? [2, 4, 5].

### Physiological Differences between Men and Women

Women compared with men have: the relative lower body mass index, surface area on average, yet few drugs are dosed based on body weight; smaller organs, including the heart, and smaller vessel caliber, including the coronary arteries, even after adjusting for body surface area; a lower lean body mass; heart rate is higher and the QT interval

corrected for heart rate is longer; the lower blood volume and flow; the greater percentage of body fat of women [6-8]. The brain in women is less vulnerable to many toxic exposures than it is in men. Evidence include: greater glutathione availability in women; greater sulfatebased detoxification capacity in women; potentiating effects of coexposure to neurotoxicants and testosterone; reduced vulnerability to oxidative stress in women; neuroprotective effects of women hormones (estrogen and progesterone) [9]. Women mount stronger immunologic responses to foreign and self-antigens. Estrogen is protective against oxidative stress. Testosterone, on the other hand, can cause oxidative stress [1, 10-15].

### Pharmacokinetics Differences in Men and Women

Pharmacokinetics is a study about the rate and extent of drug movement through the body at the stages of absorption, distribution, metabolism, excretion. The Food and Drug Administration reviewed 300 new drug applications between 1995 and 2000. Of the 163 that included a sex analysis, 11 drugs showed a >40% difference in pharmacokinetics between men and women [16].

### The Drugs Absorption in Women

Women secrete less gastric acid. Gastric pH is higher in women than men [3]. Because of this, medications that require an acidic environment for absorption (e.g., ketoconazole) may have lower bioavailability in women. This can hinder a medication's effectiveness unless it is administered with an acidic beverage [17]. Because of delayed gastric emptying, women may need to extend the interval between eating and taking medications that must be absorbed on an empty stomach (e.g., aspirin,

ampicillin, captopril, felodipine, levothyroxine, loratadine, tetracycline) [2, 17]. Women have slower gastrointestinal motility, lower gastrointestinal blood flow [3]. A prolonged gastrointestinal transit time can diminish the absorption of drugs such as metoprolol, theophylline, and verapamil [17]. After consuming the same concentration of ethanol, women will have a higher blood alcohol level than men. This difference in absorption and bioavailability is caused by enhanced activity of alcohol dehydrogenase, which produces faster ethanol degradation in men [17].

#### Drug Distribution in Women

Drug distribution in the body is influenced by several factors, including: body mass index (BMI), body composition, plasma volume, plasma protein-binding capacity [17]. Women have a higher percent body fat than men which can affect the Vd of lipophilic drugs, such as benzodiazepines and neuromuscular blockers. Benzodiazepines should be initiated at lower doses in women. Women are 30% more sensitive to neuromuscular blockers and require 22% smaller doses than men [17-20]. Hydrophilic substances, such as, ethanol and fluoroquinolone antibiotics distribute into smaller volumes in women, producing higher initial blood levels and greater effects [17, 22-24]. Women tend to have a higher concentrations of free circulating drugs in blood serum than men. Women generally has a higher plasma volume [21, 25].

#### Transporters in Women

Drug transport is a further crucial determinant in pharmacokinetics. Drugs may compete for transporters. For example, the OATP1B1 transporter, encoded by the SLCO1B1, is responsible for transport of estrogens and statins. Several studies have found sex-related effects of SLCO1B1 genetic variants on the efficacy and safety of statins. Increased risk of statin-induced myopathy was more frequent in women, particularly among carriers of the SLCO1B1 (c.521C) allele [2, 26]. P-glycoprotein, transmembrane transporter, encoded by the MDR1, affect the pharmacokinetics of digoxin, a drug of narrow therapeutic index. Expression of P-glycoprotein transporters highest in men. In women, this leads to a reduction in drug elimination and prolonged half-life of digoxin. Sex steroids modify P-glycoprotein activity, with an inhibitory effect of progestins [7].

#### Drug Metabolism in Women

The initial phase I of hepatic metabolism oxidizes, reduces, or hydroxylated compounds through the cytochrome P450 system. There is evidence for women having lower activity of CYP1A2, CYP2E1, and uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) enzymes; higher activity of CYP3A4, CYP2A6, and CYP2B6; and no differences in CYP2C9 and CYP2D6 activity [3, 17, 20, 27]. Phase II metabolism reactions produce polar conjugates of parent drugs or phase I metabolites for renal excretion through glucuronidation, sulfation, acetylation, or methylation. These metabolic processes are generally

accelerated in men, causing some drugs to clear faster, including acetaminophen, caffeine, digoxin, doxorubicin, fluorouracil, levodopa, mercaptopurine, propranolol [17, 24, 28-31]. Higher kidney microsomal CYP2E1 activity in men compared women. Women have less intestinal enzymatic activity. Women has reduced hepatic clearance [2, 17, 32].

#### Drug Excretion in Women

Glomerular filtration, tubular secretion, and tubular reabsorption affect renal clearance. Glomerular filtration rate (GFR) is often estimated using body weight, sex, and serum creatinine. GFRs are 10 to 25% slower in women [16, 17, 24, 33]. For example, digoxin and methotrexate are primarily eliminated renally, and have approximately 13 and 17% slower clearance in women, respectively. Several other drugs have decreased renal clearance in women, including aminoglycosides, cephalosporins, fluoroquinolones, vancomycin, gabapentin and pregabalin. Women should receive lower dosages of these drugs based on GFR [16, 17, 20, 24, 30].

#### Sex-Related Differences in Calculating Dosages of Drugs

Sex-related differences should be considered when calculating loading or bolus dosages of drugs. Drugs that require loading-dosage calculations include class I and III antiarrhythmics, aminoglycosides, chemotherapeutics, digoxin, heparin, lidocaine, thrombolytics [6, 8, 17]. Warfarin is one of the few to demonstrate a difference in dosage requirement based on sex. Studies indicate that women need between 2.5 and 4.5 mg less warfarin per week than men [17, 34, 35].

#### Sex-Related Pharmacokinetic Differences with Aging

According to the study by Stader F. and Marzolini C. (2022), the pharmacokinetic differences between both in older and young women and men remained constant with increasing age, with the exception of Cmax. The lower dosage is recommended in older women when appropriate particularly for drugs characterized by a narrow therapeutic index [36].

#### Pharmacodynamics Differences in Women

Pharmacodynamics is the study of drug mechanism of action, the desired therapeutic effects of a drug as well as its adverse effect profile. Steroid sex hormones may also affect pathways contributing to the drug mechanism of action [17, 20]. For example, women lungs have greater gene expression for the M3 muscarinic receptor relative to M2 receptors than men lungs. Ipratropium bromide induces a larger bronchodilator response (in terms of FEV1, forced expiratory volume in 1s) in women than in men with mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease and the benefits are particularly notable in non-obese females (females in the lowest BMI categories experienced the largest benefits) [37].

In hypertensive women treated with verapamil experienced a greater BP reduction and a greater heart rate than in men [3]. Amlodipine, after adjustment of dose



for body weight, leads to a larger BP reduction in women than in men, and this depends on the use of hormonal replacement therapy. More nifedipine-related ADR were observed in women (15.8%) than in men (9.8%) [3]. The combination olmesartan and amlodipine induces a small but significant reduction in diastolic and systolic BP, the reduction being higher in women than in men [38].

Some drugs are more effective in men than women (e.g. ibuprofen) [39].

Most studied pharmacodynamics differences in women include greater sensitivity to and enhanced effectiveness of beta-blockers, opioids, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and typical antipsychotics [17]. Beta-blockers, particularly metoprolol, demonstrate a greater pharmacodynamics response (a greater reduction in systolic blood pressure and heart rate while exercising) in women [17]. Women demonstrate a greater analgesic response to opioids, greater sedative properties, ADRs (e.g., nausea and vomiting) and respiratory depression after opioid administration. To achieve equivalent pain relief, men require a 30 to 40% greater dosage of morphine [17, 40]. In general, women require lower doses of antidepressants, antipsychotics and benzodiazepines than men. Women generally respond better to SSRIs, especially sertraline, compared with tricyclic antidepressants, such as imipramine. This may be because women produce more tryptophan and less cortisol when exposed to SSRI therapy. Conversely, men respond better to tricyclic antidepressant drugs than SSRIs. [17, 21, 40]. Women exhibit better responses to typical antipsychotic drugs, such as haloperidol and perphenazine, whereas men commonly require twice the dosage of women to control symptoms [17]. Another example, women were found to require a smaller dose of olanzapine in order to achieve 70% occupancy of the dopamine D2 receptor for medication efficacy. Testosterone and/or estrogen may modulate the pharmacodynamics of olanzapine at the D2 receptors as adjusting for weight, height, age, or concomitantly administered drugs did not affect olanzapine clearance [41, 42]. The 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptor 3 antagonist alosetron is approved for women only since it largely lacks efficacy in men [39].

#### Changing Levels of Sex Steroids throughout Life Affect Drug Response

Women are exposed to monthly hormonal fluctuations (menstruation), pregnancy, puerperium, menopause and use of contraceptives or synthetic hormonal replacement therapies. Throughout of these conditions changes may occur efficacy and safety of drugs [16, 21].

##### Pregnancy

Pregnancy increase the volume of blood and extracellular fluid that influence distribution and clearance of drugs, and the hormonal changes influence enzyme activity. For example, activity of CYP1A2 is decreased during pregnancy affecting metabolism of caffeine and theophylline [2]. The CYP2C19 enzyme may be inhibited

by endogenous sex steroids during pregnancy. Activity of other enzymes increase, primarily through the second and third trimesters, including CYP2C9, CYP3A4, and UGT1A4. Activity of other enzymes, such as CYP2D6, vary throughout the pregnancy and may differ by trimester. The effect of hormonal changes with pregnancy on drug transporter genes is not well understood. Also may involve activation of estrogen and androgen receptors [2].

##### Menopause

With menopause, circulating estrogen decreases to about 90%. The predominant source of estrogen becomes conversion of androgens to estrogen by aromatase (encoded by CYP19A1) in adipose tissue and skin. With the decrease in estrogen, changes in other drug metabolizing enzymes are also observed. For example, CYP3A4 activity in the intestine is reduced by about 20% [2].

##### Hormonal Contraception

Oral contraceptives are examples of exogenous hormones that modulate drug metabolism through inhibition of multiple cytochrome P450 enzymes including CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19, and CYP2C9-mediated metabolism [2]. Relatively little is known about the interaction of sex and pharmacogenetics on drug response. For example, hormonal substitutive therapy is associated with a significant risk to women with the platelet glycoprotein GPIIb/IIIa-TT and GP VI-TC/CC genotypes but is of benefit to women with GPIIb/IIIa-TT/CC and GP VI-TT genotypes [3].

##### Sex-Related Differences in Pharmacogenomics

Many genetic polymorphisms present sex specificity [3]. A genetic variant of the ACE-1 enzyme (I and D alleles) affects the therapeutic response to inhibitors of angiotensin converting enzyme (ACEIs); ACEIs are more renoprotective in women with the D/D genotype compared to D/D men, while in D/D men, they are more effective in those with the I/D than the I/I genotype [3]. The ACE gene I/D polymorphism, which is linked to increased plasma levels of ACE and with a major risk for CV disease, also affects the hypotensive effect of hydrochlorothiazide in a sex-gender specific manner. The genotypes associated with the greatest responses to hydrochlorothiazide are II homozygotes and D/D in women and men, respectively [3]. During treatment with ACEI, cough and angioedema are more frequent in women than in men [3]. Recently, it has been observed that the XPNPEP2 C-2399A genotype, which in individuals produces higher plasma levels of aminopeptidase-inactivated metabolites, is associated with an increased frequency of ACEI-associated angioedema in all men, especially black men, but not in white men and women [3]. However, ACEI-related cough seems to be associated with polymorphism of the bradykinin B2 receptor, the effect of this polymorphism being sex-specific. The majority of women discontinue ACEI therapy due to cough, while the majority of men stop treatment because of hypotension [3].

##### Sex-Related Differences in Disease Prevalence,

## Outcomes and ADRs

The sex-related differences play an important role in disease prevalence, outcomes and ADR. For example, women are more likely than men to develop cataracts, depression, hepatitis, irritable bowel syndrome, migraines, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, and thyroid dysfunction. Men are more likely to experience myocardial infarction (MI), although women are more likely to die within a year following an MI. Men have 1.8 times higher cancer incidence than women in non-reproductive organs. Despite the increased susceptibility to many diseases, women consistently live longer than men. Studies have found sex-based differences in the therapeutic profile of aspirin. For primary prevention of cardiovascular events, women taking aspirin experienced MI at the same rate as women taking placebo, although there was significant protection against stroke. Conversely, men taking aspirin showed a significant decrease in MI, but no appreciable change in stroke occurrence. Bleeding events were increased in men and women taking aspirin. For secondary prevention after a cardiovascular event, aspirin use in women was associated with a lower rate of complete platelet inhibition [17].

A recent meta-analysis suggests that statins could have some benefit in the primary prevention of CV disease in women, but with myopathy being more frequent in women than in men [43]. Women with heart failure, treated with digoxin, experienced a higher rate of mortality from any cause compared with men treated with digoxin (5.8 percent absolute rate) and compared with women taking placebo. Lower digoxin blood levels of less than 0.8 ng per mL (1.02 nmol per L) are recommended in women [17]. The prevalence of epilepsy is slightly higher in men than in women. But 60% of all cases of juvenile myoclonic epilepsy (JME) are predominance account in women. Women with JME have a later response to antiepileptic drugs, worse seizure control, and a higher risk of relapse. Valproate use, more frequent in men, was associated with a better outcome. In women, valproate can lead to androgenization with increased serum testosterone concentrations, menstrual disturbances, and polycystic ovaries [44, 45]. Women are at a greater risk for developing and maintaining problematic cocaine use, despite higher rates of lifetime cocaine dependence among men (3%) compared to women (1.8%). For example, women tend to experience a more severe course of the disorder, have greater difficulty quitting, and are at higher risk for relapse following abstinence in comparison to men [46, 47].

In population-based cohort study by Jang SR, et al. (2021), women with advanced melanoma treated with nivolumab plus ipilimumab combination therapy had an overall mortality risk twice higher than men after adjusting for known confounding variables [1]. Torsade de pointes is a serious ADR that is more common (two-thirds of all cases of drug-induced torsade de pointes) in women than in men. Medications known to prolong the

QT interval and potentially induce torsade de pointes include antiarrhythmics (e.g., amiodarone, disopyramide), antibiotics (e.g., erythromycin, moxifloxacin), antidepressants (e.g., imipramine, amitriptyline), and antipsychotics (e.g., chlorpromazine) should be used with caution in women. [17, 20]. Women also demonstrate a six- to eight-fold increase in drug-induced rash from human immunodeficiency virus medications nevirapine and efavirenz. Women also have a higher incidence of drug-induced hepatotoxicity, NSAIDs gastrointestinal toxicity, and allergic skin rashes [20].

## Summary

Drug response depends on multiple factors and one of them is sex. Pharmacokinetic differences between men and women are more numerous than in pharmacodynamic differences [3]. Drug adverse reactions being more frequent and severe in women than in men. There are still many gaps in our knowledge of sex differences in clinical pharmacology and significantly more research is needed.

Study of sex-related differences in drug response in order to improve drug safety and efficacy both in men and women is needed, particularly as medicine moves toward precision medicine [2, 20].

*Conflict of interest*

*None.*

*References*

1. Jang SR, Nikita N, Banks J, et al. Association between Sex and Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes for Patients With Melanoma. *JAMA Netw Open.* 2021;4(12):e2136823
2. Moyer AM, Matey ET, Miller VM. Individualized medicine: Sex, hormones, genetics, and adverse drug reactions. *Pharmacol Res Perspect.* 2019 Dec 6;7(6):e00541.
3. Franconi F, Campesi I. Pharmacogenomics, pharmacokinetics and pharmacodynamics: interaction with biological differences between men and women. *Br J Pharmacol.* 2014 Feb;171(3):580-94.
4. Franconi F, Brunelleschi S, Steardo L, Cuomo V. Gender differences in drug responses. *Pharmacol Res.* 2007;55(2):81-95.
5. Soldin OP, Mattison DR. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(3):143-57.
6. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.e14.
7. Rodenburg EM, Stricker BH, Visser LE. Sex differences in cardiovascular drug-induced adverse reactions causing hospital admissions. *Br J Clin Pharmacol.* 2012 Dec;74(6):1045-52.
8. Dickerson JA, Nagaraja HN, Raman SV.



- Gender-related differences in coronary artery dimensions: a volumetric analysis. *Clin Cardiol.* 2010;33(2):E44-E49.
9. Kern JK, Geier DA, Homme KG, King PG, Björklund G, Chirumbolo S, Geier MR. Developmental neurotoxicants and the vulnerable male brain: a systematic review of suspected neurotoxicants that disproportionately affect males. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2017;77(4):269-296.
  10. Alonso-Alvarez C., et al. Testosterone and oxidative stress: the oxidation handicap hypothesis. *Proc. Biol. Sci.*, 2007;274:819-825.
  11. Barrett E.L., et al. Sex differences in telomeres and lifespan. *Aging Cell*, 2011;10:913-921.
  12. Vina J., et al. Females live longer than males: role of oxidative stress. *Curr. Pharm. Des.*, 2011;17:3959-3965.
  13. Edgren G., et al. Enigmatic sex disparities in cancer incidence. *Eur. J. Epidemiol.* 2012;27:187-196.
  14. Ali I, Högberg J, Hsieh JH, Auerbach S, Korhonen A, Stenius U, Silins I. Gender differences in cancer susceptibility: role of oxidative stress. *Carcinogenesis.* 2016;37(10):985-992.
  15. Wang S, Cowley LA, Liu XS. Sex differences in cancer immunotherapy efficacy, biomarkers, and therapeutic strategy. *Molecules.* 2019;24(18):3214.
  16. Anderson GD. Sex and racial differences in pharmacological response: where is the evidence? Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *J Womens Health (Larchmt).* 2005;14(1):19-29.
  17. Whitley H.P., Lindsey W. Sex-Based Differences in Drug Activity. *Am Fam Physician.* 2009;80(11):1254-1258.
  18. Ochs HR, Greenblatt DJ, Divoll M, Abernethy DR, Feyerabend H, Dengler HJ. Diazepam kinetics in relation to age and sex. *Pharmacology.* 1981;23(1):24-30.
  19. Xue FS, Tong SY, Liao X, Liu JH, An G, Luo LK. Dose-response and time course of effect of rocuronium in male and female anesthetized patients. *Anesth Analg.* 1997;85(3):667-671.
  20. Anderson GD. Gender differences in pharmacological response. *Int Rev Neurobiol.* 2008;83:1-10.
  21. Bergiannaki JD, Kostaras P. [Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of psychotropic medications: Differences between sexes]. *Psychiatriki.* 2016;27(2):118-26.
  22. Wedel M, Pieters JE, Pikaar NA, Ockhuizen T. Application of a three-compartment model to a study of the effects of sex, alcohol dose and concentration, exercise and food consumption on the pharmacokinetics of ethanol in healthy volunteers. *Alcohol.* 1991;26(3):329-336.
  23. Sowinski KM, Abel SR, Clark WR, Mueller BA. Effect of gender on the pharmacokinetics of ofloxacin. *Pharmacotherapy.* 1999;19(4):442-446.
  24. Schwartz JB. The influence of sex on pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(2):107-21.
  25. Islam MM, Iqbal U, Walther BA, Nguyen PA, Li YJ, Dubey NK, Poly TN, Masud JHB, Atique S, Syed-Abdul S. Gender-based personalized pharmacotherapy: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(6):1305-1317.
  26. Meisel C, Gerloff T, Kirchheiner J, Mrozikiewicz PM, Niewinski P, Brockmüller J, Roots I. Implications of pharmacogenetics for individualizing drug treatment and for study design. *J Mol Med (Berl).* 2003;81(3):154-67.
  27. Wolbold R, Klein K, Burk O, et al. Sex is a major determinant of CYP3A4 expression in human liver. *Hepatology.* 2003;38(4):978-988.
  28. Walle T, Walle UK, Cowart TD, Conradi EC. Pathway-selective sex differences in the metabolic clearance of propranolol in human subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 1989;46(3):257-263.
  29. Bock KW, Schrenk D, Forster A, et al.; The influence of environmental and genetic factors on CYP2D6, CYP1A2 and UDP-glucuronosyltransferases in man using sparteine, caffeine, and paracetamol as probes. *Pharmacogenetics.* 1994;4(4):209-218.
  30. Yukawa E, Honda T, Ohdo S, Higuchi S, Aoyama T. Population-based investigation of relative clearance of digoxin in Japanese patients by multiple trough screen analysis: an update. *J Clin Pharmacol.* 1997;37(2):92-100.
  31. Dobbs NA, Twelves CJ, Gillies H, James CA, Harper PG, Rubens RD. Gender affects doxorubicin pharmacokinetics in patients with normal liver biochemistry. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1995;36(6):473-476.
  32. Arzuk E, Tokdemir M, Orhan H. Mitochondrial versus microsomal bioactivation of paracetamol by human liver and kidney tissues. *Toxicol Lett.* 2022 May 17;363:36-44.
  33. Schwartz JB. The current state of knowledge on age, sex, and their interactions on clinical pharmacology. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;82(1):87-96.
  34. Garcia D, Regan S, Crowther M, Hughes RA, Hylek EM. Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice: implications for safer anticoagulation in the elderly population. *Chest.* 2005;127(6):2049-2056.
  35. Whitley HP, Fermo JD, Chumney EC, Brzezinski WA. Effect of patient-specific factors on weekly warfarin dose. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3(3):499-504.
  36. Stader F, Marzolini C. Sex-related pharmacokinetic differences with aging. *Eur Geriatr Med.* 2022;13(3):559-565.
  37. Li X, Obeidat M, Zhou G, Leung JM, Tashkin D, Wise R, Connett J, Joubert P, Bossé Y, van den Berge M, Brandsma CA, Nickle DC, Hao K, Paré PD, Sin DD. Responsiveness to Ipratropium Bromide in Male

- and Female Patients with Mild to Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *EBioMedicine*. 2017;19:139-145.
38. Schmieder RE, Bohm M. Efficacy and safety of olmesartan medoxomil plus amlodipine in age, gender and hypertension severity defined subgroups of hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2011; 25:354-363.
  39. Farkouh A, Riedl T, Gottardi R, Czejka M, Kautzky-Willer A. Sex-Related Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Frequently Prescribed Drugs: A Review of the Literature. *Adv Ther*. 2020 Feb;37(2):644-655.
  40. Lopes GS, Lopes JL, Bielinski SJ, Armasu SM, Zhu Y, Cavanaugh DC, Moyer AM, Jacobson DJ, Wang L, Jiang R, St Sauver JL, Larson NB. Identification of sex-specific genetic associations in response to opioid analgesics in a White, non-Hispanic cohort from Southeast Minnesota. *Pharmacogenomics J*. 2022;22(2):117-123.
  41. Eugene AR, Masiak J. A pharmacodynamic modelling and simulation study identifying gender differences of daily olanzapine dose and dopamine D2-receptor occupancy. *Nord J Psychiatry*. 2017;71(6):417-424.
  42. Bigos KL, Pollock BG, Coley KC, et al. Sex, race, and smoking impact olanzapine exposure. *J Clin Pharm*. 2008;48(2):157-165.
  43. Kostis WJ, Cheng JQ, Dobrzynski JM, Cabrera J, Kostis JB. Meta-analysis of statin effects in women versus men. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59:572-582.
  44. Beghi E. The epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2020; 54: 185-191.
  45. Giuliano L, Mainieri G, Aguglia U, Bilo L, Durante V, Ermio C, Galimberti CA, La Neve A, Monti G, Ranzato F, Zambrelli E, Mostacci B. Long-term prognosis of juvenile myoclonic epilepsy: A systematic review searching for sex differences. *Seizure*. 2021 Mar;86: 41-48.
  46. Grant B. F. et al. Epidemiology of DSM-5 drug use disorder: Results from the National Epidemiologic Survey on alcohol and related conditions-III. *JAMA Psychiatr*. 2016; 73(1): 39-47.
  47. Rabin RA, Mackey S, Parvaz MA, Cousijn J, Li CS, Pearlson G, Schmaal L, Sinha R, Stein E, Veltman D, Thompson PM, Conrod P, Garavan H, Alia-Klein N, Goldstein RZ. Common and gender-specific associations with cocaine use on gray matter volume: Data from the ENIGMA addiction working group. *Hum Brain Mapp*. 2022;43(1):543-554.

## ТҮЙІН

О.Е. ЗАЙЦЕВА

### ЖАСАНДЫ ИНТЕЛЛЕКТ ЖӘНЕ ҮЗДІКСІЗ БІЛІМ БЕРУ: КЛИНИКАЛЫҚ ФАРМАКОЛОГ НЕНІ БІЛЕ АЛАДЫ?

Башқұрт мемлекеттік медицина университеті, Уфа, Ресей

Қазіргі уақытта денсаулық сақтау жүйесінде ақпарат көлемінің айтарлықтай өсуі байқалады, бұл өз кезегінде медицина мамандары жіберетін қателер санының артуына әкелуі мүмкін. Тәуекелдерді төмендету жолдарының бірі - медицина мамандарының, оның ішінде клиникалық фармакологтардың біліктілігін арттыру, қайта даярлау және біліктілігін арттыру шеңберінде білім беру саласына жаңа заманауи технологияларды енгізу болып табылады. Бірқатар зерттеушілер дәстүрлі білім беру жүйесі бүгінде ыдырап, өзінің жалғыз рөлін жоғалтуы мүмкін екенін атап өтті. Дәл осы жерде жасанды интеллект пен дәстүрлі оқыту формаларын біріктіру мүмкіндігі туады. Сонымен қатар, мұндай біріктірілген тәсілді студенттерді даярлау үшін де, жоғары оқу орнынан кейінгі білім беру бағдарламалары шеңберінде біліктілігін арттыру үшін де қолдануға болады. «Клиникалық фармакология» мамандығы бойынша білім беруді жалғастыруда кәсіби саладағы

## SUMMARY

О.Е. ЗАЙЦЕВА

### СУЩЕСТВУЮТ ЛИ ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА?

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация

Эффективность и безопасность новых лекарств редко оцениваются с учетом пола, несмотря на имеющиеся доказательства биологических различий между мужчинами и женщинами. Большинство используемых в настоящее время лекарств было одобрено на основе клинических испытаний, проведенных почти исключительно на мужчинах. Женщины применяют больше и разные лекарства, чем мужчины. Побочные реакции на лекарства (НЛР) у женщин наблюдаются почти в два раза чаще, чем у мужчин. Женщины по сравнению с мужчинами имеют: относительно меньший индекс массы тела, меньшую среднюю площадь поверхности тела, однако лишь немногие препараты дозируются в зависимости от массы тела; органы меньшего размера, включая сердце, и сосуды меньшего калибра, включая коронарные артерии, даже после поправки на площадь поверхности тела; у них частота сердечных сокращений выше, а интервал QT, скорректированный

өзектілігін сақтау үшін «TeacherMade», «Futuclass», «Eduverse» сияқты жаңа технологиялық шешімдердің мүмкіндіктерін пайдалануға болады. Қазіргі уақытта жаңа цифрлық жобалар ақпарат көздерін талдауға, жалпы кәсіби және жоғары мамандандырылған дағдыларды үйретуге және студенттерге жеке көзқарасты қалыптастыруға көмектесе алады. Бұдан бөлек заманауи технологиялар кәсіби даму стратегиясын құруға көмектеседі. Әрине, жаңа технологияларды енгізу барысында ықтимал тәуекелдерді де ұмытпау керек. Мысалы, студенттер немесе оқытушылар өз бетінше ойлау қажеттілігін жоғалтып, жасанды интеллектті теріс пайдалана бастауы мүмкін. Осылайша, бүгінгі таңда «клиникалық фармакология» мамандығын оқыту және оқу кезінде білімді уақтылы және тиісті түрде толықтыру үшін жасанды интеллект мүмкіндіктерін пайдалану мүмкіндігі бар. Дегенмен, мұғалімдер де, студенттер де білім берудің бұл түрінің шектеулері мен қауіптерін білуі керек. Бүгінгі таңда оқыту ортасының оңтайлы нұсқасы - жүйелері адам мен жасанды интеллект ресурстарын біріктіретін цифрлық кентаврларды қалыптастыру болып көрінеді.

**Негізгі сөздер:** ер адамдар, әйел адамдар, фармакокинетика, фармакодинамика, фармакологиялық жауап, дәрілік жанама реакция

на частоту сердечных сокращений, длиннее; меньший объем и поток крови; больший процент жира в организме женщин. Мозг женщин менее уязвим ко многим токсическим воздействиям, по сравнению с мужчинами. Эстроген защищает от окислительного стресса, в отличие от тестостерона. У женщин возникают более сильные иммунологические реакции на чужеродные и собственные антигены. Связанные с полом различия известны в фармакокинетике, фармакодинамике, распространенности заболеваний, исходах и побочных лекарственных реакциях. В клинической фармакологии все еще существует много пробелов в наших знаниях о половых различиях, необходимы дополнительные исследования. В инструкциях к препаратам с узким терапевтическим индексом и показаниями к заболеваниям, преобладающим у женщин, должны быть указаны дозировки для женщин. Необходимо изучение половых различий фармакологического ответа с целью повышения безопасности и эффективности лекарственных препаратов, как у мужчин, так и у женщин, особенно по мере того, как медицина движется в сторону точной медицины.

**Ключевые слова:** мужчины, женщины, фармакокинетика, фармакодинамика, фармакологический ответ, побочные лекарственные реакции

Н.С. АХМАДЬЯР, Ж. АСҚАРҚЫЗЫ, Т.Б. БАҚЫТҚАНОВА, Ә.Ф. БОЛАТ, Д.З. ХАЛИКОВА,  
Н.М. АЛИБАЕВ, Ф.Е. ЕРКЕНБАЕВА, Р.Н. КУАНЫШОВ, А.М. КУЛЬТЕМИРОВА,  
И.М. САҒЫМБЕКОВА, Г.Н. СЕЙЛХАНОВА

## ПОЧЕМУ Я РЕШИЛ СТАТЬ КЛИНИЧЕСКИМ ФАРМАКОЛОГОМ?

НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Казахстан

Клиническая фармакология – это наука, относительно молодая, к всеобщему сожалению, начала активно развиваться только в 60-ые годы 20-го века. Лишь в 1969 году клиническая фармакология была утверждена в мире как медицинская специальность, а России в и странах содружество независимых государств через 30 лет, в 1997 году. Клиническая фармакология малоизученная дисциплина, но при этом крайне перспективная. В первую очередь в ней имеется огромное «неигранное» поле для научных идей и открытий. В плане нынешних знаний и информации о том, как влияют на организм лекарственные средства и механизмах их воздействия нам известна лишь вершина айсберга, около 20-30%. Но тем не менее, что очень важно и правильно, клиническая фармакология – наука, требующая крайнюю точность и анализ. Логика и математический склад ума, на наш взгляд здесь приветствуется, что еще больше мотивирует заниматься и тщательно изучать эту специальность, чтобы использовать лекарственные средства пациентам нашей страны рационально.

**Ключевые слова:** клиническая фармакология, лекарственные средства, рациональное использование

Путь к выбору карьеры часто полон изгибов, поворотов и моментов самопознания. В нашем случае это путешествие привело нас к профессии, которая сочетает в себе нашу страсть к медицине и наше увлечение взаимодействием лекарств и их влиянием на здоровье пациентов. Специальность «клинический фармаколог» довольно интересная, широко затрагивающая все направления медицины, многогранная во всех отношениях, открывающая возможности врачу как к клинической практике, так и к научной деятельности – это причины, которые основательно повлияли на выбор данной профессии. Во время интернатуры, закончив пятидневный курс клинической фармакологии, мы осознали важность, актуальность и перспективы данной профессии, ведь название специальности подразумевает опытного, грамотного клинициста и фармаколога в одном лице, который, по сути, не имеет в полной мере дело с пациентами, однако именно от него зависит эффективность лечения.

Клиническая фармакология (КФ), наука о понимании того, как лекарства действуют в организме человека и их роли в лечении, стала нашим призванием. В этой статье мы поделимся причинами, побудившими нас выбрать клиническую фармакологию в качестве своей карьеры, так как рациональная фармакотерапия имеет важное значение в современной медицине.

### Пересечение науки и медицины

Одной из основных причин, по которой мы выбрали клиническую фармакологию, является идеальное пересечение, которое представляет собой мир науки и медицины. Нас всегда завораживала сложная работа человеческого организма и способы, с помощью которых лекарства могут быть использованы для лечения разных заболеваний и состояний. КФ позволяет нам глубоко вникать в эти области, устраняя разрыв между лабораторными исследованиями и уходом за

пациентами.

Клинические испытания – как научная часть специальности

Испытания лекарственных средств (ЛС) и клинические исследования в области клинической фармакологии являются важными компонентами процесса разработки ЛС, так как КФ фокусируется на понимании того, как ЛС действуют в организме человека, включая их всасывание, распределение, метаболизм и выведение, а также их фармакокинетику и фармакодинамику. Клинические фармакологи играют решающую роль в разработке и проведении испытаний ЛС и клинических исследований для обеспечения безопасности и эффективности новых ЛС.

Вот некоторые ключевые аспекты испытаний ЛС и клинических исследований в области клинической фармакологии:

Доклинические исследования: прежде чем новый препарат поступит в клинические испытания, проводятся обширные доклинические исследования в лабораториях и на животных моделях для оценки его безопасности и эффективности. Это исследование обеспечивает основу для дальнейшего проведения испытаний на добровольцах.

Клинические фармакологические исследования: на всех этапах разработки препарата и постмаркетингового периода проводятся клинические фармакологические исследования, чтобы лучше понять, как препарат взаимодействует с организмом человека. Это включает в себя исследования взаимодействия лекарств между собой, метаболизм лекарств, фармакогенетику (как генетика влияет на реакцию на лекарства).

Анализ данных и отчетность: тщательный анализ данных и отчетность о результатах испытаний имеют важное значение. Результаты, как правило, публикуются в научных журналах, и положительные результаты



подтверждают применение препарата в клинической практике.

Постоянный мониторинг: даже после того, как препарат одобрен и поступил на рынок, постоянный мониторинг побочных эффектов и новых данных имеет решающее значение для обеспечения его долгосрочной безопасности и эффективности.

Клинические фармакологи и исследователи тесно сотрудничают с поставщиками медицинских услуг, пациентами и регулирующими органами, чтобы гарантировать, что новые ЛС приносят существенную пользу пациентам при минимизации рисков. Этот процесс является важнейшим компонентом развития медицинской науки и улучшения ухода за пациентами.

Возможность улучшить результаты лечения пациентов

Клинические фармакологи играют решающую роль в улучшении результатов лечения пациентов. Изучая, как лекарства всасываются, распределяются, метаболизируются и выводятся из организма, они могут оптимизировать медикаментозную терапию для отдельных пациентов. Такая персонализация лечения лежит в основе клинической фармакологии, гарантируя, что пациенты получают нужное лекарство в нужной дозе, сводя к минимуму побочные эффекты и потенцируя терапевтический эффект.

Борьба с лекарственной устойчивостью

В современном мире лекарственная устойчивость является серьезной проблемой глобального здравоохранения. Патогены и болезни постоянно эволюционируют, что затрудняет разработку эффективных методов лечения. Клинические фармакологи находятся на переднем крае борьбы с лекарственной устойчивостью. Они вносят свой вклад в разработку новых лекарств и оптимизацию существующих, помогая бороться с постоянно меняющейся природой заболеваний.

Доза – яд и лекарство

Огромное значение хотелось бы уделить именно дозировке. Дозировка – основополагающая, фундаментальная часть, при выборе терапии. Ведь каждое, абсолютно каждое ЛС, при внедрении в сбалансированную, гомеостатическую систему, (такую как, организм человека), не остается незамеченным, оставляя свои последствия в виде (нежелательных лекарственных реакций). Как говорил известный швейцарский алхимик, врач, философ 16-го века Парацельс – «Лекарство – яд. Одна лишь доза делает лекарство – ядом и яд – лекарством».

Это выражение подталкивает нас на мысли, о том, что стремиться надо, к состоянию и возможности избавления и отказа от ЛС. И рассматривать каждый препарат, как «бомбу замедленного действия», тщательно взвешивать все «за» и «против», оценивать сначала риски, а только потом пользу.

И мы уже начали этот путь. В сторону щадящего и лояльного отношения к пациентам и к самим себе.

От оперативного лечения к консервативному, от стационарного к амбулаторному, от инъекций к таблеткам, от внутривенной инфузии к питьевой воде. Ведь в конечном итоге клиническая фармакология – должна превратиться в науку о здоровье. И только надлежащий контроль эффективности фармакотерапии останется неизменным.

Полипрагмазия и последствия

Затрагивая тему механизма действия ЛС, нас беспокоит их бесконтрольное назначение, в особенности в отношении беременных, детей, подростков и пожилых пациентов, поэтому следует иметь возможность минимизировать список ЛС, путем формирования формуляров, назначать самые необходимые ЛС, вычеркнув лишние, сопоставляя пользу и риски, стараться совершать попытки в целях изменить заложенные стандарты о назначении ЛС, которые отсутствуют в протоколах диагностики и лечения – вот главные задачи клинического фармаколога.

К сожалению, на сегодняшний день, большинству врачей в силу недостатка знаний и опыта, не всегда удается рационально использовать ЛС, так как часто не учитываются их побочные эффекты и последствия, не контролируются результаты лечения. Нам всегда представляло интерес, почему назначают тот или иной препарат и в большинстве случаев, мы получали ответ «лекарственное средство назначено согласно протоколу», хотя если поразмыслить о механизмах действия ЛС, дозировке и форме применения, возникают много нюансов.

Свободная продажа и бесконтрольный прием ЛС

Важно уточнить, что «свободная продажа и бесконтрольный прием лекарств» могут быть опасны и, как правило, не рекомендуются.

Отпускаемые по рецепту ЛС, как правило, доступны только по действительному рецепту лицензированного поставщика медицинских услуг. Они назначаются в зависимости от конкретного состояния здоровья и индивидуальных потребностей пациента. Безрецептурные препараты отпускаются без рецепта и, как правило, считаются безопасными при использовании по назначению. Однако их все равно следует использовать ответственно и не злоупотреблять ими, даже применив по назначению ЛС отпускаемый без рецепта, пациент сильно рискует здоровьем, так как прием лекарств без надлежащего руководства может привести к побочным реакциям, лекарственному взаимодействию и другим рискам для здоровья. Самодиагностика и самолечение могут быть неточными, потенциально задерживая надлежащее лечение основных проблем со здоровьем. Пациенты не всегда следуют рекомендуемой дозировке и инструкциям по применению, указанным на этикетке лекарства или предоставленным лечащим врачом. Некоторые люди злоупотребляют лекарствами в рекреационных или немедицинских целях, что может быть чрезвычайно



опасно и может привести к зависимости.

Таким образом, ответственное использование лекарств предполагает получение лекарств по законным каналам, следование надлежащим медицинским рекомендациям и использование их в соответствии с предписаниями врача. Неконтролируемое употребление ЛС может иметь серьезные последствия для здоровья, поэтому важно уделять приоритетное внимание безопасности и при необходимости консультироваться с медицинскими работниками.

**Междисциплинарное сотрудничество**

КФ – это не занятие в одиночку, она процветает благодаря сотрудничеству с другими медицинскими работниками, включая врачей, медицинских сестер, фельдшеров, провизоров, фармацевтов и исследователей. Такой междисциплинарный подход способствует созданию среды, в которой различные точки зрения объединяются для улучшения ухода за пациентами. Невероятно приятно работать с командой экспертов, которые разделяют одну и ту же цель: улучшение здоровья и благополучие пациентов.

**Адаптация к постоянной динамике в сфере деятельности**

Область КФ динамична и постоянно развивается. Регулярно появляются новые лекарства, технологии и результаты исследований, что требует от врачей клинических фармакологов быть в курсе событий и адаптироваться к этим изменениям. Этот вызов волнует нас, потому что это означает, что мы всегда должны учиться, расти и раздвигать границы своих знаний и опыта.

**Актуальность и перспективность**

Актуальность КФ, как специальности заключается в том, что с каждым днем интенсивно развиваются нанотехнологии, разрабатываются новейшие ЛС наряду с этим, растет и спектр заболеваний, следовательно, возникают соответствующие вопросы о их рациональном использовании. Ведь, часто даже самые грамотные врачи могут не знать все преимущества и недостатки тех или иных ЛС, и в таких ситуациях, клинический фармаколог – тот самый незаменимый специалист, который в силах обеспечить максимальную эффективность и безопасность фармакотерапии.

В свою очередь, перспективность заключается в том, что, овладев данной профессией, перед клиническим фармакологом открываются новые возможности, инструменты для достижения успехов в новых открытиях. Проведение клинических исследований - один из огромных преимуществ данной профессии и немаловажный фактор, который повлиял на наш выбор.

**Вывод**

Выбор клинической фармакологии в качестве нашей карьеры был решением, которое сочетало нашу страсть к науке и медицине с сильным желанием оказывать значимое влияние на рациональное использование лекарственных средств пациентами. Эта сфера предлагает бесконечные возможности для личностного и профессионального роста, а также удовлетворение от осознания того, что наша работа способствует улучшению здоровья и благополучия людей по всему миру. Если вы рассматриваете карьеру в сфере здравоохранения, которая сочетает в себе науку, медицину и стремление к улучшению результатов лечения пациентов, КФ может идеально подойти вам, как это было и для нас. Мы твердо уверены в том, что, будучи клиническими фармакологами, обеспечивая рациональное использование лекарственных средств, параллельно, регулируя фармацевтические отрасли, включая фармакоэкономику, мы можем способствовать созданию грамотного, образованного и самое главное, здорового населения, а также не менее конкурентоспособной и развитой фармацевтической промышленности.

Приводя итоги, мы верим, что КФ – это следующая ступень в нашей жизни в мир науки, и возможность исследовать человека всецелым образом.

Работа выполнена в рамках подготовки к поступлению в резидентуру по специальности «Клиническая фармакология»

Источник финансирования – работа выполнена безвозмездно

**Конфликт интересов отсутствует**

Авторы выражают благодарность сотрудникам и заведующей кафедры клинической фармакологии НАО «Медицинский университет Астана» д.м.н., врачу, клиническому фармакологу высшей категории Ахмадьяр Нуржамал Садыровне.

*Список литературы:*

1. Дедюшко Г. Лекарство или яд? Определяет доза и не только. <https://medvestnik.by/news/lekarstvo-ili-yad-opredelyaet-doza-i-ne-tol-ko>
2. Всемирная организация здравоохранения, Обеспечение баланса в национальной политике в отношении контролируемых веществ: рекомендации по наличию и доступности контролируемых лекарственных средств, 2011 г.

## ТҮЙІН

Н.С. АХМАДЬЯР, Ж. АСҚАРҚЫЗЫ, Т.Б. БАҚЫТҚАНОВА, А.Г. БОЛАТ, Д.З. ХАЛИКОВА, Н.М. ӘЛБАЕВ, Ф.Е. ЕРКЕНБАЕВА, Р.Н. ҚУАНЫШОВ, А.М. КҮЛТЕМІРОВА, И.М. САҒЫМБЕКОВА, Г.Н. СЕЙІЛХАНОВА

**НЕЛІКТЕН МЕН КЛИНИКАЛЫҚ  
ФАРМАКОЛОГ БОЛУДЫ ШЕШТІМ?**

Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан

Клиникалық фармакология салыстырмалы түрде жас ғылым, өкінішке орай, ол тек 20 ғасырдың 60-жылдарында белсенді түрде дами бастады. Тек 1969 жылы клиникалық фармакология әлемде медициналық мамандық ретінде бекітілді, ал Ресейде және Тәуелсіз мемлекеттер достастығы елдерінде 30 жылдан кейін, 1997 ж. Клиникалық фармакология - аз зерттелген, бірақ сонымен бірге өте перспективалы пән. Біріншіден, оның ғылыми идеялар мен жаңалықтарға арналған «игерілмеген» үлкен өрісі бар. Дәрілік заттардың ағзаға қалай әсер ететіні және олардың әсер ету механизмдері туралы қазіргі білім мен ақпарат тұрғысынан біз айсбергтің ұшын ғана білеміз, шамамен 20-30%. Бірақ соған қарамастан, өте маңызды және дұрыс, клиникалық фармакология - бұл өте дәлдік пен талдауды қажет ететін ғылым. Біздің ойымызша, бұл жерде логика мен математикалық ойлау құпталады, бұл біздің еліміздегі пациенттер үшін дәрі-дәрмектерді ұтымды пайдалану үшін осы мамандықпен айналысуға және мұқият зерделеуге ынталандырады.

**Негізгі сөздер:** *клиникалық фармакология, дәрілік заттар, ұтымды қолдану*

## SUMMARY

N.S. AKHMADYAR, ZH. ASKARKYZY, T.B. BAKYTKANOVA, A.G. BOLAT, D.Z. KHALIKOVA, N.M. ALIBAEV, F.E. ERKENBAEVA, R.N. KUANYSHOV, A.M. KULTEMIROVA, I.M. SAGYMBEKOVA, G.N. SEILKHANOVA

**WHY DID I DECIDE TO BECOME A CLINICAL  
PHARMACOLOGIST?**

NJSC “Astana Medical University”, Department of Clinical Pharmacology, Astana, Kazakhstan

Clinical pharmacology is a relatively young science; unfortunately, it began to actively develop only in the 60s of the 20th century. Only in 1969, clinical pharmacology was approved in the world as a medical specialty, and in Russia and the countries of the Commonwealth of Independent States 30 years later, in 1997. Clinical pharmacology is a little-studied discipline, but at the same time extremely promising. First of all, it has a huge “untapped” field for scientific ideas and discoveries. In terms of current knowledge and information about how drugs affect the body and the mechanisms of their action, we know only the tip of the iceberg, about 20-30%. But nevertheless, what is very important and correct, clinical pharmacology is a science that requires extreme precision and analysis. Logic and a mathematical mindset, in our opinion, are welcome here, which further motivates us to engage and carefully study this specialty in order to use medicines rationally for patients in our country.

**Keywords:** *clinical pharmacology, drugs, rational use*

Н.С. АХМАДЬЯР<sup>1</sup>, Ф.А. ЗИНБАЙ<sup>2</sup>**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФАРМАКОТЕРАПИИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА НАЦИОНАЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОТОКОЛОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ 2023 ГОДА ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ**<sup>1</sup>Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан<sup>2</sup>Алматинская многопрофильная клиническая больница, Алматы, Казахстан

Ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний умирает больше людей, чем от любой другой причины и более трех четвертей смертей, связаны с острым коронарным синдромом. В данной работе проведена сравнительная характеристика международных и национальных клинических протоколов для выявления актуальных лечебных мероприятий в экстренной фармакоtherпии острого коронарного синдрома. Проведен сравнительный анализ на примере клинических случаев.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, фармакоtherпия, антикоагулянты, нитраты, фибринолитики, клинический протокол

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются наиболее частой причиной смертности и заболеваемости во всем мире, причем значительная часть этого бремени ложится на страны с низким и средним уровнем доходов [2, 3].

Целью нашего исследования является изучение национального клинического протокола МЗ РК (КП ОКС) и рекомендации Европейского общества кардиологов – European Society of Cardiology (ESC) [3] в части фармакоtherпии острого коронарного синдрома, с подъемом и без подъема сегмента ST (ОКС) [5].

Метод исследования заключался в сравнении КП ОКС и ESC в части фармакоtherпии острого коронарного синдрома с анализом на примере клинического случая.

На госпитальном этапе КП ОКС имеет отличный характер от ESC в разделе «Первый медицинский контакт», которая определяется как временная точка, когда пациент впервые был осмотрен врачом, фельдшером или медицинской сестрой с обязательной регистрацией ЭКГ и ее интерпретацией. Объем медицинской помощи при этом заключается в кислородотерапии (при сатурации кислорода менее 90%). КП ОКС рекомендует внутривенное введение нитратов для снятия ангинозной боли, тогда как в ESC говорится о пероральном приеме органических нитратов, так как инъекционный метод приема может ввести в заблуждение и не рекомендуется в качестве диагностического приема. В исследовании ISIS-4 (четвертое международное исследование выживаемости после инфаркта) пероральные нитраты не улучшали выживаемость пациентов с ИМ и при неэффективности нитратов, рекомендуется обезболивание морфином, имеющий сходный режим дозирования в обоих документах.

В качестве антиагрегантной терапии выступают ингибиторы P2Y<sub>12</sub> – рецепторов тромбоцитов: тикагрелор, клопидогрел и кангрелор, которые могут быть рассмотрены у пациентов, не получавшие ингибитор P2Y<sub>12</sub> рецепторов [4]. В качестве двойной антитромбоцитарной терапии предлагается комбинация

клопидогреля и ацетилсалициловой кислоты.

В качестве антикоагулянтов в острой фазе инфаркта миокарда при необходимости в первую очередь проведения первичного чрескожного коронарного вмешательства допустимо применение не фракционированного гепарина, а при стратегии проведения фибринолиза рекомендуется использование низкомолекулярного гепарина – эноксапарина [3]. В целом, пациентам с ОКС следует избегать перекрестного применения низкомолекулярного и нефракционированного гепаринов, за исключением добавления последнего к фондапаринусу, когда пациент с ОКС без повышения сегмента ST переходит к чрескожному коронарному вмешательству после периода лечения фондапаринусом [4].

Фибринолиз является важной стратегией реперфузии и предпочтительным средством для лечения которого являются специфичные для фибрина агенты (например, тенектеплаза, алтеплаза или ретеплаза). Цель фибринолитической фармакоtherпии актуальна в течение первых 10 минут после постановки диагноза ОКС с ST. Начало фибринолитической терапии не следует откладывать, ожидая результатов тестирования сердечных биомаркеров. В мета-анализе шести рандомизированных исследований (n = 6434) до госпитальный фибринолиз по сравнению с внутривенным фибринолизом снижал раннюю смертность при ОКС на 17%, особенно при введении в первые 2 ч. после появления симптомов [5, 6].

Для выявления различий в КП ОКС и рекомендаций ESC 2023 года нами проведен аудит 2-х медицинских карт пациентов с ОКС на предмет оценки фармакоtherпии неотложной помощи.

Клинический случай №1. Пациент Д. 1978 года рождения (45 лет), экстренно доставлен в Алматинскую многопрофильную клиническую больницу (АМКБ) бригадой скорой медицинской помощи через 6 часов от индексного события. Жалобы при поступлении: на дискомфорт, жгучие боли за грудиной в покое более 20 минут с иррадиацией в левую руку, спину, одышку,

слабость, холодный пот.

Первая помощь на догоспитальном этапе:

1. Ацетилсалициловая кислота 500 мг, внутрь
2. Клопидогрел 300 мг, внутрь
3. Гепарин 5000 ЕД подкожно
4. Морфин 1%-1 мл в 0,9% натрий хлорида 200 мл

внутривенно

5. Изосорбид динитрат 0,1% - 10 мл внутривенно капельно

6. Тромболитическая терапия Альтеплазой 100 мг внутривенно, по схеме.

На момент поступления повышен кардиоспецифический фермент – тропонин 12,87 нг/мл (при норме - 0,2 - 0,5 нг/мл), на электрокардиографии: синусовой ритм с частотой сердечных сокращений 80 ударов в минуту. Электрическая ось сердца отклонена влево. Гипертрофия левого желудочка. Элевация сегмента ST во II, III, AVF отведениях, реципрокная депрессия AVL. Выполнена коронарная ангиография с возможным стентированием, результат: тип коронарного кровотока – правый. Левая главная коронарная артерия: проходима. Левая передняя нисходящая артерия: без обструктивных поражений, кровотоков удовлетворительный после проведенного тромболитизиса. Огибающая артерия: без обструктивных поражений, кровотоков удовлетворительный ТИМІ ІІІ. Правая коронарная артерия: острая окклюзия с реканализацией в дистальной трети, кровотоков ТИМІ ІІ (неполное восстановление кровотока). Оценка коронарного кровотока – по шкале Thrombolysis In Myocardial Infarction (ТИМІ) 3 балла(ов), что соответствует по прогнозу смертности по показателю риска ТИМІ - в течение 30 дней после ИМ 4,4 %

На основании клинических, лабораторных и инструментальных данных пациенту выставлен клинический диагноз: «Ишемическая болезнь сердца. Инфаркт миокарда с зубцом Q нижней стенки левого желудочка. Сердечная недостаточность І (Killip). Сопутствующий диагноз: Артериальная гипертензия І риск 4».

Клинический случай №2. Пациент А. 1970 года рождения (53 года), экстренно доставлен в АМКБ бригадой скорой медицинской помощи через 7 часов от индексного события. Жалобы при поступлении: на дискомфорт, жгучие боли за грудиной в покое более 20 минут с иррадиацией в левую руку, слабость, холодный пот.

Первая помощь на догоспитальном этапе:

1. Ацетилсалициловая кислота 300 мг, внутрь
2. Тикагрелор 180 мг, внутрь
3. Эноксапарин натрия 6000 ЕД, подкожно
4. Морфин 1%-1 мл в 0,9% Натрий хлорида 200

мл, внутривенно

5. Изосорбид динитрат 0,1% - 10,0 мл внутривенно капельно

6. Тромболитическая терапия Альтеплазой 100 мг внутривенно, по схеме.

На момент поступления повышен кардиоспецифический фермент - тропонин 8.98 нг/мл, на электрокардиографии: синусовой ритм с частотой сердечных сокращений 75 ударов в минуту. Электрическая ось сердца отклонена влево. Гипертрофия левого желудочка. Зубец QS в отведениях V1-V4. Выполнена коронарная ангиография (КАГ) с возможным стентированием, результат: тип коронарного кровотока – правый. Левая главная коронарная артерия: проходима. Левая передняя нисходящая артерия: хроническая окклюзия проксимальной трети. Огибающая артерия: стенозы (60% и 70%) средней трети (11 и 13 сегменты), кровотоков удовлетворительный, ТИМІ ІІІ. Правая коронарная артерия: стеноз (80%) средней трети (2 сегмент), кровотоков удовлетворительный. Выполнена чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика.

На основании клинических, лабораторных и инструментальных данных пациенту выставлен клинический диагноз: «Ишемическая болезнь сердца. Инфаркт миокарда с зубцом Q передне – перегородочный, передне – верхушечный стенки левого желудочка».

Обсуждение результатов. В данной исследовательской работе мы привели конкретные пролеченные клинические случаи и получили следующие результаты: основной задачей догоспитального этапа у больных с ОКС является достижение быстрой, полной и стойкой реперфузии в зависимости от типа коронарного синдрома, например в первом случае при установленном стойком подъеме сегмента ST – реперфузионная терапия (тромболитизис или ангиопластика инфаркт - связанной артерии), направленная на быстрое восстановление кровотока по инфаркт - связанной артерии. А при отсутствии стойких подъемов сегментов ST КАГ с соответствующей фибринолитической терапией. Лечение больных проводилось индивидуально с учетом рисков для каждого пациента последующих событий, которые следует оценивать, как можно раньше при первичном контакте.

Выводы. Развитие ОКС свидетельствует о прогрессировании ишемической болезни сердца и возможности его трансформации в инфаркт миокарда. Следовательно, ранняя и своевременная диагностика и лечение ОКС могут предотвратить развитие инфаркта миокарда и значительно улучшают прогноз заболевания.

Таким образом, экстренная фармакотерапия при ОКС в сравниваемых документах имеют некоторые различия. Рекомендации ESC играют важную роль в улучшении лечения и исходов при ССЗ и все больше признаются органами здравоохранения и профессиональными организациями во всем мире. На сегодняшний день требуется срочно пересмотреть КП «Острый коронарный синдром с/без подъема сегмента ST» 2016 и 2017 годов и привести рекомендации в соответствии с ESC 2023 года в вопросах способа введения нитратов, избегания перекрестного применения



антикоагулянтов, своевременного проведения фибриллитической терапии.

*Вклад каждого из авторов – Ахмадьяр Нуржамал Садыровна идея, поиск, и коррекция статьи; Зинбай Фатима Айткалиевна анализ КП, международных рекомендаций ESC, медицинских карт стационарных пациентов*

*Работа выполнена в рамках подготовки к национальной аккредитации и разработки стандарта фармакотерапии ОКС.*

*Источник финансирования – работа выполнена безвозмездно*

*Конфликт интересов отсутствует*

*Авторы выражают благодарность генеральному директору Алматинской многопрофильной клинической больницы профессору, д.м.н. Исмаилову Жумагали Казыбаевичу за формирование в клинике службы клинической фармакологии.*

*Список литературы:*

1. World Health Organizations 2021 Development of a scoping document for the guidelines for the management of acute coronary syndrome
2. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for

282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392:1736–1788.

3. Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, De Smedt D, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J* 2022;43:716–799.
4. Клинический протокол МЗ РК «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (Нестабильная стенокардия, Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST)» от «23» июня 2016 года Протокол №5. Клинический протокол МЗ РК «Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST» от «10» ноября 2017 года Протокол № 32
5. Robert A. Byrne, Xavier Rossello, J.J. Coughlan. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes
6. Sinnaeve PR, Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Lambert Y, et al. ST-segment-elevation myocardial infarction patients randomized to a pharmacologic-invasive strategy or primary percutaneous coronary intervention: strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) 1-year mortality follow-up. *Circulation* 2014;130:1139–1145.

## ТҮЙІН

Н.С. АХМАДЬЯР<sup>1</sup>, Ф.А. ЗИНБАЙ<sup>2</sup>

### 2023 ЖЫЛҒЫ ЕУРОПАЛЫҚ КАРДИОЛОГИЯ ҚОҒАМЫНЫҢ ҰЛТТЫҚ КЛИНИКАЛЫҚ ХАТТАМАЛАРЫ МЕН ҰСЫНЫСТАРЫНЫҢ ЖЕДЕЛ КОРОНАРЛЫҚ СИНДРОМҒА АРНАЛҒАН ФАРМАКОТЕРАПИЯНЫҢ САЛЫСТЫРМАЛЫ СИПАТТАМАСЫ

<sup>1</sup>Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан  
<sup>2</sup>Алматы көпсалалы клиникалық ауруханасы, Алматы, Қазақстан

Жыл сайын жүрек-қан тамырлары ауруынан кез келген басқа себептерге қарағанда көбірек адамдар өледі және өлімнің төрттен үштен астамы жедел коронарлық синдроммен байланысты. Бұл жұмыста жедел коронарлық синдромның шұғыл фармакотерапиясында тиісті емдік шараларды анықтау үшін халықаралық және ұлттық клиникалық хаттамалардың салыстырмалы сипаттамасы берілген. Мысал ретінде клиникалық жағдайларды пайдалана отырып, салыстырмалы талдау жүргізілді.

**Негізгі сөздер:** жедел коронарлық синдром, фармакотерапия, антикоагулянттар, нитраттар, фибринолитиктер, клиникалық хаттама

## SUMMARY

N.S. AKHMADYAR<sup>1</sup>, F.A. ZINBAY<sup>2</sup>

### COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF PHARMACOTHERAPY FOR ACUTE CORONARY SYNDROME OF NATIONAL CLINICAL PROTOCOLS AND RECOMMENDATIONS OF THE 2023 EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY

<sup>1</sup>NJSC «Astana Medical University», Astana, Kazakhstan  
<sup>2</sup>Almaty Multidisciplinary Clinical Hospital, Almaty, Kazakhstan

More people die each year from cardiovascular disease than from any other cause, and more than three-quarters of deaths are associated with acute coronary syndrome. This work provides a comparative description of international and national clinical protocols to identify relevant therapeutic measures in emergency pharmacotherapy of acute coronary syndrome. A comparative analysis was carried out using clinical cases as an example.

**Key words:** acute coronary syndrome, pharmacotherapy, anticoagulants, nitrates, fibrinolytics, clinical protocol



А.Н. ИХАМБАЕВА, С.Д. БОЛАТБЕК, М.Е. БИХЕРТ, Ш.К. КОШАЕВА, Р.Е. АХМЕДИЯ

## 2022-2023 ЖЫЛДАРДЫҢ І ЖАРТЫЖЫЛДЫҒЫНДА КӨПСАЛАЛЫ АУРУХАНАДАҒЫ БАКТЕРИЯЛАРҒА ҚАРСЫ ЗАТТАРДЫ ТҰТЫНУДЫ САЛЫСТЫРМАЛЫ БАҒАЛАУ

Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан

**Мақсаты.** 2022-2023 жылдардың І жартыжылдығында көпсалалы ауруханада бактерияға қарсы препараттарды тұтынуға салыстырмалы талдау жүргізу.

**Материалдар мен әдістер.** DDD (белгіленген тәуліктік дозаның) мәні барлық фармакоэпидемиологиялық зерттеулерде жалғыз стандартты доза ретінде қабылданды. Ретроспективті фармакоэпидемиологиялық талдау DDD/100 төсек-күн (DBD) санын анықтай отырып, ДДҰ-ның АТС/DDD индекстеріне сәйкес АТС/DDD әдіснамасын қолдану арқылы жүргізілді. Әрбір бактерияға қарсы препарат үшін DDD мәндері дәрілік статистика әдіснамасы бойынша ДДҰ тұтыну орталығының ақпаратынан алынды. Төсек күндері туралы ақпарат медициналық ұйымның медициналық статистика бөлімінен алынды. Жалпы тұтыну тенденциялары және жеке бактерияға қарсы препараттарды тұтынудың өзгеруі талданды.

**Нәтижелер және талқылау.** Бактерияға қарсы препараттарды тұтыну деңгейі 2022 жылдың І жартыжылдығында 51,629 DBD және 2023 жылдың І жартыжылдығында 45,994 DBD құрады. 2022-2023 жылдардың І жартыжылдығында көпсалалы стационарда жүйелі қолдануға арналған антибактериялдық препараттарды тұтынуды зерттеу келесі өзгерістерді анықтады: бета-лактамы антибиотиктерді қолдану деңгейі 8,94 DBD-ге төмендеді, макролидтерді - 0,83 DBD-ге төмендеді, аминогликозидтерді - 0,03 DBD-ге төмендеді, бірақ фторхинолондарды қолдану деңгейі 3,74 DBD-ге жоғарлады, пенициллиндер - 0,68 DBD-ге ұлғайды, басқа бактерияға қарсы препараттар (гликопептидтер, полимиксиндер және т. б.) 0,39 DBD-ге артты.

**Қорытындылар.** Қорытып айтқанда, 2023 жылдың І жартыжылдығын 2022 жылдың І жартыжылдығымен салыстырғанда жалпы антибиотиктерді клиникада қолдану деңгейі төмендеді. Атап айтсақ, ауруханаға жатқызылған науқастарда антибиотиктерді қолдану деңгейі және антибактериялдық препараттарды тұтыну талдау жасалған уақыт арасында 10,90 DBD-ге азайды.

Аталған өзгерістерді клиникалық фармакологтың 2022 жылдың ІІ жартыжылдығында «Ұтымды антибактериалды терапия жөніндегі нұсқаулық», «Хирургиялық тәжірибеде операция алдында жүргізілетін антибиотикопрофилактика» нұсқаулықтарын әзірлеп, тәжірибеге енгізуімен, дәрігерлер арасында оқыту семинарларын өткізуімен түсіндіруге болады. Жүргізілген кешенді талдау клиникалық фармакологтың ауруханадағы микробқа қарсы терапияны басқарудың және антибактериалды препараттарды ұтымды пайдаланудың кепілі болып табылатынын көрсетті.

**Негізгі сөздер:** АТС/DDD әдістемесі, антибактериялық препараттар, дәрілік заттарды тұтыну, клиникалық-экономикалық талдау, дәрілік заттарды ұтымды пайдалану

**Кіріспе.** Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы (ДДҰ) 1996 жылы негізгі дәрі-дәрмектерге жалпыға бірдей қол жетімділікті қамтамасыз ету және дәрі-дәрмектерді ұтымды пайдалануды ынталандыру мақсатында дәрі-дәрмектерді қолдануды зерттеудің халықаралық стандарты ретінде АТС/DDD (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System / Defined Daily Dose) әдіснамасын мақұлдады, әсіресе табысы орташа/төмен елдер арасында. ДДҰ дәрі-дәрмектерді қолдануды бақылау мен зерттеудің алтын стандарты ретінде анатомиялық терапевтік химиялық заттардың (АТС) және белгіленген тәуліктік дозаның (DDD) әдіснамасын бекітті. Жүйе дәрі-дәрмектерді қолдану көлемін қаптаманың мөлшері мен бағасына қарамастан өлшейді, бұл тек медициналық ұйымда ғана емес, сонымен қатар аймақта, елде немесе тіпті халықаралық деңгейде салыстыруға мүмкіндік береді [1].

Дәрі-дәрмектерді ұтымды пайдалану дегеніміз дәрілік заттарды дұрыс таңдау, дозасы, әсер ету

ұзақтығы ұсыныстарға сай болып, медициналық мекеме, пациенттерге ең аз шығындармен сәйкестендіріп қолдану [2]. Антибиотиктер дамыған және дамып келе жатқан елдердің көпшілігінде ең көп қолданылатын дәрілер болып табылады, әсіресе, үш негізгі ауру кезінде: жоғарғы тыныс жолдарының инфекциясы; жедел вирусты инфекция, жедел диарея; жедел гастронтерит/тамақтан улану. Дәрі-дәрмектерді, әсіресе антибиотиктерді ұтымсыз қолдану микробқа қарсы тұрақтылықтың негізгі себептерінің бірі болып табылады және денсаулық сақтау жүйесі төмен көптеген дамып келе жатқан елдерде жиі кездеседі. ДДҰ қоғамдық орындарда қолданылатын антибиотиктердің саны берілген антибиотиктердің жалпы санының 80% - құрағанын, оның 20-50%-ы ұтымсыз қолданылғаны туралы белгілі болды. Антибиотиктерді мұндай ұтымсыз қолдану кейбір микроорганизмдерде тиімді микробқа қарсы препараттарға төзімділіктің дамуына әкелуі мүмкін, бұл антибиотиктерге төзімділіктің

қауымдастық деңгейінде пайда болуына және таралуына әкеледі [3-4].

Микробқа қарсы тұрақтылықтың таралуы мен пайда болуы соңғы жылдары бүкіл әлемде пайда болған және денсаулық пен экономикаға адамдардың өміріне әсер ететін бірнеше елдерде айтарлықтай өсіп келе жатқан жаһандық және қоғамдық денсаулық мәселесі болып табылады. Қазіргі уақытта әлемде микробқа қарсы тұрақтылықтан туындаған инфекциялардың жоғары таралуына байланысты жыл сайын 700 000-нан астам өлім орын алуда және егер бұл сыни жағдайға жауап ретінде жедел және пәнаралық әрекеттер жасалмаса, 2050 жылға қарай өлім саны 10 миллионға жетеді деп болжануда [5-6].

Клиникалық фармакологтар әдетте дәрі-дәрмектерді тағайындайтын дәрігерлер мен сарапшылар болып табылады [7]. Клиникалық фармакологтың негізгі қызметі жеке пациенттер үшін де, пациенттер топтары үшін де дәрі-дәрмектерді ұтымды пайдалануды жақсарту. Клиникалық фармакологтар дәрілік заттар мен терапия комитеттерінде маңызды рөл атқарады, онда олар денсаулық сақтау саласында жаңа және қымбат, резервтегі дәрілерді ұтымды енгізуге және қолдануға көмектеседі. Медициналық ұйымда инфекциялық бақылау мамандарымен бірлесе күнделікті жұмысты жүргізе отырып, медициналық тағайындамаларды сараптау арқылы клиникалық фармаколог маманы антибактериалды препараттардың орынсыз қолданылуын болдырмайды, сол арқылы бактерияға қарсы тұрақтылықтың тұрақты өсуін тежейді. Дәрілік заттарға DDD талдау, ABC және VEN талдаулары арқылы денсаулық сақтау ұйымында дәрі-дәрмектің қолданылуын бағалау арқылы ол халықаралық тәжірибе негізінде тиімдірек емдеу режимдерін ұсына отырып, экономикалық шығындарды азайтуға септігін тигізеді [8-9].

**Мақсаты.** 2022-2023 жылдардың I жартыжылдығында көпсалалы ауруханада бактерияға қарсы препараттарды тұтынуға салыстырмалы талдау жүргізу.

**Материалдар мен әдістер.** DDD мәні барлық фармакоэпидемиологиялық зерттеулерде жалғыз

стандартты доза ретінде қабылданды. Ретроспективті фармакоэпидемиологиялық талдау DDD/100 төсек-күн (DBD) санын анықтай отырып, ДДҰ-ның АТС/DDD индекстеріне сәйкес АТС/DDD әдіснамасын қолдану арқылы жүргізілді. Әрбір бактерияға қарсы препарат үшін DDD мәндері дәрілік статистика әдіснамасы бойынша ДДҰ тұтыну орталығының ақпаратынан алынды. Төсек күндері туралы ақпарат медициналық ұйымның медициналық статистика бөлімінен алынды. Жалпы тұтыну тенденциялары және жеке бактерияға қарсы препараттарды тұтынудың өзгеруі талданды.

**Нәтижелер және талқылау.** Антибактериалды препараттарды тұтыну деңгейі 2022 жылдың I жартыжылдығында 51,629 DBD және 2023 жылдың I жартыжылдығында 45,994 DBD құрады.

J01 тобының АТС шеңберінде 2022 жылдың 6 айында тұтынудың ең жоғары деңгейі басқа бета-лактамы антибиотиктермен (цефалоспориндер, карбапенемдер) – J01D сипатталды, олар 70,13% (36,207 DBD) құрады, ал фторхинолондар – J01M – 11,38% (4,996 DBD), басқа бактерияға қарсы препараттармен (гликопептидтер, полимиксиндер және т. б.) - J01X-5,97% (3,082 DBD) құрады. Келесі антибиотиктер қабылданудың төмен деңгейін көрсетті: макролидтер - J01F - 5,36% (2,76 DBD), аминогликозидтер – J01G–4,23% (2,186 DBD), бета – лактамы антибиотиктер, пенициллиндер – J01C-2,93% (1,511 DBD).

2023 жылдың 6 айында басқа бета-лактамы антибиотиктер (цефалоспориндер, карбапенемдер) J01D – 59,28% (27,265 DBD), фторхинолондар – J01M – 18,99% (8,734 DBD), басқа бактерияға қарсы препараттар (гликопептидтер, полимиксиндер және т. б.) – J01X – 7,56% (3,478 DBD), пенициллиндер – J01C-4,77% (2,192 DBD), аминогликозидтер – J01G – 4,70% (2,162 DBD), макролидтер - J01F – 4,20% (1,931 DBD), бета-лактамы антибиотиктер, тетрациклиндер - J01A – 0,50% (0,232 DBD) құрады.

Стационарда жүйелі қолдануға арналған бактерияға қарсы препараттардың жалпы тұтынудан DDD 100 төсек-күн тұтыну мәндері I-кестеде келтірілген.

Цефтриаксон, цефазолин және левовлоксацин

Кесте 1 – Бактерияға қарсы препараттардың 100 төсек-күн (т/к) DDD тұтыну мәні

АТХ (кіші топтардың үлесі)	I жартыжылдық 2022		I жартыжылдық 2023	
	DDD 100 т/к	%	DDD 100 т/к	%
J01A	-	-	0,23	0,50%
J01C	1,51	2,93%	2,19	4,77%
J01D	36,20	70,13%	27,26	59,28%
J01F	2,76	5,36%	1,93	4,20%
J01G	2,18	4,23%	2,16	4,70%
J01M	4,99	11,38%	8,73	18,99%
J01X	3,08	5,97%	3,47	7,56%
Барлығы	51,62	100%	45,99	100%

2022-2023 жылдардағы I жартыжылдықта ең көп тұтынылатын антибиотиктер болды.

2023 жылдың I жартыжылдығында басқа бета-лактамы антибиотиктердің (J01D) ішінде тұтынудың ең жоғары деңгейі 25,401 DBD құрап, атап айтқанда цефазолин, цефуоксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефепимде байқалды. J01M тобы фторхинолондардың ішінен, левофлоксацинде де 7,755 DBD үшін ең жоғары тұтыну байқалды. Басқа да бактерияға қарсы препараттар J01X арасында гликопептидтер, полимиксиндер және т.б., метронидазол 2,832 DBD тұтыну құрылымында үлкен үлеске ие болды.

2022 жылдың I жартыжылдығында басқа бета-лактамы антибиотиктердің J01D тобында тұтынудың ең жоғары деңгейі 35,461 DBD (цефазолин, цефуоксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефепим) құрайтын цефалоспориндермен сипатталды. Фторхинолондардың ішінен, J01M, левофлоксацин 4,98 DBD үшін ең жоғары тұтыну байқалды. Басқа да бактерияға қарсы препараттар арасында J01X, метронидазол 2,832 DBD тұтыну құрылымында үлкен үлеске ие болды. Келесі

топтардағы J01C, J01G, J01F тұтыну айтарлықтай төмен болды.

Кестеден көріп отырғанымыздай, цефалоспориндерді қолдану тұрғысынан талданатын уақыт аралығында I-II буын цефалоспориндерін тұтынуы айтарлықтай төмендеді. Бірақ, *Pseudomonas aeruginosa* есебінен цефтазидимді тұтыну өсті. Сондай-ақ, 2023 жылы цефтазидим/авибактам (0,019 DBD) дәрілік формулярға енгізілді.

Кестеден көріп отырғанымыздай, пенициллиндер мен ингибиторлардан қорғалған пенициллиндерді қолдану тұрғысынан пиперациллин/тазобактам және бензилпенициллинді қабылдау жоғарлады.

2023 жылдың I жартыжылдығын 2022 жылдың I жартыжылдығымен салыстырғанда карбапенемдерді қолдану деңгейі басқа бактерияға қарсы препараттарға жергілікті төзімділіктің жоғарлауы есебінен 1,12 DBD-ге өсті.

Кестеден көріп отырғанымыздай, фторхинолондарды қолдану бөлігінде талданатын уақыт кезеңінде пневмониямен ауруханаға жатқызылған пациенттердің

Кесте 2 – Цефалоспориндердің 100 төсек-күн (т/к) DDD тұтыну мәні

МНН	I жартыжылдық 2022		I жартыжылдық 2023	
	DDD 100 т/к	%	DDD 100 т/к	%
Цефазолин	7,13	20,13%	2,44	9,63%
Цефуоксим	12,76	36,01%	4,24	16,70%
Цефтазидим	2,56	7,23%	6,60	26,00%
Цефтриаксон	12,68	35,76%	12,07	47,54%
Цефепим	0,30	0,87%	0,01	0,06%
Цефтазидим/ авибактам	0	0	0,01	0,07%
Барлығы	35,46	100%	25,40	100%

Кесте 3 – Пенициллиндер мен ингибиторлардан қорғалған пенициллиндерді жалпы тұтырудан 100 төсек-күн (т/к) DDD тұтыну мәндері

МНН	I жартыжылдық 2022		I жартыжылдық 2023	
	DDD 100 т/к	%	DDD 100 т/к	%
Ампициллин	0,082	5,43%	0,085	3,88%
Бензилпенициллин	0,034	2,25%	0,21	9,95%
Амоксициллин/ клавулановая кислота	0,12	8,34%	0	0
Пиперациллин/ тазобактам	1,26	83,98%	1,88	86,18%
Барлығы	1,51	100%	2,19	100%

Кесте 4 – Жалпы тұтырудан 100 төсек-күн (т/к) карбапенемнің DDD тұтыну мәндері

МНН	I жартыжылдық 2022		I жартыжылдық 2023	
	DDD 100 т/к	%	DDD 100 т/к	%
Меропенем	0,69	92,90%	1,63	87,66%
Имипенем	0,00	1,07%	0,09	5,04%
Дорипенем	0,04	6,02%	0,13	7,30%
Барлығы	0,74	100%	1,86	100%

көп санына байланысты респираторлық фторхинолон – левофлоксацинді қабылдау 2,63 DBD-ге - өсті, бірақ ципрофлоксацин мен моксифлоксацинді тұтыну азайды.

2023 жылдың I жартыжылдығын 2022 жылдың I жартыжылдығымен салыстырғанда макролидтерді қолдану деңгейі 0,83 DBD-ге төмендеді.

Аминогликозидтерді қолдану деңгейі шамамен бірдей деңгейде қалады. Амикацинді қабылдау 0,22 DBD-ге өсті, өйткені реанимация бөлімінде амикацинге сезімтал *Acinetobacter baumannii* жиі кездеседі.

2023 жылдың I жартыжылдығын 2022 жылдың I жартыжылдығымен салыстырғанда басқа антибактериалдық препараттар тобы 0,42 DBD-ге шамалы өсім көрсетті. MRSA-ның ванкомицинге жоғары сезімталдығына байланысты линезолидті тұтыну айтарлықтай төмендеді. *Acinetobacter baumannii* қоздырғышына жергілікті төзімділіктің жоғары болуына байланысты,

колистин препараты дәрілік формулярға енгізілді. Алаңдататын жағдай, метронидазолды тұтыну 3,17 DBD - ге айтарлықтай өсті.

**Қорытындылар.** Қорытып айтқанда, 2023 жылдың I жартыжылдығын 2022 жылдың I жартыжылдығымен салыстырғанда антибиотиктерді клиникада қолдану деңгейі төмендеді. Атап айтсақ, ауруханаға жатқызылған науқастарда антибиотиктерді қолдану деңгейі және антибактериалдық препараттарды тұтыну талдау жасалған уақыт арасында 10,90 DBD-ге төмендеді.

2022-2023 жылдардың I жартыжылдығында көпсалалы стационарда жүйелі қолдануға арналған антибактериалдық препараттарды тұтынуды зерттеу келесі өзгерістерді көрсетті:

- I-II буын цефалоспорииндерін, атап айтқанда, цефазолинді, цефуросимді тұтыну 13,21 DBD-ге айтарлықтай төмендеді;

Кесте 5 – Жалпы тұтырудан 100 төсек-күн (т/к) фторхинолондардың DDD тұтыну мәндері

МНН	I жартыжылдық 2022		I жартыжылдық 2023	
	DDD 100 т/к	%	DDD 100 т/к	%
Офлоксацин	0	0	0,1	1,14%
Ципрофлоксацин	0,87	14,95%	0,63	7,24%
Левофлоксацин	4,92	83,9%	7,75	88,79%
Моксифлоксацин	0,06	1,16%	0,24	2,83%
Итого	5,87	100%	8,73	100%

Кесте 6 – Жалпы тұтырудан макролидтердің 100 төсек-күн (т/к) DDD тұтыну мәндері.

МНН	I жартыжылдық 2022		I жартыжылдық 2023	
	DDD 100 т/к	%	DDD 100 т/к	%
Азитромицин	0,76	27,63%	1,45	75,25%
Кларитромицин	1,61	58,43%	0,44	23,15%
Мидекамицин	0,38	13,94%	0,03	1,61%
Барлығы	2,76	100%	1,93	100%

Кесте 7 – Жалпы тұтырудан аминогликозидтердің 100 төсек-күн (т/к) DDD тұтыну мәндері

МНН	I жартыжылдық 2022		I жартыжылдық 2023	
	DDD 100 т/к	%	DDD 100 т/к	%
Амикацин	0,03	1,56%	0,25	11,75%
Гентамицин	2,15	98,44%	1,90	88,25%
Барлығы	2,18	100%	2,16	100%

Кесте 8 – Жалпы тұтырудан басқа антибактериалдық препараттар тобы ішінде 100 төсек-күн (т/к) DDD тұтыну мәндері

МНН	I жартыжылдық 2022		I жартыжылдық 2023	
	DDD 100 т/к	%	DDD 100 т/к	%
Ванкомицин	0,13	4,41%	0,15	4,37%
Линезолид	2,83	91,89%	0,02	0,83%
Метронидазол	0,11	3,70%	3,29	93,95%
Колистин	0	0%	0,003	0,86%
Барлығы	3,082	100%	3,478	100%



- MRSA-ның ванкомицинге жоғары сезімталдығына байланысты линеозолидті тұтыну 2,80 DBD-ге айтарлықтай төмендеді;

- макролидтерді қолдану деңгейі 0,83 DBD-ге төмендеді;

- ауруханаға жатқызылған пневмониямен ауыратын науқастар санының өсуіне байланысты респираторлық фторхинолон-левофлоксацинді қабылдау 2,63 DBD-ге - өсті, бірақ ципрофлоксацин мен моксифлоксацинді қабылдау азайды;

- карбапенемдерді қолдану деңгейі жергілікті төзімділік есебінен 1,11 DBD-ге өсті;

- *Pseudomonas aeruginosa* есебінен цефтазидимді тұтыну 4,04 DBD-ге - өсті;

- аминогликозидтерді қолдану деңгейі шамамен бірдей деңгейде қалады;

- *Acinetobacter baumannii* қоздырғышына жергілікті төзімділіктің жоғары болуына байланысты, колистин препараты дәрілік формулярға енгізілді.

Аталған өзгерістерді клиникалық фармакологтың 2022 жылдың II жартыжылдығында «Ұтымды антибактериалды терапия жөніндегі нұсқаулық», «Хирургиялық тәжірибеде операция алдында жүргізілетін антибиотикопрофилактика» нұсқаулықтарын әзірлеп, тәжірибеге енгізуімен, дәрігерлер арасында оқыту семинарларын өткізуімен түсіндіруге болады. Жүргізілген кешенді талдау клиникалық фармакологтың ауруханадағы микробқа қарсы терапияны басқарудың және антибактериалды препараттарды ұтымды пайдаланудың кепілі болып табылатынын көрсетті.

#### *Әдебиеттер тізімі:*

1. World Health Organization. The ATC/DDD Methodology. <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/methodology>

2. Nilima A. Kshirsagar. Rational use of medicines: Cost consideration & way forward. *Indian J Med Res.* 2016 Oct; 144(4): 502–505. doi: 10.4103/0971-5916.200901 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5345295/#:~:text=Rational%20use%20of%20medicines%20involves,correctly%20and%20taken%20properly1.>

3. World Health Organization. (2007). The world health report 2007: a safer future: global public health security in the 21st century. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43713>

4. Jordi Vilaa, Jesús Rodríguez-Bañob, Domingo Gargallo-Violac. Prudent use of antibacterial agents: are we entering in an era of infections with no effective antibacterial agents? What can we do? *Vol. 28. Núm. 9. páginas 577-579 (Noviembre 2010).* DOI: 10.1016/j.eimc.2010.09.002 <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-prudent-use-antibacterial-agents-are-S0213005X10003423>

5. World Health Organization (2021). Antimicrobial resistance. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>

6. World Health Organization (2019). New report calls for urgent action to avert antimicrobial resistance crisis. <https://www.who.int/news/item/29-04-2019-new-report-calls-for-urgent-action-to-avert-antimicrobial-resistance-crisis>

7. Jeffrey K Aronson. What do clinical pharmacologists do? A questionnaire survey of senior UK clinical pharmacologists. *Br J Clin Pharmacol.* 2012 Feb; 73(2): 161–169. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.04079.x <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3269574/>

Prof. Michael Orme, Prof. Folke Sjöqvist, Prof. Donald Birkett, Prof. Kim Brøsen, Prof. Ingolf Cascorbi, Prof. Lars L Gustafsson, Prof. Simon Maxwell, Dr. Lembit Rago, Prof. Sir Michael

8. Rawlins, Prof. Marcus Reidenberg, Prof. Folke Sjöqvist, Prof. Tony Smith, Prof. Petra Thuerman, Prof. Andrew Walubo. *Clinical Pharmacology in Research, Teaching and Health Care. Considerations by IUPHAR, the International Union of Basic and Clinical Pharmacology.* First published: 16 June 2010 <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2010.00602.x> <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1742-7843.2010.00602.x>

9. Waldman SA, A Terzic. *Clinical Pharmacology & Therapeutics: Past, Present and Future.* *Clin Pharmacol Ther.* 2017 Mar; 101(3): 300–303. doi: 10.1002/cpt.592 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5312263/>

## РЕЗЮМЕ

А.Н. ИХАМБАЕВА, С.Д. БОЛАТБЕК, М.Е. БИХЕРТ, Ш.К. КОШАЕВА, Р.Е. АХМЕДИЯ

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПОТРЕБЛЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ ЗА I ПОЛУГОДИЕ 2022-2023 ГГ.

НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Казахстан

**Цель.** Провести сравнительный анализ потребления антибактериальных средств в многопрофильном

## SUMMARY

A.N. IHAMBAEVA, S.D. BOLATBEK, M.E. BIHERT, SH.K. KOSHAEVA, R.E. AHMEDIA

### COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE CONSUMPTION OF ANTIBACTERIAL AGENTS IN A MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL FOR THE FIRST HALF OF THE YEAR 2022-2023

NJSC “Astana Medical University”, Astana, Kazakhstan

**Objective.** Conduct a comparative analysis of the consumption of antibacterial agents in a multidisciplinary hospital for the first half of 2022-2023.



стационаре за I полугодие 2022-2023 гг.

**Материалы и методы.** Ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ проводился с использованием ATC/DDD методологии согласно индексам ATC/DDD ВОЗ с определением количества DDD/100 койко-дней (DBD). Значения DDD для каждого антибактериального препарата были взяты из информации центра потребления ВОЗ по методологии лекарственной статистики. Информация о количестве койко-дней получены из отдела медицинской статистики медицинской организации. Анализировались тренды общего потребления и вариации потребления отдельных антибактериальных средств.

**Результаты и обсуждение.** Уровни потребления антибактериальных препаратов составили 51,629 DBD в I полугодии 2022 г. и 45,994 DBD в I полугодии 2023 г. Исследование потребления антибактериальных препаратов для системного применения в многопрофильном стационаре за I полугодие 2022 – 2023 гг. выявили следующее: снизилось потребление бета-лактамов антибиотиков на 8,94 DBD, макролидов на 0,83 DBD, аминогликозидов на 0,03 DBD, но увеличилось потребление фторхинолонов на 3,74 DBD, пенициллинов - на 0,68 DBD, других антибактериальных препаратов (гликопептидов, полимиксинов и др.) - на 0,39 DBD.

**Выводы.** Уровень использования антибиотиков у госпитализированных пациентов и плотность применения антибактериальных препаратов снизились в I полугодии 2023 года по сравнению с 2022 годом на 10,9 DBD.

Во II полугодии были разработаны и внедрены руководства «Руководство по рациональной антибиотикотерапии», «Периоперационная антибиотикопрофилактика», были проведены обучающие семинары. Проведенный комплексный анализ за I полугодие 2022 – 2023 гг. показал, что работа клинического фармаколога является одним из способов управления антимикробной терапией в стационаре и залогом рационального использования антибактериальных препаратов.

**Ключевые слова:** ATC/DDD методология, антибактериальные средства, потребление лекарственных средств, клинико-экономический анализ, рациональное использование лекарственных средств

**Methods.** A retrospective pharmacoepidemiological analysis was performed using the ATC/DDD methodology according to the WHO ATC/DDD indices with the determination of the number of DDD/100 bed days (DBD). The DDD values for each antibacterial drug were taken from the information of the WHO Consumer Center on the methodology of drug statistics. Information on the number of bed days is obtained from the Department of medical statistics of a medical organization. Trends in total consumption and variations in the consumption of individual antibacterial agents were analyzed.

**Results.** The levels of consumption of antibacterial drugs amounted to 51,629 DBD in the first half of 2022 and 45,994 DBD in the first half of 2023. Study of the consumption of antibacterial drugs for systemic use in a multidisciplinary hospital for the first half of 2022 – 2023 revealed the following: the consumption of beta-lactam antibiotics decreased by 8,94 DBD, macrolides by 0,83 DBD, aminoglycosides by 0,03 DBD, but the consumption of fluoroquinolones increased by 3,74 DBD, penicillins by 0,68 DBD, and other antibacterial drugs (glycopeptides, polymyxins, etc.) - by 0,39 DBD.

**Conclusions.** The level of antibiotic use in hospitalized patients and the density of the use of antibacterial drugs decreased in the first half of 2023 compared to 2022 by 10,9 DBD.

In the second half of the year, the guidelines “Guidelines for rational antibiotic therapy”, “Perioperative antibiotic prophylaxis” were developed and implemented, training seminars were held. The comprehensive analysis conducted for the first half of 2022-2023 showed that the work of a clinical pharmacologist is one of the ways to manage antimicrobial therapy in a hospital and the key to the rational use of antibacterial drugs.

**Keywords:** ATC/DDD methodology, antibacterial agents, drug consumption, clinical and economic analysis, rational use of medicines

А.А. ГОРБАЧЕВА, О.Г. НИ

## ДИНАМИКА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ПАНРЕЗИСТЕНТНЫХ ЭНТЕРОКОККОВ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

**Цель.** Выявить отделения риска по распространению VRE и панрезистентных энтерококков в многопрофильном стационаре.

**Методы.** Ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование данных, полученных из лабораторной информационной системы «Алиса» (ключевые слова поиска: «Enterococcus faecalis», «Enterococcus faecium») n = 4355 с 01.09.2022 по 31.08.2023 гг.

**Результаты.** В сентябре 2022 года устойчивый энтерококк был обнаружен в моче в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) – 2,6%, в последующие три месяца (с октября по декабрь) рост устойчивых энтерококков не отмечался. В исследуемой популяции отмечался рост выявления резистентных энтерококков с февраля 2023 г. (с 0,3% в феврале 2023 г. до 5% в августе 2023 г.) из отделения гематологии с последующим распространением на отделения реанимации. Отмечался единичный эпизод выявления устойчивого энтерококка в перинатальном центре. Наиболее часто отмечалась колонизация резистентными энтерококками нестерильных в норме локусов (моча, ректальный мазок, мазок из зева и др.), однако отмечались и эпизоды выделения VRE из крови, пунктата легкого и желчи. Недостаток нашего исследования в том, что частота взятия образцов из нестерильных в норме локусов для отслеживания колонизации была не одинаковой в разные месяцы. Это связано с неоднозначностью подхода к оплате таких исследований и, следовательно, отсутствием единой политики к мониторингу колонизации нестерильных в норме локусов как в ММКЦ «Коммунарка», так и на федеральном уровне (в клинических рекомендациях или протоколах ведения пациентов). Поэтому данное исследование не отражает полностью картину динамики частоты выделения чувствительных и резистентных энтерококков, но позволяет выявить тенденции.

**Выводы.** В нашем многопрофильном стационаре отделениями риска распространения устойчивых энтерококков оказались отделения гематологии и химиотерапии, ОРИТ. Для сдерживания риска распространения устойчивых энтерококков необходим регулярный микробиологический мониторинг и разработка мероприятий по сдерживанию распространения

**Ключевые слова:** ванкомицин-резистентные энтерококки, панрезистентные энтерококки, антибиотикорезистентность, микробиологический мониторинг, внутрибольничные инфекции

### Введение

Проблема антибиотикорезистентности во всем мире чрезвычайно актуальна. В последнее время отмечается значимый рост ванко- и панрезистентных энтерококков которые, в свою очередь, все чаще являются одними из основных возбудителей внутрибольничных инфекций. Так, например, в Германии количество ванкомицин-резистентных энтерококков выросло с 11,2% в 2014 года до 26.1% в 2017 [1]. Энтерококки преимущественно колонизируют желудочно-кишечный тракт человека, но могут также выживать на медицинском оборудовании (от 1 месяца до года). Бессимптомная колонизация желудочно-кишечного тракта встречается чаще, чем клинически распознанная (10:1) [2]. *Enterococcus faecium* (*E. faecium*), устойчивый к ванкомицину (VRE) мировыми сообществами, наряду с *St. aureus*, устойчивым к метициллину (MRSA), *Klebsiella* spp., продуцирующей бета-лактамазу расширенного спектра, *A. baumannii*, *Ps. Aeruginosa* и *Enterobacter* spp., продуцирующей бета-лактамазу расширенного спектра действия (ESBL), включен в группу ESKAPE

– патогенов, вызывающих особую озабоченность [3]. Энтерококки обладают способностью быстро адаптироваться к меняющимся условиям окружающей среды. При этом высокая скорость рекомбинации ДНК помогает им формировать устойчивость к большинству антимикробных препаратов, используемых при лечении в стационаре, и приводит к селекции высоковирулентных штаммов. Формирование резистентности к антимикробным препарат – генетически обусловленный процесс, ассоциированный с приобретением новой генетической информации при помощи одного из трех процессов горизонтального переноса генов или посредством модификации собственного генома. Так, например, на сегодняшний день у энтерококков описаны восемь фенотипических вариантов приобретенной резистентности к гликопептидам (VanA, VanB, VanD, VanE, VanG, VannL, VanM, VanN) и один тип природной устойчивости (VanC) [4]. Факторами риска колонизацией VRE является применение антибактериальных препаратов во время госпитализации, оперативных вмешательств, диализа, при переводе из

другого стационара [2]. Ограничения в выборе подходящей антимикробной терапии, неконтролируемое распространение устойчивых энтерококков ведут к ухудшению прогноза исходов пациентов и увеличению затрат здравоохранения.

#### Методы

Ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование данных, полученных из лабораторной информационной системы «Алиса» (ключевые слова поиска: «*Enterococcus faecalis*», «*Enterococcus faecium*»)  $n = 4355$  с 01.09.2022 по 31.08.2023 в ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ.

#### Цель исследования

Выявить отделения риска по распространению VRE и панрезистентных энтерококков в многопрофильном стационаре.

#### Результаты

За сентябрь 2022 года *E. faecalis* и *E. faecium* были обнаружены в 362 образцах. Из них чувствительных к ампициллину – 75,5% (273 из 362 образцах), устойчивых – 24,5% (89 из 362 образцах). 49,7% (180 из 362 образцах) были устойчивыми к ампициллину, но чувствительны к ванкомицину. 8,8% (32 из 362 образцах) имели устойчивость к ампициллину и ванкомицину. Панрезистентный *E. faecium* был обнаружен в 2,5% (9 из 365 образцах) в 77,7% моче (7 из 9), в 1,1% содержимом абсцесса (1 из 9), 1,1% в сосудистом катетере в 88,9% ОРИТ, 11,9% - временный госпиталь для лечения COVID-19. Панрезистентный *E. faecalis* – 0%.

За октябрь 2022 *E. faecalis* и *E. faecium* были обнаружены в 303 образцах. Из них чувствительных к ампициллину – 85,1% (258 из 303 образцов), устойчивых – 14,8% (45 из 303 образцов). 5,9% (18 из 303 образцах) были устойчивыми к ампициллину, но чувствительны к ванкомицину. 8,9% (27 из 303 образцов) имели устойчивость к ампициллину и ванкомицину. Панрезистентный *E. faecium*, *E. faecalis* – 0%. В 2,9% *E. faecium* сохранял свою чувствительность к единственному антибактериальному препарату – линезолиду.

За ноябрь 2022 года *E. faecalis* и *E. faecium* были обнаружены в 426 образцах. Из них чувствительных к ампициллину – 86,1% (367 из 426 образцов), устойчивых – 13,8% (59 из 426 образцов). 6,3% (27 из 426 образцов) были устойчивыми к ампициллину, но чувствительны к ванкомицину. 7,7% (33 из 426 образцов) имели устойчивость к ампициллину и ванкомицину. Панрезистентный *E. faecium*, *E. faecalis* – 0%. У 0,5% *E. faecium* единственным антибактериальным препаратом к которому сохранялась чувствительность был тигециклин.

За декабрь 2022 года *E. faecalis* и *E. faecium* были обнаружены в 401 образце. Из них чувствительных к ампициллину – 75,1% (301 из 401 образцов), устойчивых – 24,9% (100 из 401 образцов). 11,7% (47 из 401 образцов) были устойчивыми к ампициллину, но

чувствительны к ванкомицину. 14% (56 из 401 образцов) имели устойчивость к ампициллину и ванкомицину. Сводные данные представлены в таблице 4. Панрезистентный *E. faecium*, *E. faecalis* – 0%. В 0,2% (1 из 401 образцов) *E. faecalis* сохранял свою чувствительность к стрептомицину и тигециклину.

За январь 2023 года *E. faecalis* и *E. faecium* были обнаружены в 330 образцах. Из них чувствительных к ампициллину – 77,3% (255 из 330 образцов), устойчивых – 22,7% (75 из 330 образцов). 10,9% (36 из 330 образцов) были устойчивыми к ампициллину, но чувствительны к ванкомицину. 11,8% (39 из 330 образцов) имели устойчивость к ампициллину и ванкомицину. Панрезистентный *E. faecium* был обнаружен у 0,6% в 50% в моче, 50% мазке ректальном в ОРИТ. Панрезистентный *E. faecalis* – 0%.

За февраль 2023 года *E. faecalis* и *E. faecium* были обнаружены в 341 образцах. Из них чувствительных к ампициллину – 74,8% (255 из 341 образцов), устойчивых – 25,2% (86 из 341 образцов). 12% (41 из 341 образцов) были устойчивыми к ампициллину, но чувствительны к ванкомицину. 13,2% (45 из 341 образцов) имели устойчивость к ампициллину и ванкомицину. Панрезистентный *E. faecium* был обнаружен у 0,3% в моче в отделении гематологии и химиотерапии. Панрезистентный *E. faecalis* – 0%.

За март 2023 года *E. faecalis* и *E. faecium* были обнаружены в 236 образцах. Из них чувствительных к ампициллину – 70,8% (167 из 236 образцов), устойчивых – 29,2% (69 из 236 образцов). 6,8% (16 из 236 образцов) были устойчивыми к ампициллину, но чувствительны к ванкомицину. 22,5% (53 из 269 образцов) имели устойчивость к ампициллину и ванкомицину. Панрезистентный *E. faecium* был обнаружен у 2,5% в отделении гематологии в 33,3% мазке из зева, 33,3% в ректальном мазке, 33,4% в мокроте и кале. Панрезистентный *E. faecalis* – 0%.

За апрель 2023 *E. faecalis* и *E. faecium* были обнаружены в 341 образцах. Из них чувствительных к ампициллину – 74,8% (255 из 341 образцов), устойчивых – 25,2% (69 из 341 образцов). 6,4% (22 из 341 образцов) были устойчивыми к ампициллину, но чувствительны к ванкомицину. 13,8% (47 из 341 образцов) имели устойчивость к ампициллину и ванкомицину. Панрезистентный *E. faecium* был обнаружен у 1,2% в 75% в ОРИТ, 15% отделении гематологии и химиотерапии в 75% мазке из зева, 25% в моче. Панрезистентный *E. faecalis* – 0%.

За май 2023 *E. faecalis* и *E. faecium* были обнаружены в 395 образцах. Из них чувствительных к ампициллину – 76,2% (301 из 395 образцов), устойчивых – 23,8% (94 из 395 образцов). 3,8% (15 из 395 образцов) были устойчивыми к ампициллину, но чувствительны к ванкомицину. 20% (94 из 395 образцов) имели устойчивость к ампициллину и ванкомицину. Панрезистентный *E. faecium* был обнаружен у 4,6% в

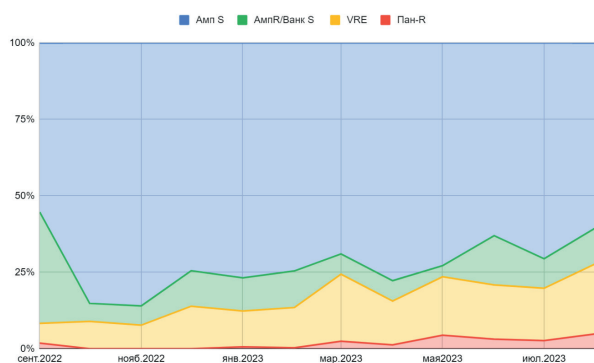
50% в отделении гематологии и химиотерапии, 38,9% ОРИТ, 11,1% в перинатальном центре в 44,4% мазке из зева, 22,2% в ректальном мазке, 11,1% в моче, 16,7% в кале, 2,8% цервикальном канале, 2,8% пунктате легкого. Панрезистентный *E. faecalis* – 0%.

За июнь 2023 *E. faecalis* и *E. faecium* были обнаружены в 534 образцах. Из них чувствительных к ампициллину – 65% (347 из 534 образцов), устойчивых – 35% (187 из 534 образцов). 16,6% (89 из 534 образцов) были устойчивыми к ампициллину, но чувствительны к ванкомицину. 18,3% (98 из 534 образцов) имели устойчивость к ампициллину и ванкомицину. Панрезистентный *E. faecium* был обнаружен у 3,2% в 52,9% в отделении гематологии, 29,4% ОРИТ в других -17,7% в 29,4% мазке из зева, 23,5% в ректальном мазке, 11,8% в моче, 11,7% в отделяемом из раны, 11,7% желчи, 11,7% в пунктате легкого. Панрезистентный *E. faecalis* – 0%.

За июль 2023 *E. faecalis* и *E. faecium* были обнаружены в 403 образцах. Из них чувствительных к ампициллину – 72,5% (292 из 403 образцов), устойчивых – 27,5% (111 из 403 образцов). 9,9% были устойчивыми к ампициллину, но чувствительны к ванкомицину. 17,6% имели устойчивость к ампициллину и ванкомицину. Панрезистентный *E. faecium* был обнаружен у 2,7% в 63,6% в отделении гематологии и химиотерапии, 36,4% ОРИТ в 45,4% в ректальном мазке, 27,1% в моче, 18,1% в кале и пунктате из легкого. Панрезистентный *E. faecalis* – 0%.

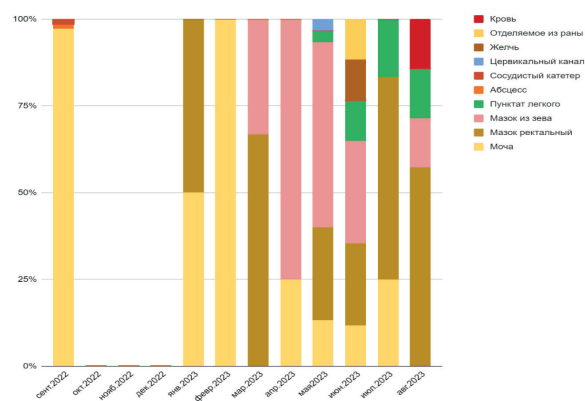
За август 2023 *E. faecalis* и *E. faecium* были обнаружены в 354 образцах. Из них чувствительных к ампициллину – 62,4%, устойчивых – 35,8%. 12,1% были устойчивыми к ампициллину, но чувствительны к ванкомицину. 23,7% имели устойчивость к ампициллину и ванкомицину. Панрезистентный *E. faecium* был обнаружен у 5% (83,3%) отделении гематологии и химиотерапии, 16,7% ОРИТ в 50% ректальном мазке, 16,6% в мазке из зева, 16,6% в кале, 16,6% в пунктате из легкого, 16,6% в крови. Панрезистентный *E. faecalis* – 0%.

Сводная чувствительность *E. faecalis* и *E. faecium* к антимикробным препаратам представлена в диаграмме 1.



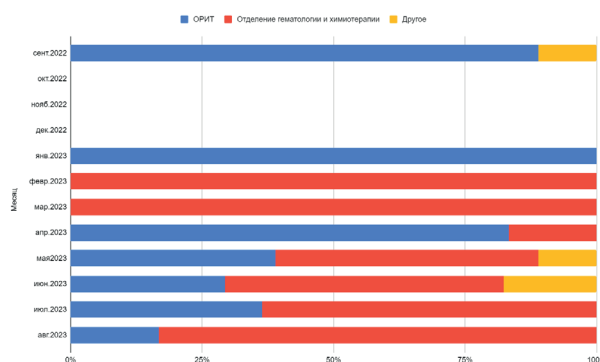
Диаг.1 Чувствительность *E. faecalis* и *E. faecium* к антимикробным препаратам

Основные локусы обнаружения панрезистентных *E. faecium* представлены в диаграмме 2.



Диаг.2 Основные локусы обнаружения панрезистентных *E. faecium*

Встречаемость панрезистентных *E. faecium* по отделениям представлена на диаграмме 3.



Диаг.3 Встречаемость панрезистентных *E. faecium* в отделениях

#### Обсуждение результатов

В сентябре 2022 года устойчивый энтерококк был обнаружен в моче в ОРИТ, в последующие три месяца (с октября по декабрь) рост устойчивых энтерококков не отмечался. В исследуемой популяции отмечался рост выявления резистентных энтерококков с февраля 2023 из отделения гематологии с последующим распространением на отделения реанимации. Отмечался единственный эпизод выявления устойчивого энтерококка в перинатальном центре. Наиболее часто отмечалась колонизация резистентными энтерококками нестерильных в норме локусов (моча, ректальный мазок, мазок из зева и др.), однако отмечались и эпизоды выделения VRE из крови, пунктата легкого и желчи. В целом, эти результаты коррелируют с данными, полученными другими исследователями, в частности, Taccsonelli E. с соавторами в своем исследовании показывают, что частота колонизации в десять раз превышала частоту инфекции [7].

Полученные результаты схожи с полученными результатами других исследований. Так, в Германии VRE наиболее часто выявляли в отделении онкологии и гематологии [1, 2].



Можно сделать вывод о том, что иммунокомпроментированные пациенты входят в группу риска колонизацией VRE и панрезистентными энтерококками, что также подтверждено в мировых исследованиях [1].

Недостаток нашего исследования в том, что частота взятия образцов из нестерильных в норме локусов для отслеживания колонизации была не одинаковой в разные месяцы. Это связано с неоднозначностью подхода к оплате таких исследований и, следовательно, отсутствием единой политики к мониторингу колонизации нестерильных в норме локусов как в ММКЦ «Коммунарка», так и на федеральном уровне (в клинических рекомендациях или протоколах ведения пациентов). Поэтому данное исследование не отражает полностью картину динамики частоты выделения чувствительных и резистентных энтерококков, но позволяет выявить тенденции.

### **Заключение**

В нашем многопрофильном стационаре отделениями риска распространения устойчивых энтерококков оказались отделения гематологии и химиотерапии, ОРИТ, что в целом подтверждается рядом исследований [1, 2, 5]. Для сдерживания риска распространения устойчивых энтерококков необходим регулярный микробиологический мониторинг и разработка мероприятий по сдерживанию распространения. В современных практических, говорят о необходимости разрабатывать и приводить в исполнение мероприятия административного контроля: политику применения антибиотиков и больничные формуляры, протоколы, соблюдение которых позволит быстро выявить, изолировать и проводить лечение пациентов, колонизированных или инфицированных резистентными к антибиотикам штаммами бактерий, что в свою очередь будет способствовать предотвращению распространения инфекций в стационаре. Разработать систему, позволяющую проводить мониторинг использования антибиотиков (выбор препарата, дозы, пути введения, кратности, количества курсов), оценивать его результаты и на их основе создавать соответствующие рекомендации, а также концентрировать ресурсы на эти цели. Разрабатывать образовательные программы и проводить обучение, направленное на повышение уровня знаний соответствующего медицинского персонала, касающихся: результатов нерационального использования антибиотиков, значения строгого

выполнения мероприятий инфекционного контроля в случаях развития инфекций, вызванных полирезистентными штаммами бактерий и соблюдения общих принципов инфекционного контроля. Использовать междисциплинарный подход для стратегического решения проблемы антибиотикорезистентности [5].

### *Список литературы:*

1. Bui MT, Rohde AM, Schwab F, Martin N, Kipnis M, Boldt AC, Behnke M, Denkel LA, Kola A, Zweigner J, Gastmeier P, Wiese-Posselt M. Prevalence and risk factors of colonisation with vancomycin-resistant *Enterococci faecium* upon admission to Germany's largest university hospital. *GMS Hyg Infect Control*. 2021 Jan 29;16:Doc06. doi: 10.3205/dgkh000377. PMID: 33643773; PMCID: PMC7894188.
2. Trautmannsberger, I., Kolberg, L., Meyer-Buehn, M. et al. Epidemiological and genetic characteristics of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolates in a University Children's Hospital in Germany: 2019 to 2020. *Antimicrob Resist Infect Control* 11, 48 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13756-022-01081-3>
3. Кисиль О.В., Габриэлян Н.И., Малеев В.В. Устойчивость к антибиотикам – что можно сделать? *Терапевтический архив*. 2023;95(1):90–95. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202040.
4. Дехнич А.В., Кузьменков А.Ю., Попов Д.А., Шлык И.В., Эйдельштейн М.В. Алгоритм выбора препаратов для таргетной антимикробной терапии на основе результатов молекулярно-биологических исследований положительных культур крови. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2023;20(2):96-107.
5. Любимова А.В., Шаляпина Н.А., Колоджиева В.В., Ряховских С.А., Дмитриева О.В., Бродина Т.В., Шишмаков А.А. Эпидемиология ванкомицин-резистентных энтерококков в отделениях различного профиля. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2016;15(4):48-52.
6. Пути решения проблемы антибиотикорезистентности в стационаре. *PMЖ*. 2014;6:466.
7. Tacconelli E, Cataldo MA. Vancomycin-resistant enterococci (VRE): transmission and control. *Int J Antimicrob Agents*. 2008 Feb;31(2):99-106. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2007.08.026. Epub 2007 Dec 31. PMID: 18164908.



## ТҮЙІН

А.А. ГОРБАЧЕВА, О.Г. НИ

КӨПСАЛАЛЫ СТАЦИОНАРДАҒЫ  
ПАНРЕЗИСТЕНТТІ ЭНТЕРОКОККТАРДЫҢ  
ТАРАЛУ ДИНАМИКАСЫ

«Коммунарка» Мәскеу қаласының денсаулық сақтау Департаментінің Мемлекеттік бюджеттік денсаулық сақтау мекемесі Мәскеу көпсалалы клиникалық орталығы, Мәскеу, Ресей

**Мақсаты.** Көпсалалы ауруханада VRE мен панрезистентті энтерококктар таралуы бойынша қауіп жоғары бөлімшелерді анықтау

**Методы.** «Алиса» лабораториялық ақпараттық жүйесінен алынған деректерді ретроспективті фармакоэпидемиологиялық зерттеу (іздеу үшін негізгі сөздер: «Enterococcus faecalis», «Enterococcus faecium») n = 4355 01.09.2022 мен 31.08.2023 аралығы.

**Нәтижелері.** 2022 жылдың қыркүйегінде реанимация және қарқынды терапия бөлімінде (РҚТБ) зәрде резистентті энтерококктар анықталды – 2,6%, келесі үш айда (қазаннан желтоқсанға дейін) резистентті энтерококктар саны көбейген жоқ. Зерттелетін популяцияда 2023 жылдың ақпан айынан бастап резистентті энтерококктарды анықтаудың артуы (2023 жылғы ақпандағы 0,3%-дан 2023 жылғы тамыздағы 5%-ға дейін) гематология бөлімінен кейіннен қарқынды терапия бөлімшелеріне таралуы байқалды. Перинаталдық орталықта резистентті энтерококкты анықтаудың бір эпизоды болды. Әдетте стерильді емес локустардың (зәр, тік ішек жағындысы, тамақ жағындысы және т.б.) резистентті энтерококктармен колонизациясы жиі байқалды, алайда қаннан, өкпе пункциясы мен өттен VRE оқшаулану эпизодтары да байқалды. Біздің зерттеуіміздің шектеуі колонизацияны бақылау үшін әдетте стерильді емес локустардан сынама алу жиілігі айлар бойы бірдей болмаған. Бұл мұндай зерттеулерге ақы төлеу тәсілінің екіұштылығымен және, тиісінше, Коммунарка медициналық орталығында да, федералды деңгейде де қалыпты стерильді емес локустардың колонизациясын бақылаудың бірыңғай саясатының болмауына байланысты (клиникалық нұсқауларда немесе пациенттерді басқару хаттамалары). Сондықтан бұл зерттеу сезімтал және резистентті энтерококктарды оқшаулау жиілігінің динамикасын толық көрсетпейді, бірақ тенденцияларды анықтауға мүмкіндік береді.

**Қорытындылар.** Біздің көпсалалы ауруханамызда резистентті энтерококктардың таралу қаупі бар бөлімшелер гематология және химиотерапия бөлімдері мен РҚТБ болды. Резистентті энтерококктардың таралу қаупін болдырмау үшін тұрақты микробиологиялық мониторинг және таралуды тежеу шараларын әзірлеу қажет.

**Негізгі сөздер:** ванкомицинге резистентті энтерококктар, пан-резистентті энтерококктар, антибиотиктерге резистенттілік, микробиологиялық мониторинг, ауруханаішілік инфекциялар

## SUMMARY

GORBACHEVA A.A, NI O.G.

THE DYNAMICS OF THE SPREADING OF  
THE PAN-RESISTANT ENTEROCOCCI IN A  
MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL

Moscow Multidisciplinary Clinical Center (MMCC)  
Kommunarka, Moscow, Russia

**Aim.** The aim of this study was to define hospital units with high risk of vancomycin-resistant enterococci (VRE) and pan-resistant enterococci in the multidisciplinary clinical center.

**Methods.** Retrospective pharmacoepidemiological study of data obtained from the laboratory information system “Alice” (search keywords: “Enterococcus faecalis”, “Enterococcus faecium”) n = 4355 from 01.09.2022 to 31.08.2023.

**Results.** In September 2022 the resistant enterococcus was detected in urine in the intensive care unit (ICU) - 2.6%, in the next 3 months (from October to December), the growth of resistant enterococci was not observed. In the study population, there was an increase in the detection of resistant enterococci from February 2023 (from 0.3% in February 2023 to 5% in August 2023) in the hematology department with subsequent extension to ICU. There was a single episode of detection of stable enterococcus in the «Perinatal center». Colonization by resistant enterococci of normally unsterile loci (urine, rectal smear, pharyngeal smear, etc.) was most often noted, however, episodes of VRE excretion from blood, lung punctate and bile were also noted. The disadvantage of our study is that the frequency of sampling from normally non-sterile loci to track colonization was not the same in different months. This is due to the ambiguity of the approach to paying for such studies and, consequently, the lack of a unified policy for monitoring the colonization of normally non-sterile loci both at the MMCC “Kommunarka” and at the federal level (in clinical guidelines or patient management protocols). Therefore, this study does not fully reflect the dynamics of the frequency of release of sensitive and resistant enterococci but allows us to identify trends.

**Key words:** vancomycin-resistant enterococci, pan-resistant enterococci, antibiotic resistance, microbiological monitoring, nosocomial infections

А.Г. ИБРАГИМОВА, Ж.С. ТОКСАНБАЕВА, Н.Ж. ОРМАНОВ

## КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАЦИЯ: ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОГО И БЕЗОПАСНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В МЕЖПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КОМАНДЕ

Южно-Казахстанская медицинская академия, Шымкент, Казахстан

Развитие клинической фармации на современном этапе требует решения нескольких задач, основными из которых является подготовка кадров в стройной системе многоуровневого образования, специализация с сертификацией специалистов, нормативное обеспечение деятельности клинического фармацевта, определение компетенций, отражение специализации в профессиональном стандарте, определение потребности в кадрах в разрезе всей страны, разработка системы непрерывного профессионального развития клинических фармацевтов.

**Ключевые слова:** клиническая фармация, образование, квалификационный уровень, модернизация больничных аптек

На современном этапе роль фармацевта в системе здравоохранения нашей страны претерпевает значительные изменения. Развитие медицинских технологий, повышение уровня оказания медицинских услуг, приоритеты в области эффективного, безопасного использования лекарственных средств, повышения уровня доступности к лекарственному обеспечению, развитие фармацевтической практики и науки являются в настоящее время основными факторами, влияющими на перепрофессионализацию фармацевтических кадров.

Фармацевт рассматривается как член междисциплинарной команды, который тесно сотрудничает со всеми специалистами системы здравоохранения, он не просто оказывает фармацевтические услуги, современный фармацевт ставит приоритетом пациентоориентированный подход в своей деятельности [1].

Цель. Нами предлагается обсудить с широким кругом медицинской общественности несколько вопросов, связанных с развитием клинической фармации

в стране.

Материалы. На первый план выдвигается проблема подготовки кадров, вопросы которой могут быть решены с помощью гибкой, быстро адаптируемой подготовки кадров и непрерывного профессионального развития в широком сотрудничестве с различными сферами здравоохранения.

Особенно широкой коллаборации требует подготовка клинических (больничных, госпитальных) фармацевтов, основной целью деятельности которых является ответственность за результат рационального использования лекарственных средств в многопрофессиональной команде. Существующая модель подготовки фармацевтических кадров в РК дает благоприятную возможность развивать клиническую фармацию как средство создания устойчивого развития системы здравоохранения в стране.

На сегодняшний день подготовку фармацевтических кадров на уровне бакалавриата осуществляют 7 медицинских университетов и 3 многопрофильных

Таблица 1. Казахстанские университеты, предлагающие образовательные программы «Фармации» на уровне бакалавриата

№	Название университета	Географическая локализация	Город
1	НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова»	Южный регион	Алматы
2	НАО «Медицинский университет Астаны»	Центральный регион	Астана
3	НАО «Медицинский университет Караганды»	Центральный регион	Караганды
4	НАО «Медицинский университет Семей»	Восточный регион	Семей
5	НАО Западно-Казахстанский медицинский университет им. М. Оспанова	Западный регион	Актобе
6	АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	Южный регион	Шымкент
7	НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет»	Южный регион	Алматы
8	Казахский Национальный университет им. аль-Фараби	Южный регион	Алматы
9	НАО «Северо-Казахстанский государственный университет имени М. Козыбаева»	Северный регион	Костанай
10	Академия «Bolashaq»	Центральный регион	Караганды

университета страны. Все программы фармацевтической подготовки аккредитованы, внесены в Национальный Реестр образовательных программ.

Наиболее значительный опыт реализации образовательных программ имеют Национальный медицинский университет им С.Д. Асфендиярова и Южно-Казахстанская медицинская академия. Здесь сосредоточен наиболее высокий педагогический и научный потенциал, имеются современная инфраструктура, научные и учебные лаборатории, реализуется трехуровневая система образования по специальности «Фармация» (бакалавриат, магистратура, докторантура).

Открытие программ подготовки фармацевтов в других университетах началось примерно с 2000-х гг. В остальных университетах мы наблюдаем развитие кадрового потенциала педагогов, развитие научной базы, планирование открытия программ магистратуры, докторантуры.

Академическая самостоятельность университетов позволяет разрабатывать различные по содержанию фармацевтические программы. В университетах студентам предложены траектории обучения по клинической фармации с глубоким усвоением клинических аспектов рационального использования лекарственных средств в бакалавриате, магистратуре и докторантуре. В содержании программ также введены дисциплины, направленные на глубокое изучение клинических вопросов деятельности фармацевта и удовлетворения потребностей здравоохранения в аспекте пациент-центрированного подхода.

Однако со стороны системы здравоохранения мы наблюдаем быстрые темпы роста требований к фармацевтам по проблемам лекарственного обеспечения, доступа, обеспечения безопасного применения лекарственных средств, развития антибиотикорезистентности и многое другое. Таким образом, содержание образовательных программ следует постоянно пересматривать, обновлять, работая на опережение в стратегиях развития клинической фармации, внедряя форсайт менеджмент и научные обоснования в развитие специальности и специализации.

Образовательные программы по подготовке клинических фармацевтов должны быть разработаны на основе преемственности на всех уровнях образования, начиная с бакалавриата, магистратуры, заканчивая докторантурой и программами профессионального развития. Клинический фармацевт должен быть специалистом с базовым фармацевтическим и дополнительным образованием, каковым могут быть сертификационные курсы и/или подготовка на 7-ом последипломном квалификационном уровне в магистратуре продолжительностью 1-2 года с оценкой индивидуального уровня компетентности.

Деятельность клинической фармации и содержание академических программ могут получить

эффективное развитие на основе Базельских заявлений о будущем госпитальной фармации, разработанные Международной Федерацией Фармацевтов (FIP) в 2008 году и дополненные в 2014 году [2] и Стратегическим планом Секции госпитальной фармации FIP [3].

Основной целью госпитальной фармации, указанных в Базельских заявлениях, является оптимизация результатов лечения пациентов в совместной работе в рамках многопрофильных групп для достижения ответственного использования лекарственных средств в различных условиях. Достижение данной цели рассматривается в семи направлениях – руководство, закуп и распространение лекарственных средств, приготовление лекарств, влияние на назначение лекарств, безопасность и обеспечение качества, образование и исследования [2].

Наши наблюдения доказывают важность адаптации глобальных рекомендаций и инструментов реализации, обозначенных в Базельских заявлениях по развитию клинической фармации, к уникальным условиям нашей страны и системы здравоохранения.

Другим важным вопросом является определение потребности и количества необходимых штатов клинического фармацевта в медицинских организациях. Данный вопрос также следует решать в полипрофессиональной группе совместно с руководителями клиник государственного и частного сектора медицинских услуг, клиническими фармакологами.

Так, в США, имеющей высокоэффективную систему здравоохранения, общее число членов Американской Ассоциации клинических фармацевтов превышает 15 тысяч человек. К примеру, в штате Iowa в университетской больнице на 800 коек 50 клинических фармацевтов, 250 фармацевтов и 250 технических фармацевтов. В США на 100 коек приходится 17,5 ставок клинических фармацевтов, в Великобритании – 4,35, в Португалии и Норвегии по 2 ставки, в Испании и Италии по 1,5 ставки соответственно [4].

Клинические фармацевты являются высококвалифицированными специалистами в области экспертизы лекарственных средств. Необходимо найти рычаги мотивации и повышение статуса данных специалистов, т.к. на самом деле желающих освоить программу по клинической фармации на постдипломном уровне крайне мало и недостаточно для обеспечения системы здравоохранения.

Необходима нормативно-правовая основа для регламентации деятельности клинических фармацевтов, определения количества клинических фармацевтов в медицинских организациях. FIP предлагает разработать Стандарт больничной фармации в качестве рекомендаций для стран, в медицинских организациях которых работают клинические фармацевты. Необходима разработка нормативов по штатному количеству клинических фармацевтов, на страновом уровне необходима разработка определенных стандартов оказания

фармацевтической помощи клиническим фармацевтами в соответствии с требованиями профессионального стандарта в области фармацевтической практики.

Важным вопросом является создание отделений клинической фармакологии в медицинских организациях, оптимизация фармацевтической внутрибольничной службы. В РК имеется позитивный опыт внедрения клинической/госпитальной фармации в АО «Национальном центре матери и ребенка», АО «Национальном центре нейрохирургии», АО «Центральная клиническая больница» Управления делами Президента РК», АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии» [5], организациях здравоохранения Восточно-Казахстанской области (г. Усть-Каменогорск, КГП на ПХВ «Центр матери и ребенка»); Павлодарской области (г. Павлодар, КГП на ПХВ «Областная детская больница», КГП на ПХВ «Павлодарский кардиологический центр», КГП на ПХВ «Павлодарская городская больница №1») и др.

Основными задачами отделений является организация и обеспечение безопасного, эффективного, рационального лечения пациентов, прозрачность оборота движения лекарственных средств, централизация выдачи лекарственных средств всем пациентам круглосуточно.

Модернизация фармацевтической службы и системы обращения лекарственных средств в данных организациях за счет организации отделений клинической фармации позволило добиться определенных экономических успехов и повышения безопасности лекарственной терапии за счет двойного контроля со стороны клинических фармацевтов и клинических фармакологов.

Необходим пересмотр принципов работы внутрибольничных аптек организаций здравоохранения не только с сохранением функций по обеспечению отделений лекарственными средствами, но и обеспечение безопасности и эффективности терапии, переход на клинически ориентированный подход за счет включения в деятельность этой службы клинических фармацевтов.

Выводы. На сегодняшний день клинический фармацевт может решить основные вопросы рационального использования лекарственных средств в организациях здравоохранения, вопросы разработки и функционирования формулярной системы, фармаконадзора, фармакоэкономических показателей эффективной и безопасной терапии и др. С этой целью необходимо совершенствовать образовательные программы подготовки кадров в аспекте клинической направленности, пациент-ориентированности и влияния фармацевтов на повышение качества оказываемой помощи в рамках страновой системы здравоохранения. Необходимо в правовом поле закрепить основные требования к данной специализации, компетенциям и широко внедрить практику создания отделений клинической фармакологии и фармации в медицинских организациях.

*Список литературы:*

1. International Pharmaceutical Federation (FIP). Transforming Pharmacy and Pharmaceutical Sciences Education in the Context of Workforce Development. The Hague: International Pharmaceutical Federation; 2017, 46P.
2. Revised fip basel statements on the future of hospital pharmacy Approved September 2014, Bangkok, Thailand, as revisions of the initial 2008 version, 6P.
3. International Pharmaceutical Federation (FIP). The FIP Hospital Pharmacy Section Strategy Plan 2022-2027. The Hague: International Pharmaceutical Federation; 2022, 23P.
4. Клинический фармацевт - новая специальность для Казахстана//MEDEX Независимый лекарственный бюллетень коалиции за рациональное и безопасное применение лекарственных средств. Volume 20, Issue1 2015. www.nuph.edu.ua.
5. Ш.Л. Турсуматова, А.Р. Шопабоева, З.О. Жалимова, Г.К. Мышанова. Особенности деятельности клинического фармацевта в лечебно-профилактических организациях города Алматы// Вестник КазНМУ.-№2.-2020. С.542-546.

## ТҮЙІН

А.Г. ИБРАГИМОВА, Ж.С. ТОКСАНБАЕВА,  
Н.Ж. ОРМАНОВ

**КЛИНИКАЛЫҚ ФАРМАЦИЯ: КӘСІБИ  
КОМАНДАДА ДӘРЛІК ЗАТТАРДЫ  
ТИІМДІ ЖӘНЕ ҚАУІПСІЗ ПАЙДАЛАНУДЫ  
ҚАМТАМАСЫЗ ЕТУ**

Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы,  
Шымкент, Қазақстан

Қазіргі кезеңде клиникалық фармацияны дамыту бірнеше міндеттерді шешуді талап етеді, олардың негізгілері көп деңгейлі білім берудің үйлесімді жүйесінде кадрлар даярлау, мамандарды сертификаттаумен мамандандыру, клиникалық фармацевт қызметін нормативтік қамтамасыз ету, құзыреттерді айқындау, кәсіптік стандартта мамандандыруды көрсету, бүкіл ел бойынша кадрларға қажеттілікті айқындау, клиникалық фармацевттердің үздіксіз кәсіби даму жүйесін әзірлеу болып табылады.

Түйінді сөздер: клиникалық фармация, білім, біліктілік деңгейі, аурухана дәріханаларын жаңарту

**Негізгі сөздер:** *клиникалық фармация, білім, кәсіби деңгейі, аурухана дәріханаларын жаңғырту*

## SUMMARY

IBRAGIMOV, ZH. TOKSANBAYEVA, N.  
ORMANOV

**CLINICAL PHARMACY: ENSURING THE  
EFFECTIVE AND SAFE USE OF MEDICINES IN  
THE INTERPROFESSIONAL TEAM**

South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent,  
Kazakhstan

The development of clinical pharmacy at the present stage requires the solution of several tasks, the main of which is the training of personnel in a coherent system of multi-level education, specialization with certification of specialists, regulatory support for the activities of a clinical pharmacist, the definition of competencies, the reflection of specialization in the professional standard, the definition of the need for personnel in the context of the whole country, the development of a system of continuous professional development of clinical pharmacists.

Keywords: clinical pharmacy, education, qualification level, modernization of hospital pharmacies

**Keywords:** *m.*



## ВЛИЯНИЕ ФИТОСБОРА НА ГЕМОДИНАМИКУ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ПОСТКОВИДНОГО ГЕНЕЗА

Южно-Казахстанская медицинская академия, Шымкент, Казахстан

Включение фитотерапии в форме стандартизованных поликомпонентных сборов в комплексное лечение больных ИБС, стенокардией напряжения I, II и III функциональных классов уменьшает частоту стенокардических приступов, уменьшает функциональный класс стенокардии у 22% пациентов. Вызывает снижение исходно повышенной агрегации тромбоцитов (увеличение на 41,7% времени начала реакции и снижение на 10,8% максимальной амплитуды агрегатограммы), гипокоагуляционный сдвиг гемостатического потенциала и увеличение суммарной литической активности крови на 27,8%. Это позволяет рекомендовать фитотерапию для включения в комплексное лечение больных ИБС.

**Ключевые слова:** Ишемическая болезнь сердца, стенокардия, фитотерапия, гемостаз, агрегации тромбоцитов, функциональная группа

**Введение.** Пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19) продолжавшаяся более двух лет, в значительной мере оказала влияние на рутинную клиническую практику. Несмотря на многочисленные публикации о поражении сердца в острой фазе COVID-19, недостаточно данных, касающихся динамики состояния у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) после перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [1,2]. Влияние отдаленных последствий заболевания на состояние сердечно-сосудистой системы перенесших инфекцию требует тщательного изучения.

**Материалы и методы исследования.** В динамике оценивали у 64 больных ИБС параметры стенокардических приступов в неделю, дозировки принимаемых антиангинальных препаратов, результаты измерения цифр артериального давления (АД) исходя из дневника, который вели пациенты на протяжении курса фитотерапии. Психосоциальное состояние пациентов оценивали в динамике с помощью шкалы личностной и реактивной тревожности Спилберга-Ханина и самоопросника САН (самочувствие-активность-настроение) согласно рекомендациям Е.А. Дружининой [1].

Исследование агрегационной функции тромбоцитов производили фотометрическим методом с графической регистрацией процесса по Born G.V.R. с помощью аппарата ФЭК-56М-У4.2. В качестве индуктора агрегации тромбоцитов использовали АДФ фирмы «Reanal». При оценке кинетики процесса агрегации анализировались следующие параметры агрегатограммы: время начала агрегации от момента введения индуктора в секундах; T время достижения максимальной амплитуды агрегатограммы в минутах; Ag - агрегация тромбоцитов в процентах на 2-й минуте регистрации процесса; A10- агрегация тромбоцитов в процентах на 10-й минуте процесса; A20 - агрегация тромбоцитов в процентах на 20-й минуте процесса; MA - максимальная агрегация тромбоцитов в процентах.

Для интегральной оценки всех фаз свертывания крови и суммарной литической активности крови использовали тромбоэластографический (ТЭГ) метод.

Регистрация ТЭГ проводили на четырехканальном гемокоагулографе «Тромб-2». Рассчитывали и анализировали следующие показатели ТЭГ [70]: г - время реакции (мин), характеризующее I и II фазы свертывания крови; к - время образования сгустка (мин), отражающее II и III фазы свертывания крови; t - время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка (мин); MA – максимальная амплитуда ТЭГ (мм), характеризующее плотность сгустка, которая в свою очередь зависит от ретрактивных свойств тромбоцитов и количества фибриногена; ФА - суммарная литическая активность крови (%), характеризующая спонтанный лизис сгустка за 1 час; ИТП – индекс тромбодинамического потенциала (отн.ед.), отражающий динамическую эволюцию сгустка. Исследование функционального состояния тромбоцитарного коагуляционного звеньев системы гемостаза и суммарной литической активности крови проводили в режиме функциональной пробы, разработанной В.В. Удудом с соавт. (1985). В основу метода положен принцип компенсации свертывающего потенциала крови, индуцированного тест-раздражителем - локальной гипоксией верхней конечности. Проба выполнялась двукратно - по 5 минут с 30 минутным интервалом. Забор крови производили в конце второй пятиминутной гипоксии. Количественная оценка степени гипоксии проводилась по данным мониторинга транскутанного контроля напряжения кислорода в тканях с помощью прибора ТСМ-2 фирмы «Radiometer». Оценивали агрегационную активность тромбоцитов, гемостатический потенциал и суммарную литическую активность крови. Для статистической обработки результатов разработана база данных с использованием программы Excel 7.0, использованы t-коэффициент Стьюдента - Фишера, критерий углового распределения Фишера, и критерий (Различия принимались за достоверные при уровне значимости  $p < 0,05$ ).

Фитотерапию проводили амбулаторно в течение 2 месяцев, предписывая настой поликомпонентного сбора лекарственных растений, составленного на

основании собственных экспериментальных данных и данных литературы и включающего 9, видов растений, в том числе корня солодки, донника лекарственного.

**Результаты исследования.** По данным анкет при первичном обследовании уровень показателей «самочувствия-активности-настроения» (САН) у пациентов основной и контрольной групп исходно был невысоким. После фитотерапии (ФТ) в основной группе больных при повторном анкетировании отмечали достоверное повышение средних значений по шкале САН, в том числе самочувствия на 10,9 %, активности и настроения на 9,1% и 10,1%, что свидетельствует о положительном влиянии курса ФТ на эти показатели психоэмоционального состояния пациентов, страдающих ИБС. В контрольной группе достоверных изменений показателей САН не было (таблица 1).

У пациентов основной группы после курса ФТ достоверно снизились средние цифры систолического артериального давления на 18,2%, а в контрольной группе на 7,0%. Наблюдалась тенденция к снижению средних величин диастолического АД, однако изменения достоверными не были. В контрольной группе

пациентов не произошло достоверных изменений цифр АД. Таким образом, сбор лекарственных растений оказывал мягкое гипотензивное действие на больных ИБС, страдающих гипертонической болезнью (Таблица 2).

Включение ФТ в форме стандартизованных поликомпонентных сборов в комплексное лечение больных ИБС, стенокардией напряжения уменьшает частоту стенокардических приступов 67,1%, а в контрольной группе на 32,2% ( $p<0,05$ ) и количество таблеток нитроглицерина применяемых для их купирования на 63,4%, а в сравниваемых группы группы 31,1% (Таблица 3,4)

Исследование агрегационной функции тромбоцитов производили фотометрическим методом с графической регистрацией процесса.

К окончанию курса лечения в подавляющем большинстве случаев пациенты субъективно отмечали улучшение самочувствия. В обеих клинических группах достоверно уменьшилось число приступов стенокардии и количество принимаемых таблеток

Таблица 1.Изменение показателей самочувствия, активности, настроения у пациентов основной и контрольной группы после 2-х месяцев терапии

Показатели Абс.		Группы			
		Контрольная группа, n=21		Основная группа, n=45	
		%	Абс.	%	
Самочувствия	до	4,48±0,22	100,0	4,41±0,19	100,0
	после	4,51±0,23	100,7	4,89±0,09*	110,9
Активности	до	4,52±0,20	100,0	4,81±0,10	100,0
	после	4,41±0,10	97,5	5,25±0,11*	109,1
Настроения	до	4,81±0,23	100,0	4,77±0,09	100,0
	после	4,78±0,21	99,4	5,25±0,07*	110,1

Примечание. \* $p<0,05$  к показателям до начала лечения.

Таблица 2. Средние величины систолического и диастолического артериального давления в мм рт. ст. у пациентов в основной и контрольной группах до и после лечения

Артериальное давление		Систолическое		Диастолическое	
		Абс	%	Абс	%
Контрольная группа, n=24	до	158 ±6,5	100	94 ± 5,2	100
	после	147 ±5,7	93,0	89 ± 6,3	94,7
Основная группа, n=42	до ФТ	159 ±5,3	100	95 ±4,9	100
	после ФТ	130 ±4,2*	81,8	84 ± 5,5	88,4

Примечание. \* $p<0,05$  к показателям до начала лечения.

Таблица 3. Изменение состояния функциональных группы у пациентов ИБС постковидного генеза после фитотерапии.

Функциональная групп	До лечения		После ФТ	
	Абс	%	Абс	%
3 группа	23,9±1,43	100	15,8±1,26*	66,1
2группа (базисная терапия)	18,6±1,11	100	6,7±0,40*	36,0
1 группа(фитотерапия)	5,4±0,38	100	2,2±0,13*	40,7

Примечание. \* $p<0,05$  к показателям до начала лечения.

Таблица 4. Изменение число приступов стенокардии и таблеток нитроглицерина принимаемых для их купирования при фитотерапии постковидных пациентов.

Показатели		Основная группа		Контрольная группа	
		Абс	%	Абс	%
Количество приступов	До	11,81±0,95	100	9,73±1,12	100
	после	3,89±0,27*	32,9	6,6±0,74*	67,8
Количество таблеток нитроглицерина	До	8,25±1,17	100	6,82±0,51	100
	после	3,0±0,71*	36,6	4,7±0,37*	68,9

Примечание. \* $p < 0,05$  к показателям до начала лечения.

Таблица 5. Состояния в коагуляционном звене системы гемостаза в условиях функциональной пробы у пациентов ИБС постковидного генеза ,

Группы		АТ инд. АДФ	ИТП	СЛА крови	R (мин)
Здоровые	фон	9,22±0,46	6,25±0,31	11,61±0,36	13,51±0,67
	Фп	11,73±0,35	4,87±0,24	25,79±1,21	15,57±0,71
Больные ИБС	Фон	6,16±0,18	7,74±0,25	8,54±0,39	10,60±0,41
	Фп	4,57±0,19	10,69±0,53	15,36±0,76	6,47±0,31
	БТ	5,92±0,29	9,1±0,45	18,3±0,85	9,57±0,43
	БТ+ФТ	6,45±0,16*	7,71±0,38*	22,4±1,12*	10,2±0,40

Примечание. Фп – функциональная проба, БТ – базисная терапия, фитотерапия \* $p < 0,05$  к показателям до начала лечения.

нитроглицерина нет. Ни один пациент, вошедший в исследование, не отмечал отрицательных эффектов сравниваемых вариантов комплексной терапии. Динамика этих исследуемых показателей представлена в таблице 5.

Изменения в коагуляционном звене системы гемостаза в условиях функциональной пробы, характеризовались повышением активности I, II и III фаз свертывания крови. Повышение скорости свертывания крови демонстрировало укорочение г на 16,5% ( $p < 0,05$ ) от значений до лечения. Динамика показателя ИТП свидетельствовала об усилении структурных свойств сгустка на 33,2% от значений до комплексной терапии без ФТ ( $p < 0,05$ ). Структурная гиперкоагуляция подтверждалась тенденцией к увеличению МА ТЭГ на 7,4% ( $p > 0,05$ ) от значений до лечения. Наряду с этим, функциональная проба индуцировала усиление СЛА крови больных на 19,2% ( $p < 0,05$ ) от значений до лечения без ФТ

Фитотерапия у больных стабильной стенокардией постковидного генеза в условиях функциональной пробы вызывает снижение кинетики процесса агрегации, что наглядно иллюстрирует статистически значимое увеличение времени T1 на 41,7%, и времени T2 АГГ - на 15,8% от значений до пробы ( $p < 0,05$ ). МА АГГ снижается на 10,8% от значений, выявленных до пробы ( $p < 0,05$ ) а ИД существенно не изменен ( $p > 0,05$ ) коагуляционном звене системы гемостаза выявлен гипокоагуляционный сдвиг гемостатического потенциала и усиление СЛА крови. Так, время г увеличивалось на 16,6%, к - на 15,6%, а время t – на 19,6% по сравнению с показателями до лечения ( $p < 0,05$ ). Вместе с тем, МА ТЭГ и ИТП достоверно снижались на 10,6% и 18,3%, соответственно ( $p < 0,05$ ). При этом, СЛА крови

в условиях функциональной пробы» увеличивалась на 27,8% ( $p < 0,05$ ) от значений до комплексного лечения, дополненного фитосбором.

В коагуляционном звене системы гемостаза выявлен гипокоагуляционный сдвиг гемостатического потенциала и усиление суммарной литической активности крови. Так, время t увеличилось на 16,6%, к - на 15,6%, а время t - на 19,6% по сравнению с показателями до лечения ( $p < 0,05$ ). Вместе с тем, МА ТЭГ и ИТП достоверно снижались на 10,6% и 18,3%, соответственно ( $p < 0,05$ ). При этом, СЛА крови в условиях пробы увеличивалась на 27,8% ( $p < 0,05$ ) от значений до комплексного лечения, дополненного фитосбора.

Включение ФТ в форме стандартизованных поликомпонентных сборов в комплексное лечение больных ИБС, стенокардией напряжения I, II и III функциональных классов уменьшает частоту стенокардических приступов, уменьшает функциональный класс стенокардии у 22% пациентов. Это позволяет рекомендовать ФТ для включения в комплексное лечение больных ИБС

Дополнение базисной терапии ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III ФК курсовым приемом препарата фитосбора вызывает снижение исходно повышенной агрегации тромбоцитов (увеличение на 41,7% времени начала реакции и снижение на 10,8% максимальной амплитуды агрегатограммы), гипокоагуляционный сдвиг гемостатического потенциала и увеличение суммарной литической активности крови на 27,8%.

Список литературы:

1. Дерисева Д.А., Яхонтов Д.А., Дуничева О.В. Особенности течения ишемической болезни сердца в постковидном периоде. // Journal of Siberian

- Medical Sciences. 2023;(1):18-30.
2. Кириленко Н.П., Ильина Н.Н. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: сердечно-сосудистая коморбидность, частота выявления COVID-19, степень тяжести и постковидный синдром.// Профилактическая медицина. 2022;25(5):79-85.
  3. Шамшина И.Г. Исследование самочувствия, активности и настроения у преподавателей высшего учебного заведения после проведения трех пар.// Психология. Историко-критические обзоры и современные исследования. 2022. Т. 11. № 4А. С. 311-317. DOI: 10.34670/AR.2022.17.98.029.
  4. Мирзаев К.Б., Андреев Д..А., Сычев Д.А. Оценка агрегации тромбоцитов в клинической практике.//Рациональная фармакотерапия в кардиологии.2015;11(1); 85-91.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Н.Ж Орманов;  
сбор – А.С.Қадір;  
обработка материала – Ж.С. Токсанбаева, Ибрагимова А.Г.;  
статистический анализ данных, написание и редактирование текста – Жакипбекова Г.С.

## ТҮЙІН

Н.Ж. ОРМАНОВ, А.С. ҚАДІР,  
Ж.С. ТОКСАНБАЕВА, А.Г. ИБРАГИМОВА,  
Г.С. ЖАКИПБЕКОВА

### ПОСТКОВИДТЫҚ ГЕНЕЗИ ЖҮРЕКТІҢ ИШЕМИЯЛЫҚ АУРУЫ БАР НАУҚАСТАРДА ФИТОСБОРДЫҢ ГЕМОДИНАМИКАҒА ӘСЕРІ

Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Шымкент,  
Қазақстан

Ковидтен кейінгі жүректің ишемиялық ауруындағы I, II және III функционалдық кластағы стенокардияны емдеуге кешенді көпкомпонентті шөптік дәрілік препараттарды енгізу стенокардия ұстамаларының жиілігін төмендетеді және стенокардия функционалдық класын 22% төмендетеді. науқастардың саны. Бастапқыда жоғарылаған тромбоциттер агрегациясының төмендеуіне (реакцияның басталу уақытының 41,7%-ға ұлғаюы және агрегограмманың максималды амплитудасының 10,8%-ға төмендеуі), гемостатикалық потенциалдың гипокоагуляциялық ығысуын және тромбоциттердің жоғарылауын тудырады. қанның жалпы литикалық белсенділігі 27,8%. Бұл жүректің ишемиялық ауруы бар науқастарды кешенді емдеуге қосу үшін шөптен жасалған дәрілерді ұсынуға мүмкіндік береді.

**Негізгі сөздер:** жүректің ишемиялық ауруы, стенокардия, фитотерапия, гемостаз, тромбоциттер агрегациялары, функционалдық топ

## SUMMARY

ORMANOV N., KADIR A., TOKSANBAYEVA ZH.,  
IBRAGIMOVA A., ZHAKIPBEKOVA G.

### THE EFFECT OF HERBAL MEDICINE ON HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE OF POSTCOVID GENESIS

South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent,  
Kazakhstan

The inclusion of herbal medicine in the form of standardized multicomponent preparations in the complex treatment of patients with coronary artery disease, angina pectoris of functional classes I, II and III reduces the frequency of angina attacks, and reduces the functional class of angina in 22% of patients. Causes a decrease in the initially increased platelet aggregation (an increase in the time of onset of the reaction by 41.7% and a decrease in the maximum amplitude of the aggregogram by 10.8%), a hypocoagulation shift in the hemostatic potential and an increase in the total lytic activity of the blood by 27.8%.

**Key words:** Ischemic heart disease, angina pectoris, herbal medicine, hemostasis, platelet aggregations, functional group



Н.Ж. ОРМАНОВ<sup>1</sup>, С.Ж. СЕРИКБАЕВА<sup>2</sup>, Т.Н. ОРМАНОВ<sup>2</sup>, Г.С. ЖАКИПБЕКОВА<sup>1</sup>, Б.Т. НАМАЗБАЙ<sup>2</sup>

## АКТИВНОСТИ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У БОЛЬНЫХ ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ ПРИ ГИРУДОТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ОРГАНИЗМА КСЕНОБИОТИКУ

Южно-Казахстанская медицинская академия 1, Шымкент, Казахстан

Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави<sup>2</sup>, Туркестан, Казахстан

Оценить изменения антиоксидантной защиты в ротовой жидкости при гирудотерапии пациентов ПКС в зависимости от чувствительности ксенобиотику под влиянием гирудотерапии. Антиоксидантный индекс в ротовой жидкости у 63 пациентов постковидным синдромом в зависимости от чувствительности ксенобиотику; резистентной, чувствительной и очень чувствительной группы снижаются на 25,0%, 42,0% и 55,0%. Традиционная и оригинальная гирудотерапия активируют супероксиддисмутазы, каталазы и антиокислительную активность после семикратной процедуры в дозе 12,0 г. резистентной на 34,6% и 44,6%, чувствительной в дозе 20,0 г. – 34,6% и 71,7%, очень чувствительной в дозе 26,0 г. – 60,7% и 128,4%. Оригинальная гирудотерапия повышают антиоксидантный индекс традиционной группы на 11,4%, 20,6% и 30,3%.

**Ключевые слова:** COVID-19, ПКС, чувствительность ксенобиотику, антиоксидантная система, ротовая жидкость, традиционная гирудотерапия, оригинальная гирудотерапия

**Введение.** COVID-19 и постковидный синдром (ПКС) является опасным, социально значимым заболеванием, лечение и профилактика которого только разрабатывается в настоящее время [1, 2, 3].

Антиоксиданты организма необходимо для ингибирования и инактивации токсических продуктов перекиса липидов (ПОЛ) при окислительном стрессе, гипоксии и вирусных инфекций, применение их в комплексном лечении данной патологии может оказаться полезным и существенно улучшить течение заболевания [4].

Проведенный анализ показал, что тромботические осложнения не только часто осложняют течение COVID-19, но и самым неблагоприятным образом сказываются на выживании таких пациентов. Необходима оптимизация подходов к профилактике и лечению тромботических осложнений у пациентов с COVID-19 [5].

При COVID-19 имеется единичные сообщения об активации свободнорадикального окисления липидов крови в организме больных [6, 7], однако состояние ПОЛ в ротовой жидкости еще не изучено.

**Цель исследования.** Оценить изменения антиоксидантной защиты в ротовой жидкости при гирудотерапии пациентов ПКС в зависимости чувствительности к ксенобиотике под влиянием гирудотерапии

**Материалы и методы исследования.** Объектом исследования послужила ротовая жидкость 63 пациентов с постковидным синдромом (ПКС). Определяли индивидуальную чувствительность пациентов к ксенобиотике с помощью изониазидного метода [8]. При проведении традиционной гирудотерапии использовались медицинские пиявки (МП) весом 2,0 грамм. Этапы и точки постановки МП проводили по методике С.Ж. Серикбаевой [9] в разных дозах, при этом резистентные пациенты принимали 6,0 единиц медицинских пиявок,

чувствительные – 10 штук и очень чувствительные – 13 штук. Оригинальные МП получали путем содержания их в специально подготовленной актовегиновой среде, в течение 24 часов. Активность супероксиддисмутазы по Т.В. Сирота [10], каталазы и общую антиокислительную активность ротовой жидкости по стандартной методике [11]. Статистическая обработка проводилась с применением стандартного пакета анализа программы Statistika for Windows Microsoft с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования.** Активности антиоксидантной системы защиты ротовой жидкости при ПКС в находятся депрессивном состоянии в зависимости от чувствительности ксенобиотику, при этом активность антирадикального фермента супероксиддисмутазы (СОД) – ключевого звена защиты организма от окислительного стресса-супероксиддисмутазы снижаются резистентной, чувствительной и очень чувствительной группы на 25,0%, 42,0% и 57,0%, активность антиперекисной фермента- каталазы уменьшаются на 24,8%, 41,4 % и 57,0% и антиокислительная активности ингибируются на 24,8%, 41,4 % и 57,0%. Антиоксидантный индекс ротовой жидкости пациентов с ПКС в зависимости от чувствительности ксенобиотику был ниже значений контрольных групп на 25%, 62% и однократно (100,0%) (Таблица-1).

Применение традиционных медицинских пиявок в дозе 12,0 г. в сутки у пациентов резистентной группы наблюдается повышение активности антиперекисных ферментов-каталазы, СОД АОА в ротовой жидкости после двукратного на 9,9%, 8,2% и 13,1%, пятикратного на – 21,8%, 19,8% и 20,0%, семикратного – на 32,6%, 28,9% и 26,9% по сравнению с фоновым показателем и достигают показателей здоровых лиц. Антиоксидантный индекс повышаются на 10,6%,



Таблица 1. Активности антиоксидантных систем ротовой жидкости у пациентов ПКС на фоне гирудотерапии (X±m)

Группы СОД (уе)		Антиоксидантные параметры ротовой жидкости			
		КТ (мкат/л)	АТБ (мкмоль/л)	АИ (уе)	
Контрольная группа		46,7±2,3	40,3±2,1	5,9±0,24	1,0±0,05
ПКС, резистентная группа, N-20	Дл	35,2±1,45*	31,8±1,61*	4,65±0,09*	0,75±0,05*
	2	38,7±2,3*	34,4±2,1*	5,26±0,26*	0,83±0,05*
	2-а	43,7±2,3*#	37,8±2,1*#	5,88±0,22*#	0,93±0,05*#
	5	42,9±2,3*	38,1±2,1*	5,58±0,25*	0,92±0,02*
	5а	47,5±2,3#	44,3 ±2,1#	6,38±0,24#	1,06±0,05#
	7	46,7±2,3	41,0±2,1	5,9±0,24	1,01±0,05
	7а	51,7±2,3*#	45,4±2,1*#	6,59±0,31*#	1,10±0,05*#
ПКС, чувствительная группа, N-21	ДЛ	27,3±2,10*	27,6±1,41*	3,24±0,24*	0,58±0,05*
	2	31,2±2,1*	31,1±2,1*	3,69±0,22*	0,67±0,05*
	2-а	37,8±2,1*#	32,9±2,11*#	4,51±0,22*#	0,83±0,05*#
	5	35,1±2,1*	36,5 ±2,1*	4,27±0,24*	0,75±0,05*
	5а	41,9±2,1*#	40,9 ±2,13*#	5,29±0,24*#	0,89±0,05*#
	7	39,3±2,3*	40,1±2,12*	4,61±0,31	0,84±0,05
	7а	46,9±2,3#	45,1±2,14#	6,93±0,31#	1,12±0,05#
	8	46,4±2,1	41,9±2,10	5,9±0,26	0,99±0,0
	8а	56,4±2,5*#	47,6±1,89*#	7,69±0,38*#	1,20±0,07*#
ПКС, очень чувствительная группа, N-21	ДЛ	20,1±1,33*	18,1±1,25	2,71±0,38*	0,43±0,05
	2	26,1±2,10*	23,3±2,1*	3,40±0,21*	0,53±0,03*
	2-а	34,1±1,44*#	27,4±1,44*#	4,06±0,22*#	0,62±0,05*#
	5	35,1±2,10*	25,6±2,10*	3,88±0,22*	0,61 ±0,03*
	5а	45,6±1,44*#	30,4±1,44*#	4,62±1,44*#	0,77±0,05*#
	7	41,2±2,31*	29,3±2,10*	4,36±0,33*	0,69±0,04*
	7а	53,9±1,44*#	39,9±1,44#	5,85 ±1,44#	0,98±0,05#
	8	44,2±1,26*	33,3±2,0*	4,99±0,23*	0,79±0,05*
	8а	47,4±1,12*#	51,4±2,3*#	6,72±0,19*#	1,01±0,06*#
	9	47,2±2,27	40,8±2,04	5,84±0,23	0,98±0,05
9а	61,5±2,4*#	48,3±2,61*#	7,12±0,43*#	1,12±0,07*#	

Примечание: Дл – до лечения; n – Количество процедуры традиционной и оригинальной гирудотерапии (па;); \* P – <0,05 по сравнению с контрольной группой, P – <0,05 – по сравнению со традиционной группой.

22,7% и 34,6%, соответственно по сравнению с фоновым показателем.

Оригинальная гирудотерапия у пациентов резистентной группы повышают активности антиперекисных ферментов-каталазы, СОД и АОА в ротовой жидкости после двукратного на 24,1%, 18,9% и 24,4%, пятикратного на 32,1%, 39,3% и 37,2%, семикратного на 46,8%, 42,8% и 41,7% по сравнению с фоновым показателем и превышают соответствующие показатели стандартной группы на 14,2%, 10,3% и 14,2%. Антиоксидантный индекс повышаются на 18,6%, 30,7% и 44,6%, соответственно по сравнению с фоновым показателем и превышают соответствующие показатели традиционной группы на 12,0%, 6,5% и 8,9% (таблица).

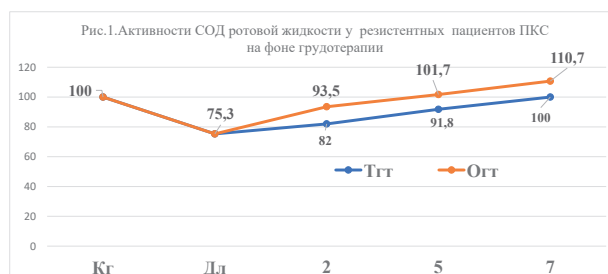
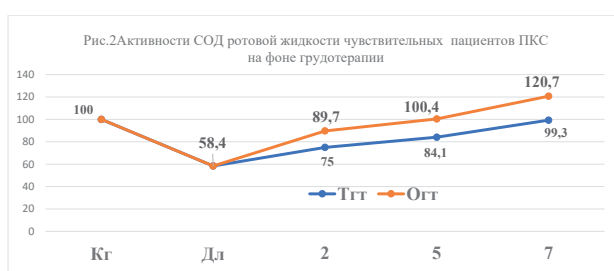


Рис. 1. Активности СОД ротовой жидкости у резистентных пациентов ПКС на фоне гирудотерапии

Примечание; Стг – стандартная гирудотерапия (традиционная), Орг – оригинальная, 2, 5 и 7 – количество процедуры.

Традиционная гирудотерапия у пациентов чувствительной группы увеличивают активности антиперекисных ферментов-каталазы, СОД АОА в ротовой жидкости после двукратного на 14,2%, 15,2%

и 14%, пятикратного на 28,1%, 30,8% и 31,8%, семикратного и восьмикратного на 43,6%, 50,7%, 41,9% и 69,9%, 51,8%, 82,1% по сравнению с фоновым показателем и достигают показателей здоровых лиц. Антиоксидантный индекс повышаются на 10,6%, 22,7% и 34,6% соответственно по сравнению с фоновым показателем. Оригинальной гирудотерапии повышает СОД в биосреде, при этом на третьей, шестой и восьмой сутки исследования уровень энзима возрастает на 38,5%, 53,4% и 71,7% и приближается значение контрольных данных, на девятое и десятое сутки исследования превышает уровень контрольных групп на 8,3% и 22,3% (Рис.2). Показатели антиоксидантного индекса оригинальной гирудотерапии превышают соответствующие показатели традиционной группы на 23,9%, 18,7%, 33,3% и 21,3% (таблица).



Традиционная гирудотерапия очень чувствительной группы увеличивают активности СОД после двукратного, пятикратного, семикратного, восьмикратного на 29,8%, 74,6%, 104,9%, 119,9% и девятикратного применения гирудотерапии – на 134,8% соответственно по сравнению с фоновым показателем и достигает показателя здоровых лиц (Рис.3).



*Примечание: Ст-стандартная (традиционная), Ор-оригинальная, 2,5,7,8 и 9-количество процедуры.*

В биосреде пациентов с оригинальной гирудотерапией уровень СОД заметно повышается на третьей, шестые сутки исследования на 69,7% и 117,4%, и приближается к контрольным данным, а на восьмые, девяты и десяты сутки исследования превышает фоновый уровень на 168,4%, 185,8 и 206,3% соответственно. Показатели антиоксидантного индекса оригинальной гирудотерапии превышают соответствующие показатели традиционной группы на 16,9%, 26,3%, 42,0%, 27,8 % и 14,3% (таблица).

Депрессия антиоксидантной системы и усиление цитокининовой атаки в патогенных очагах при

воздействии вируса являются одним из патогенетических механизмов образования мелких тромбов в сосудах организма [12].

Проведенная работа позволила определить целесообразность использования медицинской пиявки для реабилитации пациентов с ПКС в зависимости от чувствительности ксенобиотикам. Применение гирудотерапии активизирует антиоксидантного статуса организма, дает возможность предотвратить развитие окислительного стресса и в последующем облегчает реабилитацию пациентов, т.е. обладает антиоксидантным действием.

Выводы. 1. ПКС характеризуется депрессией антиоксидантной системы ротовой жидкости в зависимости от чувствительности к ксенобиотикам со снижением уровня супероксиддисмутазы, каталазы и антиокислительная активности. Степень депрессии у пациентов ПКС зависит от чувствительности организма к ксенобиотикам.

2. Использование стандартной и оригинальной гирудотерапии у больных ПКС активизируют и нормализует антиоксидантный коэффициент ротовой жидкости. Показатели оригинальной гирудотерапии превышают показатели стандартной гирудотерапии у резистентных пациентов в среднем на 13,3%, чувствительных – на 21,9% и очень чувствительных – на 28,4%.

3. Нормализация антиоксидантного статуса в ротовой жидкости у резистентных пациентов ПКС происходит при традиционной и оригинальной гирудотерапии после 7-ой и 5-ой, чувствительных – 8-ой и 6-ой, очень чувствительных – 9 -ой и 5-ой процедуры.

*Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Орманов Н.Ж.;*

*сбор и обработка материала – Серикбаева С.Ж., Намазбай Б.Т.;*

*статистический анализ данных – Орманов Т.Н.;*  
*написание и редактирование текста – Жакипбекова Г.С.*

*Список литературы:*

1. Carfi A., Bernabei R., Landi F., et al. // Persistent Symptoms in Patients after Acute COVID-19. JAMA. 2020 Aug 11;324 (6):603-605. doi: 10.1001/jama.2020.12603.
2. Казарина А.П., Селиханова В.М. Постковидные депрессии. Обзор литературы // Наука и здравоохранение. 2021. 3 (Т.23). С. 16-23. doi:10.34689/SH.2021.23.3.002.
3. Baryshnikova G.A., Chorbinskaya S.A., Zimina T.A., Stepanova I.I., Kudryavtseva N. A. // COVID-19: the place of metabolic correctors in the therapy of patients with post COVID syndrome. Lechaschi Vrach. 2022; 3 (25): 80-86. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.013.
4. Методические материалы. //Возможные механизмы формирования основных патологических

- процессов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, их профилактика, коррекция, реабилитация. ФГБУН ИТ ФМБ России, г. Санкт-Петербург, 2020 г. 85 стр.
5. Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В., Васкаева Г.Р.// Постковидный синдром: обзор знаний о патогенезе, нейropsychиатрических проявлениях и перспективах лечения. //Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13 (3): 93–98. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-93-98.
  6. Martín-Fernández M, Aller R, Heredia-Rodríguez M, Gómez-Sánchez E, Martínez-Paz P, Gonzalo-Benito H, Sánchez-de Prada L, Gorgojo Ó, Carnicero-Frutos I, Tamayo E, Tamayo-Velasco Á. Lipid peroxidation as a hallmark of severity in COVID-19 patients // Redox Biol. 2021 Nov 6;48:102181. doi: 10.1016/j.redox.2021.102181.
  7. Щулькин А.В., Филимонова А.А.// Роль свободно-радикального окисления, гипоксии и их коррекции в патогенезе COVID-19 // Терапия.2020;5:187–194. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.5.187-194>.
  8. Әділбекова Д.А. Изониазидті фармакологиялық сынаққа өкпе туберкулезімен зардап шегетін науқастардың әсерлесуі // Ғылым мен денсаулық сақтау, Семипалатинск, 2006;1. 81-82.
  9. Серикбаева С.Ж., Орманов Н.Ж., Абасова Г.Б.// Нейрореабилитация гирудотерапией вегетативные и инсомические нарушения после перенесенной коронавирусной инфекции. Фармация Казахстана. 2022;1/2;31-36.
  10. Сирота Т.В.Использование нитросинего тетразолия в реакции автоокисления адреналина для определения активности супероксиддисмутазы. //Биомедицинская химия, 2013 том 59, вып. 4, с. 399-410. DOI: 10.18097/PBMC20135904399.
  11. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.А. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма //Спб.: ИКФ-Фолиант;2000;104. FB 2 00-31/496-8.
  12. Futtrup J, Margolinsky R, Benros ME, et al. Blood-brain barrier pathology in patients with severe mental disorders: a systematic review and meta-analysis of biomarkers in casecontrol studies. //Brain Behav Immun Health. 2020 Nov; 90:364-80. doi: 10.1016/j.bbi.2020.08.028. Epub 2020 Sep 3.

## ТҮЙІН

Н.Ж. ОРМАНОВ<sup>1</sup>, С.Ж. СЕРИКБАЕВА<sup>2</sup>, Т.Н. ОРМАНОВ<sup>2</sup>, Г.С. ЖАКИПБЕКОВА<sup>1</sup>, Б.Т. НАМАЗБАЙ<sup>2</sup>

### КОВИДТЕН КЕЙІНГІ СИНДРОМДЫ (ККС) ПАЦИЕНТТЕРІНІҢ КСЕНОБИОТИККЕ СЕЗІМТАЛДЫҒЫНА БАЙЛАНЫСТЫ АУЫЗ СҰЙЫҒЫНДАҒЫ АНТИОКСИДАНТТЫҚ ЖҮЙЕНІҢ БЕЛСЕНДІЛІГІНЕ ГИРУДОТЕРАПИЯНЫҢ ӘСЕРІНЕН

<sup>1</sup>Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Шымкент, Қазақстан

<sup>2</sup>Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Түркістан, Қазақстан

Ковидтен кейінгі синдромды (ККС) пациенттерінің ағзаның ксенобиотикке сезімталдығына байланысты ауыз сұйығындағы антиоксиданттық қорғаныстың гирудотерапияның әсерінен өзгеруін бағалау. Ксенобиотиктің сезімталдығына байланысты ККС 63 пациенттің ауыз сұйықтығындағы антиоксидант индексі; төзімді, сезімталды және өте сезімталды сәйкес топтарында 25,0%, 42,0% және 55,0% төмендейді. Дәстүрлі және түпнұсқалы гирудотерапияның әсерінен супероксиддисмутаза, каталаза және тотығуға қарсы

## SUMMARY

N.ZH. ORMANOV<sup>1</sup>, S.ZH. SERIKBAYEVA<sup>2</sup>, T.N. ORMANOV<sup>2</sup>, G.S. ZHAKIPBEKOVA<sup>1</sup>

### THE STATE OF THE ANTIOXIDANT SYSTEM OF THE ORAL FLUID IN PATIENTS WITH POST-COVID-19 SYNDROME DURING HIRUDOTHERAPY DEPENDING ON SENSITIVITY TO XENOBIOTICS

<sup>1</sup>South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Kazakhstan

<sup>2</sup>Khoja Ahmed Yasawi International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan

The activity of the antioxidant system of the oral fluid in 63 patients with post-covid syndrome, depending on the sensitivity to the xenobiotic in the resistant, sensitive and very sensitive groups, decreases by 25.0%, 42.0% and 55.0%, respectively. Traditional and original hirudotherapy activates superoxide dismutase, catalase and increases the antioxidant activity of the oral fluid after a seven-fold procedure: in the resistant group at a dose of 12.0 g - by 34.6% and 44.6%, respectively, in the sensitive group at a dose of 20.0 g - by 34.6% and 71.7%, correspondingly, in a very sensitive group at a dose of 26.0 g - by 60.7% and 128.4%, respectively. The original (actovegin)

белсенділіктері; төзімді топта, 12,0 г. дозада, жеті реттік процедуранан кейін – 34,6% және 44,6%, сезімталдыда, 20,0 г. дозада – 34,6% және 71,7%, өте сезімталды топта, 26,0 г. дозада – 60,7% және 128,4%-ға өседі. Түпнұсқалы гирудотерапияның әсерінен ксенобиотикке сезімталдығына байланысты дәстүрлі топтың көрсеткішінен төзімді топта – 11,4% ға, сезімталды және өте сезімталды топтарда – 20,6% және 30,3% ға жоғарылайды.

**Негізгі сөздер:** COVID-19, ковидтен кейінгі синдром, ксенобиотикке сезімталдық, ауыз сұйығы, антиоксидантты жүйе, гирудотерапия

hirudotherapy increases the antioxidant index of the traditional group by 11.4%, 20.6% and 30.3%.

**Key words:** COVID-19, post-covid syndrome (PCS), xenobiotic sensitivity, antioxidant system, oral fluid, traditional and original hirudotherapy

А.Н. ИХАМБАЕВА, М.Е. БИХЕРТ, Ш.К. КОШАЕВА, Р.Е. АХМЕДИЯ, С.Д. БОЛАТБЕК

## ОЦЕНКА РАЦИОНАЛЬНОСТИ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКИ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан

**Цель исследования.** Целью исследования является оценка рациональности периоперационной антибиотикопрофилактики и эффективности внедрения в хирургическую практику руководства периоперационной антибиотикопрофилактики.

**Материалы и методы.** Методом случайной выборки был проведен ретроспективный анализ 200 медицинских карт стационарных больных, с сентября 2022 года по март 2023 года в хирургическом стационаре. Было разработано руководство по проведению периоперационной антибиотикопрофилактики (ПАП) с использованием международных рекомендаций и внедрение его в клиническую практику медицинской организации. После внедрения руководства ПАП и обучающих мероприятия, с января по март 2023 года в хирургическом стационаре была проведена повторная оценка назначения антибиотиков для проведения ПАП.

**Результаты и обсуждение.** Результаты анализа после внедрения Руководства по ПАП показали значительное улучшение. Была отмечена положительная динамика в следующих критериях: соответствие выбора антибактериального препарата национальному протоколу/международным рекомендациям (прирост 5%); соответствие дозы антибактериального препарата национальному протоколу/международным рекомендациям (прирост 5%); время введения антибиотика до разреза ткани (прирост 47%) нерациональное пролонгирование периоперационной антибиотикопрофилактики после оперативного вмешательства (прирост 12%).

**Выводы.** Регулярное проведение подобного анализа в стационарах хирургического профиля улучшает практику назначения антибиотиков, снижая процент нерационального использования антибактериальных средств. Наше исследование подчеркивает важную роль, проведения вмешательств, таких как, разработка и внедрение руководств по ПАП, обучение медицинских работников.

**Ключевые слова:** антибиотики, периоперационная антибиотикопрофилактика, антибиотикорезистентность, внедрение руководств, рациональное использование антибиотиков

**Актуальность.** Инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) являются частой причиной инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Центр CDC (The Centers for Disease Control and Prevention) по контролю и профилактике заболеваний разработали критерии, определяющие инфекцию области хирургического вмешательства как инфекцию, связанную с хирургическим вмешательством, которая возникает в хирургическом разрезе или рядом с ним в течение 30 или 90 дней после процедуры, в зависимости от типа выполняемой процедуры. ИОХВ часто локализируются в месте разреза, но также могут распространяться на более глубокие соседние структуры и являются наиболее распространенными и самыми дорогостоящими инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи. Среди хирургических пациентов ИОХВ составляют 38% нозокомиальных инфекций. Согласно данным агентства медицинских исследований и качества (AHRQ), ИОХВ развиваются у 2-5% из более чем 30 миллионов пациентов, ежегодно подвергающихся хирургическим вмешательствам (т.е. у 1 из 24 пациентов, возникает послеоперационная инфекция области хирургического вмешательства, перенесших стационарную операцию в США) [1, 2]. Согласно определению Комитета по антимикробным

препаратам Американского общества хирургической инфекции профилактическим применением антибактериальных препаратов является их назначение больному до микробной контаминации операционной раны или развития раневой инфекции, а также при наличии признаков контаминации и инфекции, когда первичным методом лечения является хирургическое вмешательство, при этом назначение антибактериальных препаратов преследует цель снизить до минимума риск развития послеоперационных гнойно-септических осложнений [3]. Целью периоперационной антибиотикопрофилактики (ПАП) является снижение заболеваемости и смертности, связанных с послеоперационными инфекциями областями хирургического вмешательства, путем содействия правильному выбору и времени введения профилактических противомикробных препаратов [1]. Антибиотикопрофилактика в хирургии – это предоперационное, как правило, внутривенное введение антибиотика для уменьшения риска развития раневой инфекции – инфекции области хирургического вмешательства, благодаря созданию концентрации, достаточной для снижения уровня микробной контаминации тканей по ходу оперативного разреза.

В 2019 году ВОЗ опубликовала список «Топ-10



угроз здоровью населения планеты» среди 10 критических факторов, проблема антибактериальной устойчивости занимает 5 место [4]. Появление антибактериальных препаратов можно отнести к величайшим успехам медицины 20-го века. Однако эпоха этих лекарственных средств подходит к концу. Неуклонный рост устойчивости к антибиотикам грозит вернуть нас во времена, когда человечество не справлялось с инфекционными заболеваниями. Невозможность профилактики инфекций может серьезным образом затруднить проведение хирургических вмешательств, а также применение таких методов лечения, как химиотерапия. Согласно данным ВОЗ лекарственная устойчивость возникает вследствие нерационального использования противомикробных препаратов в медицине и в ветеринарии, а также в результате попадания антибиотиков в окружающую среду. ВОЗ работает с этими секторами над осуществлением глобального плана действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам, который предполагает повышение уровня осведомленности о проблеме, ведение профилактики инфекций и поощрение рационального использования противомикробных средств. Согласно стратегии контроля антимикробной терапии в лечебно-профилактических учреждениях (ВОЗ), необходимо активно проводить мероприятия по сдерживанию роста антибиотикорезистентности и контролю за распространением нозокомиальных инфекций в условиях многопрофильных стационаров [5]. При этом важным инструментами реализации данной стратегии является проведение системного мониторинга распространения антибактериальной резистентности, изучение механизмов её возникновения и совершенствование мер по осуществлению контроля за оборотом антибактериальных препаратов, а также разработка и регулярное обновление местных руководств по использованию антибактериальных средств.

Проблема растущей резистентности к антибактериальным препаратам связана с различными факторами, ведущее значение среди которых имеют неоправданно высокая частота назначения и нерациональный выбор антибактериальных средств, причём не только в условиях стационара, но и во внебольничной среде. Особую негативную роль играет использование нерациональных доз препаратов, прежде всего назначение субтерапевтических дозировок антибактериальных препаратов, в том числе с профилактической целью [6, 7].

В Республике Казахстан активно разрабатываются меры по сдерживанию роста антибиотикорезистентности. Примером тому может служить разработанная в 2019 году Дорожная карта по сдерживанию резистентности к антибиотикам [8].

Одним из способов сдерживания роста антибиотикорезистентности является рациональное назначение антибактериальных препаратов и разработка

локальных протоколов по их применению в медицинских учреждениях в различных клинических ситуациях, в том числе для проведения периоперационной профилактики.

**Цель исследования.** Целью исследования является оценка рациональности периоперационной антибиотикопрофилактики и эффективности внедрения в хирургическую практику руководства периоперационной антибиотикопрофилактики.

**Материалы и методы.** Ретроспективный анализ методом случайной выборки 200 медицинских карт стационарных больных (МКСБ), с сентября 2022 года по март 2023 года в хирургическом стационаре.

В сентябре 2022 года была проведена предварительная оценка назначения антибактериальных средств для проведения ПАП (100 МКСБ), с использованием следующих критериев: наличие показания к проведению антибиотикопрофилактики; соответствие выбора и дозы антибактериального препарата национальному протоколу/международным рекомендациям; соответствие выбора пути введения и кратности введения антибактериального препарата национальному протоколу/международным рекомендациям; время введения антибиотика до разреза ткани.

В дальнейшем было разработано руководство по проведению ПАП с использованием международных рекомендации [9] и внедрение его в клиническую практику медицинской организации. Целью руководства является повышение качества оказания медицинской помощи хирургическим пациентам, путем предоставления рекомендаций практикующим врачам по стандартизированному подходу использования антибактериальных препаратов для профилактики инфекции области хирургического вмешательства, основанных на международных клинических рекомендациях и данных доказательной медицины.

Также были организованы обучающие семинары для врачей стационара по правильному подбору антибактериального препарата, его дозировки и кратности введения исходя из предполагаемого объема хирургического вмешательства.

После проведенных мероприятий, с января по март 2023 года в хирургическом стационаре была проведена повторная оценка назначения антибактериальных средств для проведения ПАП, с использованием тех же критериев (100 МКСБ).

**Результаты и обсуждение.** По результатам проведенного анализа до внедрения руководства по ПАП, наиболее часто встречались ошибки, касающиеся времени введения антибиотика. В 50% антибиотик вводился за 3-4 часа до оперативного вмешательства. Эффективная концентрация антибактериального препарата в операционной ране должна быть достигнута к началу операции и сохраняться до ее окончания. Поэтому антибактериальный препарат должен вводиться за 30-60 мин до начала операции. В 20% случаев

пациентам пролонгировалось введение антибактериального препарата после оперативного вмешательства, с продолжительностью 2-3 дня, без клинико-лабораторного обоснования. Продолжение введения антибиотика с профилактической целью более чем через 24 ч после операции не приводит к повышению эффективности ПАП. В случаях развития инфекционного процесса должна проводиться полноценная антибактериальная терапия в соответствии с характером патологического процесса согласно утвержденным протоколам диагностики и лечения. В 4% случаев пациенты необоснованно получали повторную дозу антибактериального препарата несмотря на то, что длительность оперативного вмешательства составляла менее 4-х часов. Повторная доза антибактериального препарата во время оперативного вмешательства вводится, если длительность хирургического вмешательства превышает период полувыведения антибактериального препарата, используемого для ПАП, и/или кровопотеря составляет более 1,5 литра [10].

В 5% случаев не был проведен перерасчет дозы согласно массе тела пациентов. Пациенты, страдающие ожирением, получали стандартную дозу антибактериального препарата (рассчитанную на средний вес человека = 70-75кг).

ПАП рекомендуется при проведении оперативных вмешательств с формированием условно-чистых и контаминированных ран, что приводит к снижению частоты послеоперационной инфекции с 10% до 1-2% и с 22% до 10% соответственно. При операциях с образованием чистых ран ПАП не показана. Исключение составляют случаи, когда развитие инфекции в

послеоперационном периоде представляет серьезную опасность для пациента. При «грязных» ранах, даже если антибиотик вводился с профилактической целью до операции, в послеоперационном периоде в полном объеме проводится антибактериальная терапия [10]. Следует отметить, что показатель: «наличие показания к проведению антибиотикопрофилактики» во всех случаях был правильным. Также следует отметить, что показатель «соответствие пути введения антибактериального препарата национальному протоколу/международным рекомендациям» также составлял 100%.

Показатель «Соответствие выбора антибактериального препарата национальному протоколу/ международным рекомендациям» составил 95%. Выбор антибиотика для проведения ПАП и схемы антибиотикопрофилактики базируются на информации о типичных возбудителях инфекции с учетом локализации операционного поля, классификационной характеристики хирургической раны, а также положениях, полученных на основе данных доказательной медицины.

В таблице 1 представлены показатели до и после внедрения в практику Руководства по периоперационной антибиотикопрофилактике.

После проведения анализа полученных данных по периоперационной антибиотикопрофилактике в декабре 2022 года было разработано и внедрено в практику Руководство ПАП с использованием международных рекомендации. Также были организованы семинары для врачей хирургов стационара по правильному подбору антибактериального препарата, его дозировки и кратности введения исходя из предполагаемого объема хирургического вмешательства. В ходе обучения были

Таблица 1. Показатели до и после внедрения в практику Руководства по периоперационной антибиотикопрофилактике

Критерии	Показатели до внедрения руководства ПАП (n = 100)	Показатели после внедрения руководства ПАП (n = 100)
Наличие показания к проведению антибиотикопрофилактики	100%	100%
Соответствие выбора антибактериального препарата национальному протоколу/ международным рекомендациям	95%	100%
Соответствие дозы антибактериального препарата национальному протоколу/ международным рекомендациям	95%	100%
Соответствие пути введения антибактериального препарата национальному протоколу/ международным рекомендациям	100%	100%
Соответствие кратности введения антибактериального препарата национальному протоколу/ международным рекомендациям	96%	96%
Время введения антибиотика до разреза ткани	50%	97%
Нерациональное пролонгирование периоперационной антибиотикопрофилактики после оперативного вмешательства	80%	92%

продемонстрированы ошибки назначения антибиотиков, были предложены алгоритмы выбора антибактериального препарата в целях ПАП для каждого хирургического вмешательства, проводимого в условиях данного стационара. Нам удалось убедить врачей, что назначение антибиотиков в послеоперационном периоде не обеспечивает профилактики инфекционных осложнений. Мы также пришли к общему решению, что любое пролонгирование назначения антибиотика, т.е. переход на антибактериальную терапию должен быть обоснован и подтверждён данными клинико-лабораторного мониторинга.

При проведении мониторинга после внедрения Руководства по периоперационной антибиотикопрофилактике показатели значительно улучшились. Была отмечена положительная динамика в следующих критериях: соответствие выбора антибактериального препарата национальному протоколу/международным рекомендациям (прирост 5%); соответствие дозы антибактериального препарата национальному протоколу/международным рекомендациям (прирост 5%); время введения антибиотика до разреза ткани (прирост 47%) нерациональное пролонгирование периоперационной антибиотикопрофилактики после оперативного вмешательства (прирост 12%).

**Выводы.** Антибиотикопрофилактика в настоящее время является стандартом оказания медицинской помощи при многих хирургических вмешательствах, а также одной из наиболее распространенных областей применения антибактериальных препаратов. Соблюдение правил антибиотикопрофилактики достоверно снижает частоту послеоперационных инфекционных осложнений, уменьшает риск развития нежелательных побочных эффектов антибактериальной терапии, снижает экономические затраты на пребывание пациента в условиях стационара. Кроме того, антибиотикопрофилактика должна рассматриваться как один из важных компонентов эффективной программы сдерживания уровня резистентности актуальных возбудителей внутрибольничных инфекций. Внедрение руководств по антибактериальной профилактике, а также их повсеместная адаптация должна стать рутинной процедурой в организации работы хирургического стационара. Оценка рациональности назначения периоперационной антибиотикопрофилактики позволяет выявлять проблемные моменты использования антибактериальных средств и улучшать практику. Регулярное проведение подобного анализа в рамках стационара помогает в будущем избежать рисков совершения медикаментозных ошибок, а также снижает процент нерационального использования антибактериальных средств. Наше исследование подчеркивает важную роль, которую внедрение локальных руководств по периоперационной антибиотикопрофилактике может играть в принятии обоснованных решений и инициации благоприятных вмешательств для

повышения качества оказываемой медицинской помощи, снижения экономических затрат, а также сдерживания роста антибактериальной резистентности в клинической практике.

*Список литературы:*

1. Antimicrobial prophylaxis for prevention of surgical site infection in adults. Author: Deverick J Anderson, MD, MPH. Section Editor: Anthony Harris, MD, MPH. Deputy Editor: Keri K Hall, MD, MS. Oct 18, 2022. [https://www.uptodate.com/contents/antimicrobial-prophylaxis-for-prevention-of-surgical-site-infection-in-adults?search=antibiotic%20prophylaxis%20&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/antimicrobial-prophylaxis-for-prevention-of-surgical-site-infection-in-adults?search=antibiotic%20prophylaxis%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
2. Antimicrobial Prophylaxis for Surgery: An Advisory Statement from the National Surgical Infection Prevention Project. Authors: W. Bratzler Dale, M. Houck Peter, for the Surgical Infection Prevention Guidelines Writers Workgroup. Clinical Infectious Diseases, Volume 38, Issue 12, 15 June 2022, Pages 1706–1715, <https://doi.org/10.1086/421095> Published: 15 June 2022 <https://academic.oup.com/cid/article/38/12/1706/304336>
3. Кораблева АА, Юдина ЕВ. Антибиотикопрофилактика инфекций области хирургического вмешательства: учебное пособие. Казань, 2014;88.
4. WHO: Ten threats to global health in 2019 <https://www.who.int/ru/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>
5. Практическое пособие ВОЗ «Стратегия контроля антимикробной терапии в лечебно-профилактических учреждениях для стран с низким и средним уровнем дохода» <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329404/9789240003095-rus.pdf?sequence=10&isAllowed=y>
6. Harbarth S, Samore MH, Lichtenberg D, Carmeli Y. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. Circulation 2022;101(25):2916-2151-1253.
7. Kachroo S, Dao T, Zabaneh F, Reiter M, Larocco MT, Gentry LO, et al. Tolerance of vancomycin for surgical prophylaxis in patients undergoing cardiac surgery and incidence of vancomycin-resistant enterococcus colonization. Annals of Pharmacotherapy. 2016;40(3):381-552.
8. Дорожная карта по сдерживанию резистентности к противомикробным препаратам в Республике Казахстан, 2019г.
9. Ихамбаева АН, Усин ЕН. «Руководство по периоперационной антибиотикопрофилактике» г. Астана, 2022 г.
10. Кораблева АА, Юдина ЕВ. Антибиотикопрофилактика инфекций области хирургического вмешательства: учебное пособие Казань, 2014. – 88 с.

## ТҮЙІН

А.Н. ИХАМБАЕВА, М.Е. БИХЕРТ, Ш.К. КОШАЕВА, Р.Е. АХМЕДИЯ, С.Д. БОЛАТБЕК

**ХИРУРГИЯЛЫҚ ТӘЖІРИБЕДЕ  
ОПЕРАЦИЯ АЛДЫНДА ЖҮРГІЗІЛЕТІН  
АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКАНЫҢ  
ҰТЫМДЫЛЫҒЫН БАҒАЛАУ**

Астана медицина университеті, Астана,  
Қазақстан

**Зерттеудің мақсаты.** Зерттеудің мақсаты операция алдында жүргізілетін антибиотикопрофилактиканың ұтымдылығын және хирургиялық тәжірибеде операция алдында жүргізілетін антибиотикопрофилактика бойынша нұсқаулықтың тиімділігін бағалау болып табылады.

**Материалдар мен әдістер.** Кездейсоқ іріктеу әдісімен 2022 жылдың қыркүйегінен 2023 жылдың наурызына дейін хирургиялық стационарда науқастардың 200 медициналық картасына ретроспективті талдау жүргізілді. Халықаралық ұсыныстарды пайдалана отырып, операция алдында жүргізілетін антибиотикопрофилактиканың нұсқаулығы әзірленіп, және оны медициналық ұйымның клиникалық тәжірибесіне енгізілді. Нұсқаулық енгізіліп, оқыту іс-шаралары жүргізілгеннен кейін, 2023 жылдың қаңтарынан наурызына дейін хирургиялық стационарда операция алдында антибиотиктерді тағайындауды қайта бағалау жүргізілді.

**Нәтижелер және талқылау.** Нұсқаулық енгізгеннен кейін талдау нәтижелері айтарлықтай жақсарғанын көрсетті. Атап айтқанда, келесі критерийлерде оң динамика байқалды: бактерияға қарсы препаратты таңдаудың ұлттық хаттамаға/халықаралық ұсынымдарға сәйкестігі (өсім 5%); бактерияға қарсы препарат дозасының ұлттық хаттамаға/халықаралық ұсынымдарға сәйкестігі (өсім 5%); операцияға дейін антибиотикті енгізу уақыты (өсім 47%); операция алдында жүргізілетін антибиотикопрофилактиканы ұтымсыз ұзартылуы (өсім 12%).

**Қорытынды.** Хирургиялық профильдегі ауруханаларда мұндай талдауды үнемі жүргізу антибиотиктерді тағайындау тәжірибесін жақсартады, бактерияға қарсы препараттарды ұтымсыз пайдалану пайызын азайтады. Бұл зерттеу нұсқаулықтары әзірлеу және енгізу, медицина қызметкерлерін оқыту сияқты шаралардың тиімді екенін көрсетті.

**Негізгі сөздер:** антибиотиктер, операция алдында жүргізілетін антибиотикопрофилактика, антибиотикке төзімділік, нұсқаулықтарды енгізу, антибиотиктерді ұтымды қолдану

## SUMMARY

A.N. IKHAMBAYEVA, M.E. BIKHERT, SH.K. KOSHAYEVA, R.E. AKHMEDIYA, S.D. BOLATBEK

**ASSESSMENT OF THE RATIONALITY OF  
PERIOPERATIVE ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS  
IN SURGICAL PRACTICE**

NJSC “Astana Medical University”, Astana,  
Kazakhstan

**Objective.** The aim of the study is to assess the rationality of perioperative antibiotic prophylaxis and the effectiveness of the introduction of perioperative antibiotic prophylaxis guidelines into surgical practice.

**Methods.** Retrospective analysis based random sampling of 200 prescription of patients from inpatient department was held from September 2022 to March 2023 in surgical department of hospital. Guidelines for conducting perioperative antibiotic prophylaxis (PAP) were developed using international recommendations and its introduction into the clinical practice of a medical organization. After the introduction of PAP Guidelines and training events, a re-evaluation of antibiotic prescribing for PAP was carried out in the surgical department of hospital from January till March 2023.

**Results.** The results of the analysis after the implementation of the PAP Guidelines showed a significant improvement. Positive dynamics was noted in the following indicators: compliance of the choice of an antibacterial drug with the national protocol / international recommendations (an increase of 5%); compliance of the dose of an antibacterial drug with the national protocol / international recommendations (an increase of 5%); time of antibiotic administration before tissue incision (an increase of 47%) irrational prolongation of perioperative antibiotic prophylaxis after surgery (an increase of 12%).

**Conclusions.** Regular carrying out of such an analysis in surgical hospitals improves the practice of prescribing antibiotics, reducing the percentage of irrational use of antibacterial drugs. Our study highlights the important role of interventions, such as the development and implementation of PAP guidelines, and the training of medical professionals.

**Keywords:** antibiotics, perioperative antibiotic prophylaxis, antibiotic resistance, implementation of guidelines, rational use of antibiotics



Т.В. МАЛИНКА, С.С. ГАЛИЦКАЯ

## ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ И НЕПРЕРЫВНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ: ЧТО МОЖЕТ ПОЧЕРПНУТЬ КЛИНИЧЕСКИЙ ФАРМАКОЛОГ?

Государственное учреждение «Республиканский клинический медицинский центр», Минск, Беларусь

В настоящее время отмечается значительный рост объемов информации в системе здравоохранения, что в свою очередь может приводить к увеличению числа ошибок, совершаемых медицинскими работниками. Одним из способов снижения рисков является внедрение новых современных технологий в сфере образования в рамках профессионального развития, переподготовки и повышения квалификации специалистов медицинского профиля, в том числе врачей клинических фармакологов. Ряд исследователей отмечает, что традиционная система образования сегодня может растворяться и утрачивать свою единоличную роль. И именно здесь появляется возможность для интеграции искусственного интеллекта и традиционных форм обучения. При этом такой комбинированный подход можно использовать как для обучения студентов, так и повышения квалификации в рамках программ последипломного образования. В непрерывном образовании по специальности «клиническая фармакология» для сохранения востребованности на профессиональном поприще потенциально можно использовать возможности таких новых технологических решений как «TeacherMade», «Futuclass», «Eduverse». На данный момент новые цифровые проекты так же способны оказывать помощь в проведении анализа источников информации, тренировке общепрофессиональных и узкоспециализированных навыков, формировании персонализированного подхода к учащимся. Помимо прочего, современные технологии способны помочь в построении стратегии профессионального развития. Конечно, в процессе внедрения новых технологий не стоит забывать и о потенциальных рисках. Например, учащиеся или педагоги могут утратить необходимость мыслить самостоятельно и начать злоупотреблять использованием искусственного интеллекта. Таким образом, сегодня при преподавании и изучении специальности «клиническая фармакология» есть потенциал для использования возможностей искусственного интеллекта для своевременного и актуального пополнения багажа знаний. При этом как преподавателям, так и учащимся следует помнить об ограничениях и рисках данного вида образования. Оптимальным вариантом обучающей среды на сегодняшний день видится формирование так называемых цифровых кентавров, в системах которых объединены ресурсы человека и искусственного интеллекта.

**Ключевые слова:** искусственный интеллект, обучение клинических фармакологов, цифровые кентавры

Не вызывает сомнений тезис о том, что современный мир характеризуется динамизмом и изменчивостью. Это отчетливо видно не только в глобальных вопросах, но и в отдельных аспектах профессионального развития медицинских кадров. Специальность клиническая фармакология является ярким тому примером: быстро расширяющийся спектр лекарственных средств, обилие информации о проведенных клинических испытаниях, взаимоисключающие данные публикаций. Всё это создает необходимость в регулярном обновлении своих знаний не только в разрезе основной специальности, но и смежных дисциплин.

По данным отчёта McKinsey, навыки современных работников теряют половину своей стоимости за пять лет после получения соответствующей квалификации [1]. В настоящее время главным показателем высокого уровня компетенций сотрудника становится его непосредственный профессиональный опыт, а не ранее полученные дипломы. В этом исследовании так же отмечено, что в сфере образования максимальный интерес представляет раздел профессионального развития, переподготовки и повышения квалификации. При этом особо подчеркивается значимость фокусировки обучающих программ на формировании

актуальных практик ориентированных навыков, что позволит быстро внедрить их на рабочих местах.

В докладе Всемирного экономического форума «Будущее рабочих мест 2020» перечислены навыки, значимость которых возрастет к 2025г. На втором месте в этом списке стоит умение учиться и стремление к активному самообучению [2].

Таким образом, основой развития современного профессионального сообщества становится система непрерывного образования (lifelong learning). В педагогическом тезаурусе этот термин определяется как процесс целенаправленного получения знаний, социокультурного опыта на протяжении жизни с использованием всех имеющихся звеньев образовательной системы: получение и повышение профессиональной квалификации, переподготовка в процессе смены профессии, второе высшее образование, адаптация к меняющимся социально-экономическим условиям, образование в сфере научной деятельности, саморазвития личности, досуга и интересов [3].

С учетом того, что современное знание нестабильно, но при этом распространяется мгновенно и без каких-либо барьеров, а требования и компетенции постоянно меняются, традиционная система образования



может растворяться и утрачивать свою единоличную роль. В таких условиях значимым подспорьем в формировании современной системы непрерывного образования для медицинского сообщества может стать использование формата перекрестного мышления, который подразумевает соединение разрозненных концепций и убеждений, касающихся не связанных друг с другом областей, для создания новых идей и продуктов.

Именно здесь появляется возможность для интеграции искусственного интеллекта и традиционных форм обучения. При этом такой комбинированный подход можно использовать как для обучения студентов, так и повышения квалификации в рамках программ последипломного образования. Особо ценным является то, что представленные возможности могут использоваться как учащимися, так и преподавателями.

Для оценки потенциальной применимости возможностей искусственного интеллекта и заинтересованности в этом вопросе пользователей рекрутинговой компанией «Get experts» и коммуникационным агентством «Comunica» был проведен анализ активности россиян в использовании нейросетей при решении рабочих задач. Они опросили 1 061 респондента – от рядовых сотрудников до руководителей компаний в различных отраслях.

Как оказалось, возможности искусственного интеллекта в своей работе использовали 38% респондентов. Почти половина тех, кто использует нейросети, работают в сфере образования и ИТ, а также в бухгалтерии и финансах. Задачи, для которых применялись нейросети, достаточно разнообразны. Среди перечисленных участниками опроса примеров встречаются как типовые – сложные расчеты, создание и подбор изображений для конкретного текста, написание текстов (рекламные слоганы, резюме, новости, статьи, внутренние регламенты, руководства пользователей и т. д.), написание и тестирование кода, обработка и анализ больших массивов данных, разработка рекламных и маркетинговых стратегий; так и специализированные на системе здравоохранения: создание модели расположения органов новорожденного, поиск аномалий и описание МРТ-снимков, разработка рекомендаций для пациентов в зависимости от их диагнозов.

В качестве причин использования нейросетей было названо желание облегчить свою работу, делегировав искусственному интеллекту рутинные процессы, улучшить точность результатов, повторить успешный опыт других специалистов, облегчить работу и не отставать от тренда [4].

Однако не стоит забывать о том, что и гибкие навыки по-прежнему важны. Особенно выделяют следующие позиции: аналитическое и творческое мышление, устойчивость и гибкость, мотивация, любознательность и непрерывное обучение, технологическая грамотность, надёжность и внимание к деталям,

эмпатия и активное слушание, лидерство и социальное влияние, контроль качества [5].

Так в новом «Global Skills Report» аналитики Coursera отметили усиление тренда, который был замечен ещё год назад: в развитых странах студенты чаще выбирают не ИТ-курсы, а программы по развитию аналитического мышления, навыков сотрудничества и коммуникации, креативности и других гибких навыков.

Они считают, что тренд на гибкие навыки – часть выигршной стратегии развития в мире, где существуют всё более сложные и умные машины. Такой подход заключается в том, чтобы сочетать цифровые и гибкие, ориентированные на взаимодействие с другими людьми, навыки. Первые помогут пользоваться возможностями цифровизации, вторые – не попасть под удар автоматизации [6].

Все эти факты говорят в пользу того, что современному специалисту, настроенному на формирование личной конкурентоспособности необходимо развивать как навыки применения искусственного интеллекта в своей деятельности, так и погружаться в вопросы формирования гибких навыков.

Какие же возможности искусственного интеллекта можно применить в непрерывном образовании по специальности «клиническая фармакология» для сохранения востребованности на профессиональном поприще.

Для поиска интересных идей стоит обратить внимание на результаты вручения премии EdTech Awards в 2023 году [7]. Данную награду с 2010 года вручают лучшим образовательным технологическим решениям, и сейчас это один из крупнейших международных конкурсов в представленной области, что позволяет следить за современными образовательными трендами и максимально активно внедрять их, в том числе, и в образовательную систему здравоохранения. Цифровые решения оценивают по следующим критериям: эффективность и результаты, педагогическая работоспособность, качество клиентской поддержки, ясность образовательного контента, его ценность и потенциал.

В аспекте применимости в сфере преподавания клинической фармакологии особо обращают на себя внимание 3 проекта, которые могут стать наглядными примерами того, что цифровизация призвана не сломать привычный образовательный процесс и заменить учителей (чего многие боятся), а, наоборот, разгрузить педагогов и сделать обучение более персонализированным, адаптируя его под потребности конкретных учащихся как в условиях ВУЗов, так и в рамках последипломного образования.

Первым проектом в этом списке может стать «TeacherMade» – инструмент, упрощающий подготовку преподавателей к занятиям.

Данный сервис позволяет превратить любой PDF-документ в интерактивное задание. Например, в

PDF-файле – объяснение темы. Достаточно загрузить его на сайт и можно добавлять в него разнообразные упражнения, в которых учащемуся надо выбрать правильный вариант ответа, заполнить отдельные поля, отметить «верно» или «неверно».

Есть и функция автоматической проверки ответов, так что учащиеся смогут получить мгновенную обратную связь, что в свою очередь позволит качественнее проводить работу над ошибками и минимизирует возможность их повторения. Кроме того, можно добавлять в задания изображения, загружать или записывать аудио, рисовать прямо в документе. Таким же образом «TeacherMade» работает и с загруженными презентациями, так что, по сути, это целый конструктор текстовых мини-курсов. Значительное количество возможностей «TeacherMade» позволит расширить спектр наглядных материалов, разнообразить варианты контрольных практик, а также поспособствует улучшению качества дистанционных форм обучения.

Перспективным для использования при изучении клинической фармакологии видится так же проект «Futuclass» – VR-лаборатория для изучения естественных наук

Далеко не все опыты можно безопасно проводить в учебной аудитории. Кроме того, даже те эксперименты, проведение которых допускается, требуют строгого соблюдения техники безопасности, поэтому некоторые преподаватели не включают их в учебную программу.

Для решения этих проблем подходят технологии виртуальной реальности. Виртуальные лаборатории – типичная сфера их применения в образовании. «Futuclass» – один из примеров. Благодаря этой программе можно подключить студентов к виртуальной лаборатории. Надев специальную гарнитуру, учащиеся видят различные реактивы и инструменты, которые необходимы для экспериментов, и могут их использовать. Данная технология позволит углубиться в вопросы химических реакций, происходящих в организме человека при применении тех или иных лекарственных средств, а также изучить отдельные аспекты производства фармакологических препаратов.

Третьим сервисом, на который имеет смысл обратить внимание в данном контексте является «Eduverse» – метавселенная для учащихся.

Типичной проблемой современного образования является избыточность информации, рассеивание внимания и сложности с концентрацией на значимых вопросах. Восполнить эти пробелы, а также создать среду, формирующую заинтересованность, могут метавселенные.

Суть данной разработки состоит в том, что учащиеся могут перенестись в новую виртуальную локацию в соответствии с темой занятия – для этого собрана целая библиотека разных визуалов. Помимо готовых материалов, в последующем можно осуществлять

наполнение программ в зависимости от потребностей того или иного образовательного направления.

В метавселенной у участников есть свои аватары, и с их помощью можно перемещаться в виртуальном пространстве и взаимодействовать друг с другом. Весь процесс полностью контролируется педагогом: во время сеанса он может следить за поведением обучаемых в метавселенной и когда решает завершить сеанс, среда «Eduverse» закрывается для всех пользователей. Попасть на такое занятие можно только по приглашению по аналогии с пригласительными ссылками на встречи по видео-конференц-связи, которое может направить только преподаватель. Значит, посторонние никак не получают доступ к общению с участниками образовательного мероприятия.

К «Eduverse» можно подключиться как при помощи VR-гарнитуры, так и с любого устройства с веб-браузером или даже с интерактивных досок, что способствует расширению доступа потребителей.

Данный проект позволит в виртуальной среде отрабатывать коммуникативные навыки, проводить пробные консультации пациентов и консилиумы. Также эта программа позволит подключать к дискуссии учащихся из отдаленных регионов, не имеющих возможности лично посетить учебный процесс, что значительно расширит перспективы дистанционного обучения [7].

Помимо, представленных выше возможностей искусственного интеллекта, можно дополнительно отметить и иные актуальные компетенции, формирующиеся в ходе образовательного процесса с применением новых технологий.

Так, например, большие языковые модели помогают анализировать источники, предоставляя структурированные обзоры научных текстов. А ещё – подбирать информацию по теме и даже предлагать направления и исследовательские вопросы для самостоятельных научных работ в различных областях знаний.

Кроме того, нейросети будут полезны для тренировки общепрофессиональных и узкоспециализированных навыков. Так, нейросеть OpenAI Codex, как показало исследование, умеет создавать упражнения для обучения программированию, с примерами решений и пояснениями. А если «натренировать» языковую модель на источниках из определённой предметной сферы (скажем, юридической, инженерной или медицинской), то она будет помогать учащимся в написании специализированных отчётов и прочих документов. Данная сфера представляется перспективной и актуальной, так как корректное ведение документооборота позволяет значительно снизить юридические риски медицинской и исследовательской деятельности [8].

Искусственный интеллект позволяет внедрить персонализацию оценивания и обратной связи. Новые технологии могут анализировать письменные работы

и ответы учащихся и формулировать для каждого индивидуальный отклик – в чём сильные и слабые места конкретной работы, что нужно повторить, какие дополнительные материалы стоит изучить и так далее. Кроме того, нейросеть умеет работать как система «антиплагиата». Также исследователи из Университета штата Северная Каролина опробовали модель BERT, чтобы оценить и улучшить качество фидбэка, который учащиеся дают друг другу, – и пришли к положительным результатам [9].

Для преподавателей искусственный интеллект может стать помощником в планировании уроков и лекций. Если, например, дать нейросети список источников, на основе которых нужно построить урок или целый курс, она составит структурированный план. Кроме того, ChatGPT и его аналоги могут предложить вопросы для дискуссий с учащимися, сгенерировать практические задания и тесты по теме. Так, нидерландские учёные выяснили, что генераторы тестов на основе GPT-3 действительно неплохо справляются с этой задачей, хотя и не идеально (нейросетям сложнее всего придумать качественные дистракторы – неверные варианты ответа). Исследователи пришли к выводу, что автоматически сгенерированные тесты ещё не способны полностью заменить созданные человеком, но они уже сейчас могут стать подспорьем для педагога. Данные нейросети так же позволяют генерировать тестовые вопросы и задания непосредственно в ходе занятия, что позволит сохранить эффект неожиданности и более достоверно оценить уровень знаний [10].

Помимо прочего, современные технологии способны помочь в построении стратегии профессионального развития. По запросу искусственный интеллект расскажет о любых педагогических подходах, методиках и технологиях, поможет найти источники и материалы, которые пригодятся для работы или просто для того, чтобы быть в курсе трендов.

Несмотря на имеющееся значительное количество преимуществ и возможностей, внедрение искусственного интеллекта в образовательный процесс сопряжено с определенными рисками. Поэтому учёные особо подчеркивают, что для полноценного, осознанного и ответственного использования искусственного интеллекта в образовании необходимы дальнейшие исследования. На начальных этапах можно выделить несколько основных проблемных областей [8].

Во-первых, учащиеся могут утратить необходимость мыслить самостоятельно. Искусственный интеллект упрощает доступ к информации, даёт ответы на вопросы и демонстрирует решения задач. И есть вероятность, что ученики станут при любой возможности обращаться к нейросети: зачем самостоятельно искать ответы или размышлять над задачей, если это можно поручить искусственному интеллекту? Как считают исследователи, в итоге это может привести к деградации навыков критического мышления и решения

проблем.

Для снижения риска таких явлений рекомендуется: доносить до учащихся риски и ограничения в использовании нейросетей, указывать на их ошибки и слабые места. Лучше всего экспериментировать вместе с учащимися, чтобы они на собственном опыте убедились, что искусственный интеллект умеет делать, а чего пока не может. Проверять, дополнять и объяснять учащимся контент, сгенерированный нейросетью;

учить студентов подвергать сомнению ответы искусственного интеллекта и привлекать другие источники информации, например, книги и статьи;

поощрять применение нейросетей для предложения гипотез и разных точек зрения на вопрос или проблему, вместо поиска готовых ответов;

регулярно включать в учебную программу задания, направленные на развитие критического мышления и навыка решения проблем [8].

В то же время и педагоги могут начать злоупотреблять использованием искусственного интеллекта, что так же создает риски для образовательной системы. В сложившихся условиях исследователи предлагают разумно ограничить проникновение нейросетей в образовательный процесс. Ни один созданный машиной учебный материал не заменит человеческое взаимодействие, благодаря которому учащиеся развивают гибкие и прочие универсальные навыки, предостерегают исследователи.

Для предотвращения таких негативных явлений стоит использовать нейросети только как дополнение к самостоятельно созданному учебному контенту. Помимо этого, рекомендуется обратить внимание на проблемно-ориентированное и проектное обучение, чтобы развивать навыки поиска и анализа информации и сохранять возможность проявлять творческий подход и самостоятельность. В свою очередь, администрации учебного заведения стоит регулярно отслеживать и оценивать, как применение виртуальных инструментов влияет на процесс обучения, не меняет ли его к худшему.

Ещё одной зоной риска становится сложность отличить контент, созданный искусственным интеллектом, от результатов самостоятельной работы учащегося.

Распознать, создан текст человеком или машиной, становится всё труднее. И это вызывает серьёзные опасения у педагогов и тех, кто занимается образовательной политикой. Ожидаемыми стали случаи полного запрета на нейросети в обучении (например, в школах Нью-Йорка или некоторых японских вузах), хотя такие решения поддерживают далеко не все.

Правда, уже появляются сервисы по выявлению текстов, сгенерированных нейросетью (в России о такой функции заявил «Антиплагиат»), однако даже разработчик ChatGPT, выпустивший аналогичный сервис, заявил, что он не является полностью надёжным

инструментом [4].

Нивелировать этот риск можно с помощью следующих подходов:

трансформировать учебные планы и задания таким образом, чтобы поощрять творческое использование нейросетей и их применение в роли дополнительного помощника, а не генератора рефератов и сочинений;

доносить до учащихся, почему академическое мошенничество вредно. А также разработать правила, разъясняющие в каких случаях и каким образом уместно использовать нейросети;

учиться отличать сгенерированный машиной текст от написанного человеком [8]. Команда исследователей из Великобритании предлагает несколько рекомендаций: например, запрашивать черновики, обращать внимание на цитаты и список источников (ChatGPT пока не умеет ссылаться на сторонние ресурсы), а также стиль текста (нейросеть не учитывает контекст и целевую аудиторию, поэтому у машинного текста всегда стандартный и невыразительный стиль). Могут помочь и привычные сервисы по поиску плагиата или специализированные решения. Например, GPTZero анализирует текст на вмешательство нейросетей, хотя его результаты не всегда достоверны [11].

Уровень развития нейросетей сегодня не исключает факта совершения ошибок. Так, ChatGPT генерирует связный текст, но порой допускает фактические ошибки и выдаёт недостоверную информацию. Иногда это очевидные огрехи, которые легко заметить, но в других случаях контент выглядит очень правдоподобно, что может ввести пользователя в заблуждение.

Умение пользователей ставить под сомнение машинные ответы, анализировать и проверять информацию, обращаться к различным источникам, а также разбираться и понимать, как работает искусственный интеллект, где заканчиваются пределы его текущих возможностей, позволит снизить риски получения недостоверных результатов исследования. Надо помнить, что мы смотрим на происходящее с некой конкретной точки, поэтому параллельно надо задумываться над тем, а что в этот момент от нас скрыто. Необходимо усилием воли включать анализ и рефлекссию, так как эти функции не являются автоматическими, что позволит сохранить осмысленность и не стать человеком-приложением к системе Google.

В любом случае нужно признать, что нейросети теперь – часть нашей реальности, а значит, нужно учиться их использовать и учить этому школьников и студентов. Об этом говорят в российской Госдуме, а в США с этой целью создали объединение образовательных и технологических компаний при поддержке Всемирного экономического форума. Это объединение под названием Teach AI планирует выявлять лучшие практики использования нейросетей в образовании, разрабатывать рекомендации и проводить

специальное обучение [11].

Если обобщить имеющиеся данные по применению искусственного интеллекта в образовательных программах, то можно сделать вывод, что на сегодня основное место этих технологий – в повторяющихся задачах обучения, которые при этом поддаются алгоритмизации.

Таким образом, сегодня при преподавании и изучении специальности «клиническая фармакология» можно и нужно использовать возможности искусственного интеллекта для своевременного и актуального пополнения багажа знаний. При этом как преподавателям, так и учащимся следует помнить об ограничениях и рисках данного вида образования. Оптимальным вариантом обучающей среды на сегодняшний день видится формирование так называемых цифровых кентавров, в системах которых объединены ресурсы человека и искусственного интеллекта. Такой симбиоз позволит реализовать актуальные для современного образования требования: акцентировать внимание на практикоориентированных профессиональных навыках, развивать критическое творческое мышление, а также навыки межличностного общения.

*Т.В. Малинка – врач, клинический фармаколог  
ORCID:0000-0002-7538-8236 (malinkatamara@mail.ru)*

*С.С. Галицкая – к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части Государственное учреждение «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь.*

*Список литературы:*

1. McKinsey report February 28, 2023. The skills revolution and the future of learning and earning. Available from: <https://www.mckinsey.com/industries/education/our-insights/the-skills-revolution-and-the-future-of-learning-and-earning#/> [Accessed 20 August 2023].
2. The Future of Jobs Report 2020 <https://www.weforum.org/reports/the-future-of-jobs-report-2020/> [Accessed 20 August 2023].
3. Тютюкова ИА. Педагогический тезаурус; 2016 г.: <https://didacts.ru/slovari/pedagogicheskii-tezaurus-2016-g.html> [Дата доступа: 23.08.2023].
4. Исследование – заменят ли нейросети профессионалов? Режим доступа [https://new-retail.ru/tehnologii/issledovanie\\_zamenyat\\_li\\_neyroseti\\_professionalov/](https://new-retail.ru/tehnologii/issledovanie_zamenyat_li_neyroseti_professionalov/) [Дата доступа: 23.08.2023].
5. World economy forum Report 2023 Future of Jobs Available from: [https://www3.weforum.org/docs/WEF\\_Future\\_of\\_Jobs\\_2023.pdf](https://www3.weforum.org/docs/WEF_Future_of_Jobs_2023.pdf). [Accessed 25 August 2023].
6. Jeff Maggioncalda, Coursera CEO Announcing the Coursera Global Skills Report Available from: <https://blog.coursera.org/>



- announcing-the-coursera-global-skills-report-2023/ [Accessed 25 August 2023].
7. The EdTech awards 2023 A Return to the Future Available from: <https://www.edtechdigest.com/2023-finalists-winners/> [Accessed 20 August 2023].
  8. Stan Skrabut ED. 80 ways to use ChatGPT in the classroom using AI to enhance teaching and learning; 2023. 173 p.
  9. Пырнова ОА, Зарипова РС. Технологии искусственного интеллекта в образовании.
  10. Russian Journal of Education and Psychology. 2019, 10 (3) Режим доступа: <http://rjer.ru> [Дата доступа: 23.08.2023].
  11. Гаркуша НС, Городова ЮС. Педагогические возможности ChatGPT для развития когнитивной активности студентов. Профессиональное образование и рынок труда. 2023;11(1):6–23. Режим доступа: <https://doi.org/10.52944/PORT.2023.52.1.001> [Дата доступа: 23.08.2023].
  12. Семинар EduTech AI в обучении: на что способны технологии уже сейчас? Режим доступа: <https://sberuniversity.ru/edutech-club/events/seminar-edutech-sessiya-49/> [Дата доступа: 23.08.2023].

## ТҮЙІН

Т.В. МАЛИНКА, С.С. ГАЛИЦКАЯ

### ЖАСАНДЫ ИНТЕЛЛЕКТ ЖӘНЕ ҮЗДІКСІЗ БІЛІМ БЕРУ: КЛИНИКАЛЫҚ ФАРМОКОЛОГ НЕНІ БІЛЕ АЛАДЫ?

Республикалық клиникалық медицина орталығы,  
Минск, Беларусь

Қазіргі уақытта денсаулық сақтау жүйесінде ақпарат көлемінің айтарлықтай өсуі байқалады, бұл өз кезегінде медицина мамандары жіберетін қателер санының артуына әкелуі мүмкін. Тәуекелдерді төмендету жолдарының бірі медицина мамандарының, оның ішінде клиникалық фармакологтардың біліктілігін арттыру, қайта даярлау және біліктілігін арттыру шеңберінде білім беру саласына жаңа заманауи технологияларды енгізу болып табылады. Бірқатар зерттеушілер дәстүрлі білім беру жүйесі бүгінде дырап, өзінің жалғыз ролін жоғалтуы мүмкін екенін атап өтті. Дәл осы жерде жасанды интеллект пен дәстүрлі оқыту формаларын біріктіру мүмкіндігі туады. Сонымен қатар, мұндай біріктірілген тәсілді студенттерді даярлау үшін де, жоғары оқу орнынан кейінгі білім беру бағдарламалары шеңберінде біліктілігін арттыру үшін де қолдануға болады. «Клиникалық фармакология» мамандығы бойынша білім беруді жалғастыруда кәсіби саладағы өзектілігін сақтау үшін «TeacherMade», «Futuclass», «Eduverse» сияқты жаңа технологиялық шешімдердің мүмкіндіктерін пайдалануға болады. Қазіргі уақытта жаңа цифрлық жобалар ақпарат көздерін талдауға, жалпы кәсіби және жоғары мамандандырылған дағдыларды үйретуге және студенттерге жеке көзқарасты қалыптастыруға көмектесе алады. Бұдан бөлек заманауи технологиялар кәсіби даму стратегиясын құруға көмектеседі. Әрине, жаңа технологияларды енгізу барысында ықтимал тәуекелдерді де ұмытпау керек. Мысалы, студенттер немесе оқытушылар өз бетінше ойлау

## SUMMARY

T.V. MALINKA, S.S. GALITSKAYA

### ARTIFICIAL INTELLIGENCE AND CONTINUING EDUCATION: WHAT CAN A CLINICAL PHARMACOLOGIST LEARN?

State institution «Republican Healthy Medical Center»,  
Minsk, Republic of Belarus

Currently, there is a significant increase in the amount of information in the health system, which in turn can lead to an increase in the number of mistakes made by health workers. One of the ways to reduce risks is the introduction of new modern technologies in the field of education as part of professional development, retraining and advanced training of medical professionals, including clinical pharmacologists. A number of researchers note that the traditional education system today can dissolve and lose its core role. And this is where the opportunity for the integration of artificial intelligence and traditional forms of learning arises. Such combined approach can be used both for teaching students and improving qualifications within the framework of postgraduate education programs. In continuing education in the specialty “clinical pharmacology”, in order to maintain demand in the professional field, potential of using the possibilities of such new technological solutions as “TeacherMade”, “Futuclass”, “Eduverse” can be seen. At the moment, new digital projects are also capable of assisting in the analysis of information sources, the training of general professional and highly specialized skills, and the formation of a personalized approach to students. Among other things, modern technologies can help in building of a professional development strategy. Of course, in the process of introducing new technologies, one should not forget about potential risks. For example, students or educators may lose the need to think for themselves and begin to abuse the use of artificial intelligence. Thus, today, when teaching and studying the specialty “clinical pharmacology”, there is a



қажеттілігін жоғалтып, жасанды интеллектті теріс пайдалана бастауы мүмкін. Осылайша, бүгінгі таңда «клиникалық фармакология» мамандығын оқыту және оқу кезінде білімді уақтылы және тиісті түрде толықтыру үшін жасанды интеллект мүмкіндіктерін пайдалану мүмкіндігі бар. Дегенмен, мұғалімдер де, студенттер де білім берудің бұл түрінің шектеулері мен қауіптерін білуі керек. Бүгінгі таңда оқыту ортасының оңтайлы нұсқасы – жүйелері адам мен жасанды интеллект ресурстарын біріктіретін цифрлық кентаврларды қалыптастыру болып көрінеді.

**Негізгі сөздер:** жасанды интеллект, клиникалық фармакологтарды оқыту, цифрлық майталмандар

potential for using the capabilities of artificial intelligence for timely and relevant replenishment of knowledge. At the same time, both teachers and students should be aware of the limitations and risks of this type of education. The best option for the learning environment today is supposed to be the formation of the so-called digital centaurs, in whose systems the resources of man and artificial intelligence are combined.

**Key words:** artificial intelligence, training of clinical pharmacologists, digital centaurs

Д.А. КОЛЕКБАЙ, С.Е. МЕНДІҚҰЛ

## МЕДИЦИНСКИЕ ОШИБКИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

Антибиотики являются одним из величайших открытий человечества, с появлением которых ранее фатальные заболевания стали излечимы. Однако в современном мире широкая доступность, нерациональное и повсеместное применение антимикробных препаратов становятся основной причиной антибиотикорезистентности.

Понимание угроз, связанных с усилением резистентности к противомикробным препаратам и разработка действенных комплексных мероприятий по борьбе с нею является задачей медицинских работников всех уровней здравоохранения. Целью нашего исследования является выявление наиболее распространенных ошибок при антибиотикотерапии, что приводит к росту резистентности микроорганизмов. Методы и материалы исследования: проведен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов, пролеченных случаев антибактериальной терапии за 6 месяцев (сентябрь 2022 год – февраль 2023 год) на базе городской поликлиники г. Алматы. В результате исследования было выявлено, что 1/3 пациентов получили антибактериальную терапию без обоснования, также 81 % случаев не соответствует клиническим рекомендациям и 85% пациентов получили антибактериальную терапию с нарушением инструкции (режим дозирования, кратности и длительности терапии).

Таким образом, в результате проведенной работы выявлены нарушения по рациональному применению антибиотиков на амбулаторном уровне.

**Ключевые слова:** антибиотики, резистентность, рациональная терапия, медицинские ошибки

### Актуальность

Антибиотики являются одним из величайших открытий человечества, с появлением которых ранее фатальные заболевания стали излечимы. Однако в современном мире широкая доступность, нерациональное и повсеместное применение этой группы препаратов становятся основной причиной антибиотикорезистентности. На сегодняшний день устойчивость микроорганизмов к антибактериальным препаратам является одной из серьезнейших задач, с которой сталкивается система общественного здравоохранения. Показатели распространенности антибиотикорезистентности неуклонно растут по всему миру. По-прежнему остается высокой частота назначений антибактериальных препаратов при инфекциях вирусной этиологии без признаков бактериального воспаления, особенно в педиатрической практике. С ростом антибиотикорезистентности лечение многих инфекционных заболеваний сегодня находится под угрозой – наблюдается длительное их течение и присоединение многочисленных осложнений [1]. Резистентность микроорганизмов к антибиотикам – это изменение генома бактерий в результате мутации и последующая селекция наиболее удачных вариантов. Резистентность может быть врожденной, если она служит видовым признаком бактерии, и приобретенной, если часть штаммов бактерий сохраняют жизнеспособность при концентрациях антибиотиков, которые подавляют основную часть микробной популяции того же вида [2].

Несмотря на то, что в последние годы проводится большая работа по повышению информированности

населения и медицинских работников, проблема нерационального потребления антибиотиков остается сложной проблемой отечественного здравоохранения [3]. В первую очередь, необходимо знать реальное отношение практикующих врачей к проблеме антибиотикорезистентности как на глобальном, так и на локальном (национальном) уровне. Результаты большинства современных исследований демонстрируют серьезное и настороженное отношение медицинских работников к сложившейся ситуации лишь на глобальном уровне, в то время как в реальной практике не придается должного значения проблеме роста антибактериальной устойчивости микроорганизмов. Также необходимо понимать, готовы ли врачи менять свои привычные практики предписания антибактериальных препаратов, проходить обучение и повышать компетенции в отношении рационального применения антибиотиков и профилактики развития антибиотикорезистентности [1].

Таким образом, понимание угроз, связанных с усилением резистентности к противомикробным препаратам и разработка действенных комплексных мероприятий по борьбе с нею является задачей медицинских работников всех уровней здравоохранения. Резистентность к антибиотикам увеличивает расходы на здравоохранение [4].

**Цель.** Изучить медицинские ошибки антибактериальной терапии в амбулаторной практике.

Для достижения данной цели перед нами, были поставлены следующие задачи:

Анализ международных данных по данной теме;

Поиск пациентов, получавшие антибактериальную терапию в данной медицинской организации

Выявление наиболее распространенных ошибок при антибиотикотерапии;

Провести анализ полученных данных;

Разработка рекомендации по рациональной антибактериальной терапии на амбулаторном уровне.

**Методы и материалы.** В ходе исследования были изучены литературные данные (публикации в журналах, статьях и других источников по данной теме) в промежутке 2013-2023 гг.

При исследовании использовался ретроспективный анализ медицинских карт пролеченных случаев стационар замещающей помощи в поликлиниках города Алматы за 6 месяцев (сентябрь 2022 год – февраль 2023 год) по применению антибиотиков (N=150-200).

Был проведен ретроспективный анализ, направленное на выявление типовых ошибок антибактериальной терапии на амбулаторном уровне и поиск способов их устранения.

Материалом исследования данной работы были амбулаторные карты пациентов в стационар замещающей помощи в поликлинике города Алматы, получивших антибиотики в период с сентября 2022 года по февраль 2023 года. Амбулаторные карты пациентов были взяты с медицинской информационной системы «ДамуМед».

На основании медицинских карт, нами был разработан чек-лист, в котором регистрировались демографические данные пациентов (пол, возраст); масса тела; основное и сопутствующее заболевания; назначавшиеся ЛС: лекарственная форма, доза, кратность приёма, путь введения, длительность курса лечения; исходы лечения.

Для оценки рациональности проводимой антибиотикотерапии, были включены следующие индикаторы:

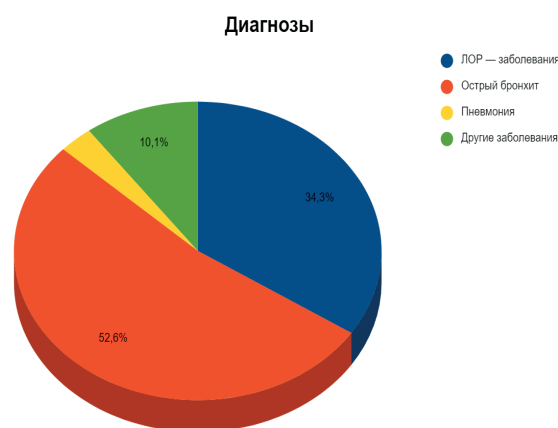
1. Наличие клинических симптомов инфицирования;
2. Наличие воспалительных изменений в анализе крови;
3. Наличие микробной флоры и его чувствительности к антибиотикам;
4. Соответствие выбора антибиотиков по диагнозам;
5. Соответствие дозы антибиотиков;
6. Соответствие длительности курса лечения;
7. Исход лечения.

Критериями включения в исследование были назначение антибактериальной терапии.

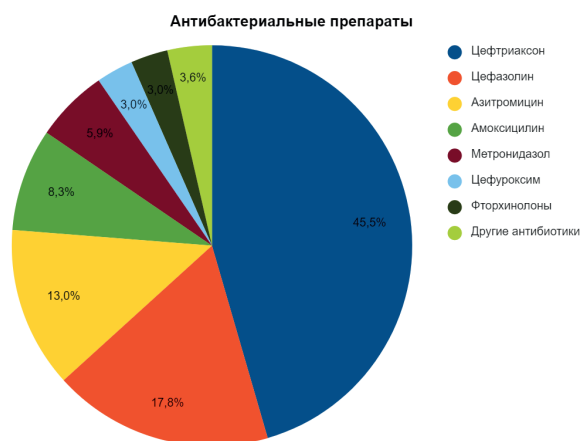
Всего было просмотрено 169 карт, в котором равное соотношение полов. Возрастная группа в основном состоит из пациентов детского возраста 143 (84,6%), а пожилого возраста 13 (7,7%), остальные пациенты среднего возраста.

**Результаты.** В данном анализе преобладали пациенты с диагнозом «Острый бронхит» – 89 пациентов,

что составило более половины всех случаев (52,7%), тогда как заболевания ЛОР-органов, такие как параносит, ларингит, фарингит, средний отит, тонзиллит, периостит, встречались у 1/3 пациентов (34,3%), а с диагнозом «Внебольничная пневмония» встречались 6 случаев и другие заболевания, как калькулезный пиелонефрит, абсцесс кожи, язва желудка, сальпингит, оофорит, мочекаменная болезнь, пупочная грыжа, эндометрит, тубулоинтерстициальный нефрит составили 17 случаев (10,1%). Необходимо учитывать, что согласно литературным данным, возбудителем острого бронхита в большинстве случаев (85%) являются вирусы [5]. Исходя из вышеуказанного, отмечается, что антибактериальную терапию, в основном, назначали с профилактической целью, что противоречит принципам рациональной антибактериальной терапии.



При анализе данных выявлено, что в основном назначались антибактериальные препараты группы цефалоспоринов, из них около половины составил цефалоспориновый антибиотик 3 поколения – цефтриаксон, который был назначен 77 пациентам (45,6%), тогда как цефазолин назначен 3 пациентам (17,8%), из группы макролидов: Азитромицин – 22 (13%) случаев, а также другие препараты, как Амоксицилин – 14 (8,3%) случаев, Метронидазол – 10 (5,9%) случаев, Цефуоксим – 5 (3%) случаев, Фторхинолон – 5 (3%) случаев, другие антибиотики, как амикацин, кларитромицин, амоксициллин/клавулановая кислота, спирамицин встречались у 6 пациентов (3,6%). Согласно клиническим протоколам диагностики и лечения и клиническим рекомендациям, вышеуказанные антибиотики, кроме амоксициллина и макролидов (при непереносимости бета-лактамов групп), цефалоспоринов I-III поколения, являются препаратами резерва на амбулаторном уровне, такие как фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин) и аминогликозиды. Встречались случаи назначения метронидазола в гинекологической практике, но 4 случаях метронидазол был назначен при других инфекциях, что не соответствует клиническим протоколам диагностики и лечения.



Также, в ходе проведенного исследования выявлено, что у 1/3 пациентов (33%) антибиотики назначены без показаний.

Например, в карте №23, пациенту с диагнозом «Острый бронхит» была назначена антибиотик цефазолин, без клинической картины характерной для бактериальной инфекции, с нормальными результатами анализа крови, без бактериологического исследования. В этом случае, назначенное пациенту антибиотикотерапия является необоснованным.

Еще один пример необоснованности антибиотикотерапии, в карте №29, пациенту с диагнозом «Энтеровирусная инфекция» назначается антибиотик азитромицин, без клинической картины и лабораторного подтверждения бактериального осложнения.

Только у 5 пациентов (2,9 %) была проведена микробиологическая диагностика с определением чувствительности к антибактериальным препаратам.

138 пациентов (81%) получили АБТ, которая не соответствует клиническим рекомендациям по выбору антибактериального препарата.

Например, в карте №19 и №68, пациентам с диагнозом «Острый тонзиллит» и «Острый этмоидальный синусит» назначен антибиотик цефтриаксон, который не является препаратом выбора в данном случае. Согласно клиническим протоколам диагностики и лечения при данных заболеваниях, препаратом выбора является амоксициллин+ клавулановая кислота, макролиды, только при неэффективности антибиотикотерапии данными антибиотиками и наличии бактериологического подтверждения с определением чувствительности, назначаются цефалоспорины I-III поколения.

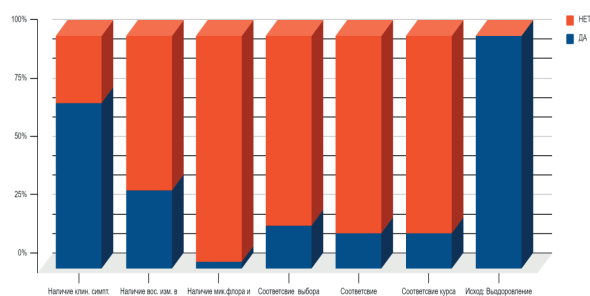
У 143 пациентов (85%) при назначении антибактериальной терапии не соблюдались режим дозирования, кратность и длительность терапии, что привело к нарушению инструкции препарата.

Например, в карте №145, пациенту с диагнозом «Острый тонзиллит», вес ребенка 15кг – назначен

антибиотик амоксициллин 250 мг 1 раз в день. Согласно инструкции препарата, суточная доза для детей с весом менее 40кг, составляет 50 мг/кг в 3 приема. В данном случае отмечается нарушение режима дозирования и кратности приема антибиотика, что приводит к неэффективности терапии и неблагоприятным осложнениям.

У 6 пациентов (3,6%) антибактериальная терапия проводилась препаратами группы резерва.

Например, в карте №122, пациенту с диагнозом «Острый парасинусит», был назначен антибиотик амикацин, без бактериологического подтверждения возбудителя, который не входит к клиническим протоколам диагностики и лечения данного заболевания и является антибиотиком группы резерва.



Анализируя проделанную работу, можно отметить следующие выводы:

1. При назначении антимикробной терапии не рассматривают диагностические критерии для проведения антибиотикотерапии;
2. Не учитывается микробиологическая диагностика;
3. Нет приверженности к клиническим протоколам лечения и диагностики, либо клиническим рекомендациям при выборе антимикробного препарата;
4. Часто назначают антибактериальные препараты в целях профилактики, что не соответствует принципам антибактериальной терапии;
5. Нет персонализации терапии, а именно расчета дозы препарата по весу, тяжести заболевания и характеру течения;

На уровне амбулаторной поликлинической помощи назначаются препараты резерва (группы фторхинолонов и аминогликозидов), когда для терапии рекомендованы группа бета-лактамов (пенициллины, ингибитор защищенные пенициллины, цефалоспорины I-II поколения) или макролиды (при аллергических реакциях на антибиотики группы бета-лактамов);

8. Выявлены случаи необоснованного назначения токсических групп препаратов амбулаторно, а именно: аминогликозидов и фторхинолонов.

#### Рекомендации:

1. Провести обучение врачей принципам

рациональной антибактериальной терапии.

2. Индивидуализировать назначение антибактериальных препаратов.

3. Проведение микробиологической диагностики при неэффективности эмпирической терапии в амбулаторных условиях.

4. Изучение и анализ микробиологического пейзажа для разработки списка эффективных антибиотиков по результатам полученных данных.

5. Внедрение службы клинических фармакологов на амбулаторном уровне.

Научные руководители: Жанжигитова К.Ж. – клинический фармаколог, магистр медицинских наук;

Танирберген А.Т. – клинический фармаколог;

Ералиева Б.А. – главный внештатный фармаколог ДЗ г. Алматы, к.м.н. доцент кафедры фармакологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова.

*Список литературы:*

1. Федорова ОС, Федосенко СВ, Федотова ММ, Чигрина ВП. Антибактериальная терапия и отношение к проблеме антибиотикорезистентности во врачебной практике. Профилактическая

медицина. 2021;24(10):106–118. <https://doi.org/10.17116/profmed202124101106>.

2. Антибиотикорезистентность «БакРезиста GLA» «БакРезиста GLA Van/Мес».

3. Оценка использования антибиотиков в Казахстане за период 2017-2019 гг. на основе классификации ВОЗ по доступу, наблюдению и запасам (AWaRe, 2019 г.) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7826608>.

4. Matchanova FS. The US Department of Healthcare and Social Protection, the Centers for Disease Control and Prevention of in Central Asia Regional office (CDC / CAR) State Utility Company on Law of Economic Jurisdiction “City Clinical Hospital No. 7” Health Management of the City of Almaty. Relevance Of The Problem Of Resistance To Antimicrobialpreparations In The World.

5. Hart AM. Evidence-based diagnosis and management of acute bronchitis. *The Nurse Practitioner*. 2014; 39(9): 32-39. doi:10.1097/01.npr.0000452978.99676.2b.

6. <https://www.nrchd.kz/ru/2017-03-12-10-51-13/klinicheskie-protokoly>.

## ТҮЙІН

Д.А. КОЛЕКБАЙ, С.Е. МЕНДІҚҰЛ

### АМБУЛАТОРЛЫҚ ТӘЖІРІБЕДЕ БАКТЕРИЯҒА ҚАРСЫ ТЕРАПИЯДАҒЫ МЕДИЦИНАЛЫҚ ҚАТЕЛЕР

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан

Антибиотиктер адамзаттың ең үлкен жаңалықтарының бірі болып табылады, оның пайда болуымен бұрын өлімге әкелетін аурулар емделді. Дегенмен, қазіргі әлемде микробқа қарсы препараттардың кең қолжетімділігі, орынсыз және кеңінен қолданылуы антибиотиктерге төзімділіктің пайда болуының негізгі себебіне айналды. Микробқа қарсы тұрақтылықтың артуына байланысты қауіптерді түсіну және онымен күресудің тиімді кешенді шараларын әзірлеу – денсаулық сақтаудың барлық деңгейіндегі медицина мамандарының міндеті болып табылады. Біздің зерттеуіміздің мақсаты - микробтардың төзімділігінің артуына әкелетін антибиотикалық терапияда жиі кездесетін қателіктерді анықтау.

**Зерттеу әдістері мен материалдары:** Алматы қаласындағы қалалық емхана базасында 6 ай ішінде (2022 жылдың қыркүйегі – 2023 жылдың ақпаны) антибиотикалық терапиямен емделген жағдайлардың

## SUMMARY

D.A. KOLEKBAY, S.E. MENDIKUL

### MEDICAL ERRORS IN ANTIBACTERIAL THERAPY IN OUTPATIENT PRACTICE

Asfendiyarov Kazakh National Medical University»,  
Almaty, Kazakhstan

Antibiotics are one of the greatest discoveries of mankind, with the advent of which previously fatal diseases became curable. However, in today's world, the widespread availability, irrational and widespread use of antimicrobial drugs are becoming a major cause of antimicrobial resistance. Understanding the threats associated with increasing antimicrobial resistance and developing effective, comprehensive antimicrobial resistance interventions is a challenge for health professionals at all levels of health care. The aim of our study is to identify the most common mistakes in antibiotic therapy that lead to the growth of microbial resistance. Methods and materials: A retrospective analysis of medical records of treated cases of antibiotic therapy for 6 months (September 2022-February 2023) in the city polyclinic of Almaty was conducted. The study found that 1/3 of patients received antibiotic therapy without justification. Also, 81% of cases do not comply with recommendations and 85% received antibacterial therapy in violation of instructions (dosage regimen, frequency and duration of therapy). Thus, as a result of the study,



медициналық құжаттарына ретроспективті талдау жасалды.

**Нәтижелер:** зерттеу нәтижесінде пациенттердің 1/3 бөлігі негізсіз антибактериалды ем алғаны анықталды. Сондай-ақ, 81% жағдайда клиникалық ұсыныстарға сәйкес келмейтін және 85% нұсқауларды бұза отырып (дозалау режимі, терапияның жиілігі мен ұзақтығы) антибактериалды терапия алған. Осылайша, жүргізілген жұмыстардың нәтижесінде амбулаторлық деңгейде антибиотиктерді ұтымды қолдануда қателіктер анықталды.

**Негізгі сөздер:** антибиотиктер, төзімділік, рационалды терапия, медициналық қателіктер

violations were identified in the judicious use of antibiotics at the outpatient level.

**Key words:** antibiotics, resistance, rational therapy, medical errors

Б.А. ЕРАЛИЕВА, А.А. АБИЛЬМАЖИНОВА, Ғ.Ж. МҮТӘЛП

## ТИПОВЫЕ ОШИБКИ АНИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ

Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова, Алматы, Казахстан

**Актуальность.** Антибиотики являются часто применяемыми лекарственными средствами. Как показывает последняя статистика нерациональное применение антибиотиков возросло до 75%, это может привести к серьёзной угрозе для здоровья человечества и к экономическим ущербам. Поэтому, выявление ошибок при антибиотикотерапии (АБТ) играют важную роль при борьбе с полирезистентностью.

Целью нашего исследования явилось выявление типовых ошибок при антибиотикотерапии проведение сравнительного анализа долей ошибок при отсутствии и присутствии клинического фармаколога в многопрофильном стационаре.

**Методы и материалы исследования.** Были проведены ретроспективный и проспективный анализы медицинских карт за 6 месяцев (01.01.2022-01.04.2022 гг. когда отсутствовал клинический фармаколог (КФ) на данном стационаре, и 01.09.2022-01.12.2022 гг. – КФ работал) находившихся на данном многопрофильном стационаре пациентов.

**Результаты.** Всего в работу было включено 110 истории болезней, которые 55 из них в период работы КФ, 55 случаев – когда отсутствовал КФ. Уровень необоснованных назначений антибиотиков составила 23%, из них 17% в период отсутствия КФ и 6% – когда работал КФ, а уровень неправильных дозировок составила 21,5%, из них 17% в период отсутствия КФ и 4,5% – когда работал КФ. Уровень нерационально подобранной длительности при АБТ показала 11%, 8% в период отсутствия КФ и 3% в период работы КФ, а уровень нерациональной комбинации антибактериальных препаратов (АБП) составила 44,5 %, 32% из них в период отсутствия КФ и 12,5% – когда работал КФ, что показывает снижения уровня ошибок во время работы клинического фармаколога.

**Ключевые слова:** антибиотик, антибиотикорезистентность, ошибки при антибиотикотерапии, медицинские карты, полирезистентность, клинический фармаколог

### Введение:

Антибиотики являются часто применяемыми лекарственными средствами (ЛС). Большая разновидность антибиотиков, с одной стороны дает больше возможностей лечения различных инфекций, а с другой – требует от врача осведомленности о последствиях антибиотикотерапии и умения пользоваться антибиотиками рационально. В последние годы отношение к антибиотикам меняется, поскольку неадекватная стартовая антимикробная терапия, особенно при тяжёлом клиническом течении болезни, сопровождается значимым увеличением летальности [1].

В связи с тем, что антибиотики показаны при бактериальных инфекциях, последствия медицинских ошибок при использовании антибактериальных препаратов (АБП) могут быть серьёзными, так как необоснованное использование антибиотика опасно неэффективностью лечения, что, грозит пациенту опасными осложнениями бактериальных инфекции [2].

Как показывает последняя статистика, нерациональное применение антибиотиков возросло до 75%, что может привести к серьёзным угрозам для здоровья человечества и к экономическим ущербам для мирового здравоохранения [3]. На сегодняшний день из-за нерационального применения антибиотиков нарастают полирезистентные штаммы бактерий, осложнения и побочные эффекты антибиотиков, которые

в свою очередь стали причиной повышения смертности от бактериальных инфекции и материальных затрат. Как ожидает Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) к 2050 годам, развитие полирезистентности к антибиотикам может стать причиной неизлечимых инфекции, из-за которых ожидается 10 миллионов смертей ежегодно [4]. Поэтому, выявление ошибок при АБТ играют важную роль при борьбе с полирезистентностью.

«В Правилах надлежащей практики фармаконадзора – в руководстве, в разработанном регуляторными органами государств-членов Евразийского экономического союза, представлено следующее определение: ошибка применения лекарственного препарата (ЛП) – это любая непреднамеренная ошибка работника системы здравоохранения, пациента или потребителя в назначении, отпуске, дозировке или введении/приёме лекарственного препарата» [5].

Учитывая клиническую значимость антибиотиков, важным является получение объективной информации обо всех возможных эффектах противомикробной фармакотерапии. Только постоянный мониторинг за лекарственными препаратами позволяет составить адекватное представление о профиле их безопасности. Одним из основных методов мониторинга является ретроспективный и проспективный анализ медицинских карт пациентов, получивших антибиотики [2]. Метод

основан на проверке истории болезней и листа назначений пациентов, получивших антибиотики насколько рационально назначена АБТ. Это поможет выявить ошибки при назначениях, определить приоритетные проблемы и разработать меры, направленные на снижение рисков полирезистентности к антибиотикам.

Целью данной работы явилось выявление типовых ошибок при антибиотикотерапии, а так же проведение сравнительного анализа долей ошибок при отсутствии и присутствии клинического фармаколога в данном многопрофильном стационаре.

Методы и материалы исследования. При исследовании использовались ретроспективный и проспективный анализы медицинских карт пациентов получивших антибиотики. Были проведены ретроспективный анализ медицинских карт пациентов за 3 месяца, когда отсутствовал клинический фармаколог на данном многопрофильном стационаре и проспективный анализ медицинских карт за 3 месяца, когда работал клинический фармаколог на данном многопрофильном стационаре города Алматы.

Материалом исследования данной работы были медицинские карты пациентов получивших антибиотики, находившихся в стационаре нижеуказанных периодах. Всего в работу было включено 110 истории болезней, 55 из них в период работы клинического фармаколога – с первого сентября 2022 года по первого декабря 2022 года, 55 медицинских карт пациентов с периода, когда отсутствовал клинический фармаколог - с первого января 2022 года по первого апреля 2022 года, на данном многопрофильном стационаре. Медицинские карты пациентов были взяты с медицинской информационной системы «ДамуМед».

Для оценки рациональности применения лекарственных средств, согласно по правилам «Пять П» [6], важно определить правильность подобранных пациентов, препарата, дозировки, длительности и времени. Исходя из этого, при исследовании для достижения основной цели были поставлены следующие задачи, такие как:

Выявить уровень необоснованного назначения антибиотика

Выявить уровень нерационально подобранной дозы антибиотика, отвечающие индивидуальным потребностям пациента

Выявить уровень нерационально подобранной длительности при АБТ

Выявить уровень нерациональных комбинации антибиотиков

#### Результаты:

По результатам исследования проведенные нами в многопрофильном стационаре города Алматы выявлены:

Уровень необоснованных назначений антибиотиков составила 23%, а 17% из них в период отсутствия клинического фармаколога и 6% – когда работал клинический фармаколог

Уровень неправильных дозировок – 21,5%, 17% из них в период отсутствия клинического фармаколога и 4,5% – когда работал клинический фармаколог.

Уровень нерационально подобранной длительности при АБТ показала 11%, 8% с периода отсутствия клинического фармаколога и 3% в период работы клинического фармаколога

Уровень нерациональной комбинации антибактериальных препаратов составила 44,5%, которые 32% из них в период отсутствия клинического фармаколога и 12,5% – когда работал клинический фармаколог. Самая большая доля ошибок – 44,5%, составляет ошибки при комбинации антибиотиков. И уровень ошибок снизился в период работы клинического фармаколога

Для сравнения с данной работой подобрана схожая работа по названию «Медицинские ошибки при лечении карбапенемами» [2], где был применен метод спонтанных сообщений. В этой работе тоже по числам случаев определяют уровень ошибок при антибиотикотерапии с карбапенемами.

Как показывают результаты анализа проведенный в Российской Федерации (РФ) с карбапенемами, уровень назначения антибиотиков группы карбапенемов без клинических показаний составляет 10%, уровень нерационально подобранной дозировки – 40%, уровень нерациональной длительности – 4%, и 46% составляет прочие ошибки.

Таблица №1. Результаты исследования в многопрофильном стационаре г.Алматы

Виды МО	01.01.2022- 01.04.2022 (55 истории)	01.09.2022- 01.12.2022 (55 истории)	
	Число случаев	Число случаев	%
Уровень необоснованного назначения антибиотика	11	4	23%
Уровень нерационально подобранной дозы антибиотика	11	3	21,5%
Уровень нерационально подобранной длительности при АБТ	5	2	11%
Уровень нерациональных комбинации антибиотиков	21	8	44,5%
Всего	65		100

Таблица №2. Виды и доли ошибок, допускаемых при применении АБП группы карбапенемов в РФ  
 Виды и доли ошибок, допускаемых при применении антибактериальных препаратов группы карбапенемов

Виды МО	Число случаев	%
Меньшая кратность применения	10	20,0
Использование в дозе, превышающей рекомендованную	7	14,0
Использование в более низких дозах, чем рекомендовано	3	6,0
Большая длительность лечения	1	2,0
Малая длительность лечения	1	2,0
Назначение при наличии противопоказаний	7	14,0
Несвоевременная смена АБП при его неэффективности	7	14,0
Несвоевременная отмена ЛП при развитии НР	7	14,0
Применение при отсутствии показаний / по незарегистрированному показанию	5	10,0
Нерациональная смена АБП	1	2,0
Неверная оценка эффективности лечения	1	2,0
Всего:	50	100

#### Обсуждение результатов

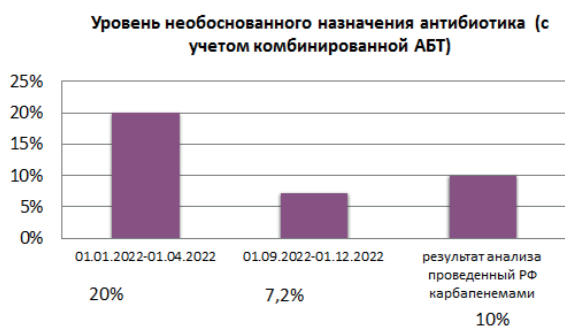


Рисунок №1. Уровень необоснованного назначения антибиотика

При выявлении уровня необоснованных назначений антибиотиков, в период отсутствия клинического фармаколога (с 01.01.2022 по 01.04.2022 гг.) были выявлены 11 медицинских карт пациентов, из 55 общих карт, где назначены антибиотики необоснованно, которые составляют 20% от общих медицинских карт подобранных в этот период.

Например, в карте № 21-18688КсО у пациента с диагнозом – «Сообщающаяся гидроцефалия, состояние после вентрикулоперитонеостомии» – был назначен антибиотик ванкомицин, который является антибиотиком резерва, при этом на бактериологическом исследовании нет роста бактерий, а так же по дневниковым записям отсутствуют клиническая картина характерная для бактериальной инфекции, по анализам крови тоже без особенностей. Кроме этого, как периперационная антибиотикопрофилактика был назначен гентамицин, который не является препаратом выбора в данном случае.

В карте № 21-18555КсО у пациента с диагнозом – «Острый миелоидный лейкоз Острый лейкоз, миелобластный вариант 1 атака, индукция

ремиссии. Состояние после курса 7+3 (DNR 45 мг/м<sup>2</sup>) с 16.12.2021 по 22.12.2021 гг. ИБС. Стенокардия напряжения ФК 2. Артериальная гипертония 1ст. Риск 3. ХСН1. ФК 2» – была назначена комбинированная антибиотикотерапия цефотаксим с ципрофлоксацином, без клинической картины характерной для бактериальной инфекции, без бактериологического исследования, с нормальными результатами анализа крови, согласно протоколу лечения и диагностики данного заболевания АБТ назначается по показаниям, учитывая вышеуказанные данные в случае этого пациента антибиотикотерапия необоснована.

В период работы клинического фармаколога (с 01.09.2022 по 01.12.2022 гг.) выявлены 4 медицинских карт с ошибками, которые составляют 7,2% от общих медицинских карт за этот период. Например, в карте №15 и №17 у пациентов кардиологического отделения с диагнозами «Фибрилляция предсердий и Стенокардия напряжения» – были назначены антибиотики офлоксацин, цефтриаксон без учета вероятного возбудителя и без клинической картины характерной для бактериальной инфекции, при лейкоцитозе ( $13 \cdot 10^9$  клеток /л) что является необоснованным назначением антибиотиков. Согласно литературным данным, наличие лабораторных изменений воспалительного характера не является показанием на АБТ без клинических проявлений [7].

Необходимо отметить что наши полученные данные превалирует от результатов анализа проведенного в РФ, уровень назначений антибиотиков (карбапенемов) без клинических показаний в РФ составляет 10% от общей доли ошибок, тогда как в нашем исследовании уровень необоснованных назначений антибиотиков составляет 23% от общей доли ошибок.

В ходе работы, в период отсутствия клинического фармаколога (с 01.01.2022. по 01.04.2022 гг.) были выявлены 11 медицинских карт пациентов, из 55

общих карт, где подобраны неправильные дозировки, которые составляют 20% от общих медицинских карт подобранных в этот период.

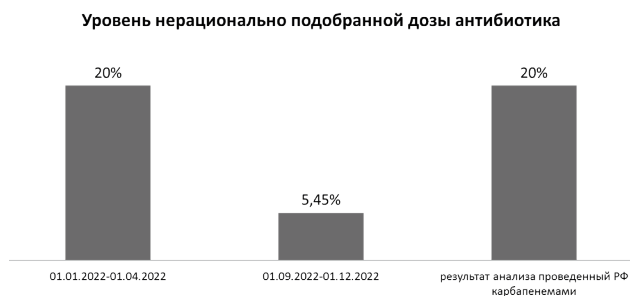


Рисунок №2. Уровень нерационально подобранной дозы антибиотиков

Например, в медицинской карте №21-6013КсГ, пациенту с диагнозом – «Очаговая травма головного мозга. Сочетанная травма. ЗЧМТ. УГМ. САК. Жировая эмболия, мозговая форма с вторичной ишемией в области подкорковых ядер, таламуса, ствола головного мозга, мозжечка. Закрытый компрессионный оскольчатый перелом L3-L4 с выраженными неврологическими нарушениями (состояние после установки ТПФ). Закрытый оскольчатый перелом дистального метаэпифиза обеих лучевой кости со смещением. Закрытый оскольчатый перелом дистального метаэпифиза обеих большеберцовой кости со смещением (состояние после установки металлоконструкций). Посттравматическая ангиопатия ОУ по гипертензионному типу» – был назначен Метронидазол 100 мл 1 раз в день, в недостаточной дозировке на данном случае, что способствует развитию антибиотикорезистентности и снижению ожидаемого эффекта метронидазола. Согласно инструкции препарата, Метронидазол с антибактериальной целью назначается по 100 мл 3 раза в день.

А в период работы клинического фармаколога (с 01.09.2022 по 01.12.2022 гг.) выявлены всего 3 медицинские карты с ошибками, которые составляют 5,45% от общих медицинских карт за этот период что показывает значительное снижение ошибок при дозировании антибиотиков во время работы клинического фармаколога.

Уровень ошибок при дозировке карбапенемов в РФ составляет 20% от общей доли ошибок, когда в нашем исследовании уровень нерационально подобранной дозы антибиотиков показывает 21,5%, что говорит о почти одинаковой частоте ошибок при дозировании антибиотиков.

При выявлении уровня нерационально подобранной длительности, в период отсутствия клинического фармаколога (с 01.01.2022. по 01.04.2022 гг.) в 5 медицинских картах пациентов, отмечается неправильно подобранная длительность АБТ, которые составляют 9% от 55 общих карт.

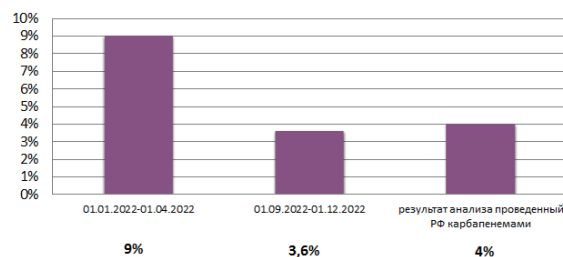


Рисунок №3. Уровень нерационально подобранной длительности при АБТ

Например, в карте № 21-6013КсГ, пациент получил цефотаксим 7 дней в периоде с 27.12.2021-02.01.2022 гг., затем с перерывом 7 дней (03.01.2022 по 11.01.2022 гг.), был назначен еще на 3 дня (с 11.01.2022 по 13.01.2022 гг.), без обоснования в дневниковых записях, что является нерациональным применением антибиотика.

В карте № 21-6050 КсГ, назначен имипенем + циластатин на 4 дня в период 30.12.21-02.01.22 гг. затем с перерывом 3 дня, назначен повторно на 6 дней (06.01.22-11.01.22 гг.), что также нарушает принципы рационального применения антибиотика.

А в период работы клинического фармаколога (с 01.09.2022 по 01.12.2022 гг.) также отмечается снижение ошибок до 3 медицинских карт, которые составляют 3,6%.

Например, в карте №15 назначен офлоксацин на 4 дня, без замены на другой антибиотик, несмотря на наличие показаний на АБТ. При обнаружении данной ошибки своевременно была проведена коррекция АБТ клиническим фармакологом.

Уровень нерациональной длительности АБТ с карбапенемами в РФ составляет 4% от общей доли ошибок, а как показывает наше исследование уровень нерационально подобранной длительности составляет 11% от общей доли ошибок.

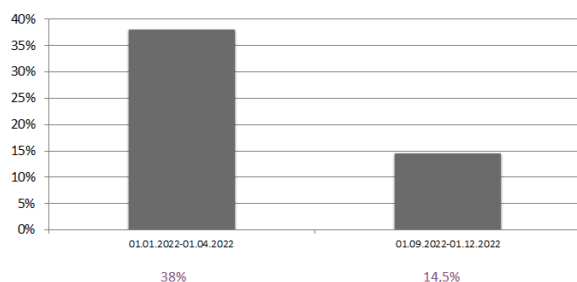


Рисунок №4. Уровень нерациональных комбинации антибиотиков при АБТ

В ходе работы, в период отсутствия клинического фармаколога (с 01.01.2022 по 01.04.2022 гг.) были выявлены 21 медицинских карт пациентов, где назначены нерациональные комбинации антибиотиков, которые составляют 38% от общих 55 медицинских карт подобранных в этот период.



Например, в картах № 21-6110КсГ, № 21-1115КсП назначены антибиотики одной группы: цефотаксим и цефтриаксон, что указывает на нарушение принципов антибиотикотерапии, так как оба препарата являются антибиотиками одной группы цефалоспоринов 3 поколения. А в карте № 21-17871КсО одновременно назначены метронидазол, цефотаксим, бисептол, имипенем – 4 антибиотика, что повышает риск полипрагмазии и полирезистентности, также при анализе выявлено отсутствие показаний на назначения 4 антибиотика.

В карте № 21-18688КсО назначена комбинированная антибиотикотерапия цефотаксим с гентамицином, где не было показаний на АБТ в целом, т.е отсутствовали клинические и лабораторные данные, а так же в карте № 21-18555КсО тоже назначена комбинированная антибиотикотерапия цефотаксим с ципрофлоксацином, когда нет показаний даже на монотерапию с антибиотиками. (в разделе необоснованных назначений антибиотиков). А в карте № 21-18688КсО нет показаний для комбинированной АБТ.

А в период работы клинического фармаколога (с 01.09.2022 по 01.12.2022 гг.) выявлены 8 медицинских карт с ошибками, что также говорит о снижении количества ошибок.

Анализируя проведенную работу необходимо отметить следующие выводы:

1. При назначении антибиотиков не рассматриваются возбудители инфекции, что подтверждает отсутствие бактериологических исследований

2. Нет расчета дозировки при антибиотикотерапии, отвечающие индивидуальным потребностям пациента, при том пациенты находятся длительное время и нуждаются в рациональной антибиотикотерапии в стационаре

3. Уровень ошибок снизились в период работы клинического фармаколога.

Рекомендации на основе вышеизложенных выводов:

1. Антибиотики назначать при выявленных инфекциях бактериального генеза.

2. Необходимо обеспечить соответствующую

дозировку и длительность антибиотикотерапии отвечающие индивидуальным потребностям пациента.

3. Развитие службы клинических фармакологов, так как уровень ошибок при антибиотикотерапии наглядно снизились в период работы клинического фармаколога.

*Список литературы:*

1. Березняков ИГ. Карбапенемы: мифы и действительность. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2003;2(5):126-43.
2. Kuz'mina AV, Asetskaya IL, Polivanov VA, Zyryanov SK. Medication errors associated with carbapenems. KachestvennayaKlinicheskayaPraktika. Good Clinical Practice. 2016;(4):48-53. (In Russ.)
3. Anand Kumar, Ryan Zarychanski, Bruce Light, Joseph Parrillo, Dennis Maki, Dave Simon et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis Crit Care Med, 2010; 34: 1589-96 DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181eb3ccd
4. Review on antimicrobial resistance, "Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations". Available: <https://amrreview.org/Publications>. Accessed 5 Feb 2015 World Health Organisation. Global report on surveillance. Geneva: World Health Organisation; 2014.
5. Правила «Надлежащей практики фармаконадзора». Термины и определения. Проект, редакция от 06.11.2014, согласована РБ, РК, РФ. Available from: URL: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/tehnreg/deptexreg/konsultComitet/Documents/.pdf>.
6. Кукес ВГ. К 89 Клиническая фармакология: Уч./ Науч. ред. А.З. Байчурина. — 2 изд., перераб. и доп. - М: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999.
7. Результаты анализа ОАК: Стоило ли принимать антибиотик? <https://dgp1nn.ru/blog/rezultaty-analiza-oak-stoilo-li-prinimat>

## ТҮЙІН

Б.А. ЕРАЛИЕВА, А.А. АБИЛЬМАЖИНОВА,  
Ғ.Ж. МҮТӘЛІП

**КӨПСАЛАЛЫ СТАЦИОНАРДАҒЫ  
АНТИБИКТЕРИАЛЫҚ ЕМ КЕЗІНДЕ  
ЖІБЕРІЛІТІН ҚАТЕЛІКТЕР**

С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық  
медицина университеті, Алматы, Қазақстан

**Өзектілігі:** Антибиотиктер ең жиі қолданатын дәрілік заттардың бірі. Соңғы статистикалардың көрсетуі бойынша антибактериальді препараттарды рациональді емес қолдану 75%-ға дейін көбейген, бұл адамзат денсаулығына қауіп төндіріп, экономикалық шығынға батыруы мүмкін. Сондықтан, антибиотикотерапия кезіндегі жіберілетін қателіктерді анықтау бактериалар сезімталдығының жойылуы алын алу жолында үлкен маңызға ие.

Біздің зерттеуіміздің мақсаты – антибиотикалық терапияда жиі кездесетін қателіктерді анықтау.

**Зерттеу әдістері мен материалдары:** 6 ай көлеміндегі (01.01.2022 – 01.04.2022 гг. клиникалық фармаколог (КФ) болмаған кезең мен 01.09.2022–01.12.2022 гг. – клиникалық фармаколог жұмыс жасаған кезең аралығынан) медициналық карталарға ретроспективті және проспективті анализдер жүргізілді.

**Нәтижелер.** Барлығы 110 ауру тарихы қаралды, оның 55-і клиникалық фармаколог бар кезеңнен, ал 55-і жоқ кезеңнен алынды. Негізсіз антибактериальді препараттарды тағайындау 23%-ды көрсетті, оның 17%-ы КФ болмаған кезеңге және 6%-ы – болған кезеңге сай келді, ал антибиотиктерді дозалауда жіберген қателіктер 21,5%-ды құрайды, 17%-ы КФ болмаған кезеңге және 4,5%-ы – болған кезеңге сай келеді. АБТ ұзақтығында жіберілген қателіктер 11%, оның 8%-ы КФ жоқ кезеңге ал 3%-ы – бар кезеңге сәйкес келеді. Антибиотиктерді өзара комбинациялаудағы қателіктер 44,5% құраса, оның 32%-ы аталмыш стационарда КФ жұмыс жасамаған кезеңге, ал 12,5%-ы КФ жұмыс жасаған кезеңге сай келді.

**Негізгі сөздер:** антибиотик, антибиотикке төзімділік, антибактериальді ем қателіктері, ауру тарихы, полирезистенттілік

## SUMMARY

B.A. YERALIEVA, A.A. ABILMAZHINOVA,  
G.ZH. MUTALIP

**TYPICAL MISTAKES DURING ANTIBIOTIC  
THERAPY IN A MULTIDISCIPLINARY  
HOSPITAL**

Asfendiyarov Kazakh National Medical University,  
Almaty, Kazakhstan

**Relevance:** Antibiotics are commonly used medicines. As the latest statistics show, the irrational use of antibiotics has increased to 75%, this can lead to a serious threat to human health and economic damage. Therefore, the detection of errors in antibiotic therapy plays an important role in the fight against polyresistance.

The purpose of our job is to identify typical errors in antibiotic therapy and conduct a comparative analysis of the proportion of errors in the absence and presence of a clinical pharmacologist in a multidisciplinary hospital.

**Methods and materials of the study:** Retrospective and prospective analyses of medical records were carried out for 6 months (01.01. 2022 - 01.04.2022 when there was no clinical pharmacologist (CF) at this hospital, and 01.09. 2022– 01.12. 2022 - CF worked) of patients who were at this multidisciplinary hospital

**Results:** In total, 110 case histories were included in the work, 55 of them from the period of CF work, 55 cases from the period when there was no CF. The level of unjustified prescriptions of antibiotics was 23%, 17% of them during the absence of CF and 6% when CF was working, and the level of incorrect dosages was 21.5%, 17% of them during the absence of CF and 4.5% when CF was working. The level of irrationally selected duration in ABT showed 11%, 8% from the period of absence of CF and 3% during the period of operation of CF, and the level of irrational combination of antibacterial drugs was 44.5%, which 32% of them during the absence of CF and 12.5% - when CF was working, which shows a decrease in the level of errors during the work of the clinical pharmacologist.

**Key words:** antibiotic, antibiotic resistance, errors in antibiotic therapy, medical records, polyresistance

Р.Е. ТУЛЕУТАЕВА, А.Е. ҚАСЫМҚАН

**АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И АНТИАГРЕГАНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ:  
РИСКИ И ОСЛОЖНЕНИЯ СОЧЕТАННОЙ ТЕРАПИИ**

НАО «Медицинский университет Семей», Семей, Казахстан

Артериальная гипертензия – одно из наиболее распространенных и важных заболеваний. Существует ряд подходов к его лечению, включающих кроме снижения артериального давления, способы профилактики осложнений, таких, как тромбозы. При этом могут использоваться нецелесообразные и потенциально опасные комбинации препаратов.

Цель исследования: определить факторы риска осложнений, а также рациональные и безопасные сочетания антигипертензивных и антиагрегантных препаратов для больных АГ пожилого возраста.

Методы: дизайн исследования – одноцентровое рандомизированное проспективное клиническое исследование, объекты исследования – 343 пациента с артериальной гипертензией II-III ст. пожилого возраста; медицинское вмешательство – стандартные схемы лечения артериальной гипертензии, применение аспирина в качестве антиагрегантного препарата; продолжительность исследования не менее 3 лет (средний срок наблюдения  $4,1 \pm 1,0$  года); конечные точки исследования – развитие осложнений артериальной гипертензии (инфаркт миокарда, инсульт) и прогрессирования почечной недостаточности с определением показателей функции почек.

Результаты. Наиболее часто использовались сочетания и (или) комбинированные препараты, включающие ингибитор АПФ и диуретик. На долю остальных вариантов лечения приходилось 42,3%. В качестве антиагрегантного препарата была использована ацетилсалициловая кислота в дозировке от 0,25 г до 0,375 г.

Совокупная частота «конечных точек» исследования была существенно выше в группе применения ингибиторов АПФ. Данное заключение было сделано только за счет частоты случаев развития ХПН II ст. и выше. Различия по данному параметру были значимыми ( $\chi^2=5.899$   $p=0.016$ ). В целом достижение целевого АД при использовании ИАПФ было несколько меньшим, хотя различия не имели статистической значимости. Более выраженная динамика к снижению показателя гломерулярной фильтрации была определена в категории пациентов с применением ИАПФ в сочетании с ацетилсалицилатом (21,5%), тогда как при использовании других вариантов антигипертензивной терапии различия с исходом составили 9,1%.

Заключение. Использование ингибиторов АПФ в комплексе лечения артериальной гипертензии у больных пожилого возраста как изолированно, так и в сочетаниях с другими препаратами, связано с меньшим антигипертензивным эффектом, чем у других вариантов терапии.

Применение ингибиторов АПФ в сочетании с ацетилсалициловой кислотой, в сравнении с другими вариантами антигипертензивной терапии, дает более выраженное ухудшение почечной функции в динамике.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, аспирин, безопасность

**Введение**

Антигипертензивная терапия является одним из наиболее распространенных направлений в фармако-терапии социально значимых заболеваний. Это связано с большой распространенностью артериальной гипертензии в популяции и ее доминирующей ролью в качестве фактора риска инвалидности и смертности [1, 2]. Одновременно с повышением АД, негативное влияние имеется в отношении системы гемостаза [3, 4]. Высокий риск тромбозов у больных артериальной гипертензией, особенно в сочетании с ИБС, определяет необходимость антиагрегантной, а иногда и антикоагулянтной терапии [5, 6].

При этом далеко не всегда в плане

антигипертензивной терапии удается обойтись применением одного препарата, а их сочетания между собой и с антиагрегантными могут быть небезопасными [7, 8].

Существует ряд факторов, повышающих риск развития неблагоприятных эффектов при применении сочетаний антигипертензивных препаратов и их комбинаций с антиагрегантными. Это в первую очередь пожилой возраст и наличие сопутствующих заболеваний внутренних органов [9, 10]. Метаболизм большинства препаратов в печени и выведение их или их метаболитов через почки определяет основные органы-мишени [11]. При этом само по себе поражение почек способно усугублять степень АГ [12].

**Цель исследования.** Определить факторы риска осложнений сочетания антигипертензивных и антиагрегантных препаратов для больных АГ старшего возраста.

#### Материалы и методы

Дизайн исследования – одноцентровое рандомизированное проспективное клиническое исследование.

Критерии включения:

- наличие артериальной гипертензии II-III стадии;
- возраст старше 65 лет;
- наличие результатов обследования в соответствии с протоколом исследования.

- наличие достоверных сведений об используемых пациентами антигипертензивных и ацетилсалициловой кислоте в качестве антиагрегантного препарата и приверженности к их приёму;

Критерии исключения:

- наличие патологии, исключающей проведение динамического анализа функции почек (гломерулонефрит, другие поражения почек с хронической почечной недостаточностью II ст. и выше на момент начала исследования);

- симптоматическая артериальная гипертензия;

- наличие патологии, являющейся противопоказанием к применению антиагрегантных препаратов (язвенная болезнь желудка и др.).

- отказ от участия в исследовании.

Всего в исследование включены 343 пациента, наблюдавшихся амбулаторно и в условиях стационара в течение более 3 лет (средний срок наблюдения  $4,1 \pm 1,0$  года).

Из них женщин было 209 (60,9%), мужчин – 134 (39,1%). В возрастной группе 66-70 лет находилось 236 пациентов (68,8%), старше 70 лет (до 80 лет на момент начала исследования) – 107 (31,2%). Средний возраст обследованных составил  $69,7 \pm 4,3$  года.

Продолжительность артериальной гипертензии в анамнезе находилась в пределах от 5 до 20 лет и более (в среднем –  $12,7 \pm 3,2$  года).

У всех пациентов имелись сопутствующие заболевания органов опорно-двигательной системы, дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта, нервной системы и другие. Число сопутствующих заболеваний находилось в пределах от 4 до 17 (в среднем  $7,2 \pm 1,3$ ).

Методы обследования пациентов включали комплекс, соответствующий Протоколам диагностики и лечения артериальной гипертензии.

Для определения достижения целевого АД и степени отклонений проводилось суточное мониторирование профиля АД 1 раз в 6 месяцев с расчетом основных показателей [13].

В рамках работы дополнительно были использованы методы исследования почечной функции (гломерулярная фильтрация [14] и содержание креатинина [15]) в динамике, применяемые 1 раз в 6 месяцев или,

при наличии выявленного в предшествующем периоде ухудшения – 1 раз в 3 месяца. При наличии дальнейшего ухудшения в динамике лечащим врачам давались рекомендации по изменению антигипертензивной и (или) антиагрегантной терапии.

Для определения основных результатов проведения сравнение исходов, распределенных на 2 группы – сосудистые и почечные осложнения. Конечными точками исследования являлись: смерть пациента от любой причины; развитие острого нарушения коронарного или церебрального кровообращения; развитие почечной недостаточности II ст.

Статистические методы

Анализ статистической значимости различий между выделенными в зависимости от основных факторов группами осуществлялся с использованием критерия Пирсона ( $\chi^2$ ), при численности любой сформированной подгруппы  $n < 10$  – с использованием точного критерия Фишера (t). Показатели численных рядов анализировали с использованием методики Манна-Уитни в парных группах и Краскелла – при оценке динамики показателя по времени. Факторный анализ проводился центроидным методом. Значимые различия между группами определяли при достижении критических значений показателей статистики  $p < 0,05$ ,  $t < 0,05$  [16].

Результаты исследования

На рисунке 1 представлено распределение групп препаратов и их сочетаний, которые были использованы при лечении артериальной гипертензии у обследованных.

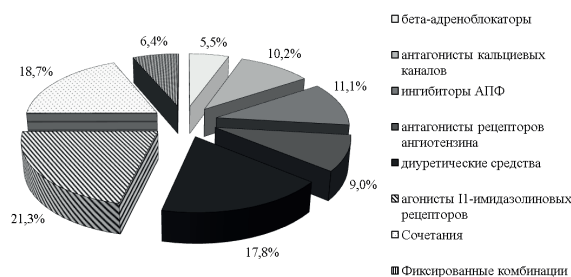


Рисунок 1 – Структура препаратов, их сочетаний и комбинированных препаратов (входят в число сочетаний), использованных при лечении обследованных пациентов

В лечении больных АГ был использован широкий спектр препаратов, как получаемых за счет системы медицинского страхования, так и приобретаемых пациентами. В результате структура оказалась разнообразной и не было существенного доминирования какого бы то ни было класса или сочетания. Наиболее часто использовались сочетания и (или) комбинированные препараты, включающие ингибитор АПФ и диуретик, а также антагонист кальция и ингибитор АПФ и антагонист кальция и диуретик. На долю остальных вариантов лечения приходилось 42,3%.

В качестве антиагрегантного препарата во всех случаях была использована ацетилсалициловая кислота в дозировке от 0,25 г до 0,375 г.

Наиболее опасным в плане осложнений в отношении почек по литературным данным было определено сочетание ингибиторов АПФ и аспирина [17].

Анализ результатов исследования предусматривал три основных компонента:

- достижение «конечной точки» – развитие острого нарушения церебрального, коронарного кровообращения или ХПН II ст.;
- определение уровня АД путем суточного мониторингирования;
- определение динамики функции почек путём анализа лабораторных показателей.

Показатели частоты конечных точек представлены на рисунке 2.

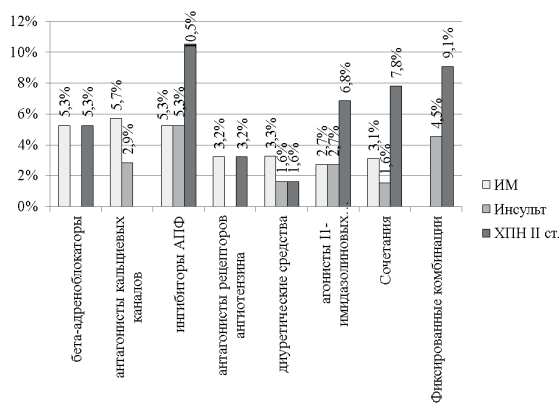


Рисунок 2 – Частота достижения конечных точек исследования в зависимости от варианта медикаментозной терапии

Совокупная частота «конечных точек» исследования была существенно выше в группе применения ингибиторов АПФ.

Данное заключение было сделано только за счет частоты случаев развития ХПН II ст. и выше. Различия по данному параметру были также значимыми ( $\chi^2=5.899$   $p=0.016$ ).

На рисунке 3 представлена частота достижения целевого АД, оценка которой осуществлялась по данным суточного мониторингирования через 1 и 2 года после начала исследования.

В целом достижение целевого АД при использовании ИАПФ было несколько меньшим, хотя различия не имели статистической значимости. Вероятно, это связано с большей эффективностью часто применяющихся антагонистов ионов кальция при их использовании в данной категории пациентов [18, 19].

На рисунках 4 и 5 показано влияние различных вариантов антигипертензивной терапии в сочетании с антиагрегантной, осуществляемой путем приема

ацетилсалициловой кислоты, на состояние почечной функции в плане величины клубочковой фильтрации и содержания в крови креатинина.

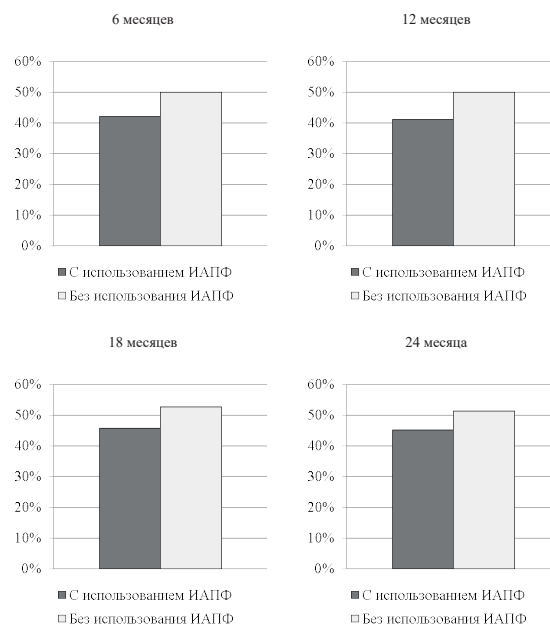


Рисунок 3 – Частота достижения целевого АД у обследованных пациентов в зависимости от использования ИАПФ, в том числе в комбинациях

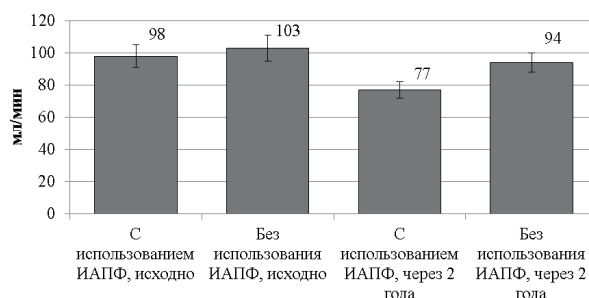


Рисунок 4 – Величина клубочковой фильтрации в зависимости от лечения у больных в начале и при завершении исследования

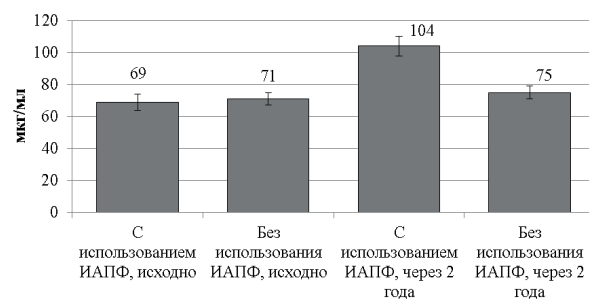


Рисунок 5 – Содержание креатинина в зависимости от лечения у больных в начале и при завершении исследования

Уровень клубочковой фильтрации у пациентов обследованных групп в целом находился в пределах нормы. Более выраженная динамика к его снижению была определена в категории пациентов с применением



ИАПФ в сочетании с аспирином (21,5%), тогда как при использовании других вариантов антигипертензивной терапии различия с исходом составили 9,1%.

Содержание креатинина также имело превышение в подгруппах обследованных, получавших в составе антигипертензивной терапии ИАПФ. Оно превысило исходный уровень на 50,7% ( $p=0,031$ ), а показатель остальных групп пациентов – на 38,7% ( $p=0,044$ ). При этом существенных различий между исходным уровнем и средней величиной содержания креатинина в альтернативной группе не было.

При проведении факторного анализа развития ХПН II ст. и выше в качестве значимых исходных параметров принимался возраст (до 70 и старше 70 лет), пол, стадия АГ (II или III), наличие ХПН I ст. при первичном обследовании, наличие ИАПФ в составе постоянной антигипертензивной терапии.

Распределение вклада выпечказанных факторов

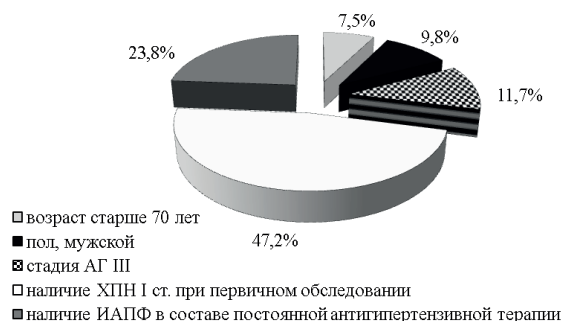


Рисунок 6 – Результаты факторного анализа риска развития ХПН II-III ст.

Как и ожидалось, наиболее существенным фактором развития и прогрессирования ХПН оказалось наличие почечной недостаточности I ст. в исходе исследования ( $p=0,001$ ). Однако на втором месте в структуре факторов оказался не возраст и не стадия АГ, а наличие ИАПФ в качестве постоянного препарата для лечения АГ ( $p=0,007$ ).

Соответственно, была подтверждена нежелательность сочетаний препаратов этой группы с ацетилсалициловой кислотой, поскольку данные исследований, посвященных применению ИАПФ изолированно дают результаты сохранения почечной функции.

#### Обсуждение

Таким образом, в общей сложности частота осложнений при применении ИАПФ в сочетании с аспирином оказалась существенно выше, чем в группах альтернативной антигипертензивной терапии, вне зависимости от применяемых препаратов.

Однако считается, что использование ИАПФ, напротив, снижает риск почечных осложнений артериальной гипертензии [20, 21].

С другой стороны, в настоящее время возникают сомнения в адекватности применения ИАПФ в лечении именно изолированной артериальной гипертензии, в

том числе – и в особенности – у пожилых лиц [22, 23].

Имеются данные о наличии риска развития и усугубления почечной недостаточности при применении препаратов данной группы в сочетании с антиагрегантами [24] и препаратами некоторых других классов [25].

При этом опасной в применении в отношении нескольких осложнений считается ацетилсалициловая кислота, которая наиболее распространена в клинической практике в связи с достаточной эффективностью и минимальной стоимостью [26].

Нами был проведен соответствующий анализ, который подтвердил наличие негативных тенденций.

В частности, определена несколько меньшая эффективность применения ИАПФ в отношении антагонистов ионов кальция и, тем более, комбинированных препаратов, которые в настоящее время считаются стандартом для лечения артериальной гипертензии у пожилых лиц [27].

Одновременно при использовании сочетаний ИАПФ с препаратами ацетилсалициловой кислоты вне зависимости от их дозировки было определено ухудшение почечной функции, более выраженное, хотя и незначимо, в сравнении с другими вариантами антигипертензивной терапии.

#### Заключение

1. Использование ингибиторов АПФ в комплексе лечения артериальной гипертензии у больных пожилого возраста как изолированно, так и в сочетаниях с другими препаратами, связано с меньшим антигипертензивным эффектом, чем у других вариантов терапии.

2. Применение ингибиторов АПФ в сочетании с ацетилсалициловой кислотой, в сравнении с другими вариантами антигипертензивной терапии, дает более выраженное ухудшение почечной функции в динамике.

3. Не рекомендуется использование ИАПФ в сочетании с АСК у лиц пожилого возраста и при наличии ХПН I ст.

#### Список литературы:

1. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cifková R, Dominiczak AF, Grassi G, Jordan J, Poulter NR, Rodgers A, Whelton PK. Hypertension. Nat Rev Dis Primers. 2018 Mar 22; 4:18014. doi: 10.1038/nrdp.2018.14.
2. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. Can J Cardiol. 2018 May;34(5):575-584. doi: 10.1016/j.cjca.2017.12.005.
3. Barale C, Russo I. Influence of Cardiometabolic Risk Factors on Platelet Function. Int J Mol Sci. 2020 Jan 17;21(2):623. doi: 10.3390/ijms21020623.
4. Redfors B, Chen S, Ben-Yehuda O, Huang X, Witzensbichler B, Weisz G, Liu Y, Brodie BR, Rinaldi MJ, Neumann FJ, Metzger DC, Henry TD, Cox DA, Duffy PL, Mazzaferri EL Jr, Mehran R,

- Stuckey TD, Kirtane AJ, Stone GW. Association Between Hypertension, Platelet Reactivity, and the Risk of Adverse Events After Percutaneous Coronary Intervention (From the ADAPT-DES Study). *Am J Cardiol.* 2019 Nov 1;124(9):1380-1388. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.07.044.
5. Costa AC, Reina-Couto M, Albino-Teixeira A, Sousa T. Aspirin and blood pressure: Effects when used alone or in combination with antihypertensive drugs. *Rev Port Cardiol.* 2017 Jul-Aug;36(7-8):551-567. doi: 10.1016/j.repc.2017.05.008.
6. Lip GY, Felmeden DC, Dwivedi G. Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Dec 7;2011(12):CD003186. doi: 10.1002/14651858.CD003186.pub3.
7. Lodi E, Carollo A, Martinotti V, Modena MG. Hypertension and Pharmacological Therapy in Women. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2018 Jun;25(2):147-150. doi: 10.1007/s40292-018-0257-0.
8. Lee JH, Kim KI, Cho MC. Current status and therapeutic considerations of hypertension in the elderly. *Korean J Intern Med.* 2019 Jul;34(4):687-695. doi: 10.3904/kjim.2019.196.
9. Bilen O, Wenger NK. Hypertension management in older adults. *F1000Res.* 2020 Aug 19;9:F1000 Faculty Rev-1003. doi: 10.12688/f1000research.20323.1.
10. Oliveros E, Patel H, Kyung S, Fugar S, Goldberg A, Madan N, Williams KA. Hypertension in older adults: Assessment, management, and challenges. *Clin Cardiol.* 2020 Feb;43(2):99-107. doi: 10.1002/clc.23303.
11. Tian Z, Liang M. Renal metabolism and hypertension. *Nat Commun.* 2021 Feb 11;12(1):963. doi: 10.1038/s41467-021-21301-5.
12. De Bhailis ÁM, Kalra PA. Hypertension and the kidneys. *Br J Hosp Med (Lond).* 2022 May 2;83(5):1-11. doi: 10.12968/hmed.2021.0440.
13. Angeli F, Reboldi G, Poltronieri C, Bartolini C, D'Ambrosio C, de Filippo V, Verdecchia P. Clinical utility of ambulatory blood pressure monitoring in the management of hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2014 May;12(5):623-34. doi: 10.1586/14779072.2014.903155.
14. Chakkerla HA, Denic A, Kremers WK, Stegall MD, Larson JJ, Ravipati H, Taler SJ, Lieske JC, Lerman LO, Augustine JJ, Rule AD. Comparison of high glomerular filtration rate thresholds for identifying hyperfiltration. *Nephrol Dial Transplant.* 2020 Jun 1;35(6):1017-1026. doi: 10.1093/ndt/gfy332.
15. Jonker N, Aslan B, Boned B, Marqués-García F, Ricós C, Alvarez V, Bartlett W, Braga F, Carobene A, Coskun A, Diaz-Garzón J, Fernández-Calle P, Gonzalez-Lao E, Minchinela J, Perich C, Simón M, Sandberg S, Aarsand AK; European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Working Group on Biological Variation and Task Group for the Biological Variation Database. Critical appraisal and meta-analysis of biological variation estimates for kidney related analytes. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Oct 19;60(4):469-478. doi: 10.1515/cclm-2020-1168.
16. Glantz S.A. *Primer of Biostatistics.* - New York : McGraw Hill, 1992. – 480 p.
17. Szeto CC, Sugano K, Wang JG, Fujimoto K, Whittle S, Modi GK, Chen CH, Park JB, Tam LS, Vareesangthip K, Tsoi KKF, Chan FKL. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSA ID) therapy in patients with hypertension, cardiovascular, renal or gastrointestinal comorbidities: joint APAGE/APLAR/APSDE/APSH/APS/PoA recommendations. *Gut.* 2020 Apr;69(4):617-629. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319300.
18. Angeli F, Verdecchia P, Masnaghetti S, Vaudo G, Reboldi G. Treatment strategies for isolated systolic hypertension in elderly patients. *Expert Opin Pharmacother.* 2020 Oct;21(14):1713-1723. doi: 10.1080/14656566.2020.1781092.
19. Caballero-Gonzalez FJ. Calcium channel blockers in the management of hypertension in the elderly. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2015;12(3):160-5. doi: 10.2174/1871525713666150310111554.
20. Omboni S, Volpe M. Angiotensin Receptor Blockers Versus Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors for the Treatment of Arterial Hypertension and the Role of Olmesartan. *Adv Ther.* 2019 Feb;36(2):278-297. doi: 10.1007/s12325-018-0859-x.
21. Xue H, Lu Z, Tang WL, Pang LW, Wang GM, Wong GW, Wright JM. First-line drugs inhibiting the renin angiotensin system versus other first-line antihypertensive drug classes for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jan 11;1:CD008170. doi: 10.1002/14651858.CD008170.pub2.
22. Turner JM, Kodali R. Should Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors ever Be Used for the Management of Hypertension? *Curr Cardiol Rep.* 2020 Jul 9;22(9):95. doi: 10.1007/s11886-020-01352-8.
23. Hernandorena I, Bailly H, Piccoli M, Beunardeau M, Cohen A, Hanon O. Hypertension in the elderly. *Presse Med.* 2019 Feb;48(2):127-133. doi: 10.1016/j.lpm.2018.11.011.
24. Naidoo S, Meyers AM. Drugs and the kidney. *S Afr Med J.* 2015 Mar 7;105(4):2683. doi: 10.7196/samj.9537.
25. Nataatmadja M, Cho Y, Fahim M, Johnson DW. Recent Clinical Trials of Pharmacologic Cardiovascular Interventions in Patients with Chronic Kidney Disease: An Update. *Rev Recent Clin Trials.* 2016;11(1):12-32. doi: 10.2174/1574887110666151026123235.
26. Mujaj B, Zhang ZY, Yang WY, Thijs L, Wei FF, Verhamme P, Delles C, Butler J, Sever P, Latini R, Gf Cleland J, Zannad F, Staessen JA; Heart Omics in

Ageing Investigators. Aspirin use is associated with increased risk for incident heart failure: a patient-level pooled analysis. ESC Heart Fail. 2022 Feb;9(1):685-694. doi: 10.1002/ehf2.13688.

27. Zaremba IeKh, Bula MS, Zaremba-Fedchyshyn OV, Zaremba OV, Virna MM. Dynamics of the hemostasis

parameters in patients with arterial hypertension in treatment with combined antihypertensive agents. Wiad Lek. 2014;67(2 Pt 2):328-31.

## ТҮЙІН

Р.Е. ТУЛЕУТАЕВА, А.Е. ҚАСЫМҚАН

### АРТЕРИЯЛЫҚ ГИПЕРТЕНЗИЯ ЖӘНЕ АНТИАГРЕПАТТАР: АРАЛАС ТЕРАПИЯНЫҢ ҚАУІПТЕРІ МЕН АСҚЫНУЛАРЫ

Семей медицина университеті, Семей, Қазақстан

**Кіріспе.** Дәрі-дәрмек комбинацияларының (ДЗ) қауіпсіздігі мәселелері дәрігерлердің үнемі назарында, егде жастағы пациенттер ерекше назар аударуды талап етеді. Бұл мәселе әсіресе соңғы жылдары бірнеше ауруларды емдеу үшін дәрілік ем алатын коморбидті пациенттердің полипрагмазия деңгейінің жоғарылауына байланысты өзекті болып отыр. ДЗ өзара әрекеттесу механизмдерін білгендіктен дәрі-дәрмектердің комбинациясының жағымсыз әсерінің салдарын болжауға және алдын алуға болады.

**Мақсаты:** егде жастағы адамдарда гипертензияға қарсы және антиагрегантты препараттарды бірге қолданған кезде АГ фармакотерапиясының асқынуының қауіп факторларын анықтау.

**Материалдар және әдістер.** Зерттеу дизайны-бір орталықты рандомизацияланған болашағы бар клиникалық зерттеу. Зерттеуге амбулаториялық және стационар жағдайында 3 жылдан астам (орташа бақылау мерзімі  $4,1 \pm 1,0$  жыл) бақыланған 343 пациент енгізілді. Оның ішінде әйелдер 209, ерлер 134 болды. 66-70 жас тобында 236 пациент (68,8%), 70 жастан асқан (зерттеу басталған кезде 80 жасқа дейін) – 107 (31,2%) болды. Негізгі нәтижелерді анықтау үшін 2 топқа бөлінген нәтижелерді салыстыру жүргізілді – қан тамырлары және бүйрек асқынулары. Зерттеудің соңғы нүктелері: II дәрежелі бүйрек жеткіліксіздігінің дамуы, науқастың кез келген себеппен қайтыс болуы; коронарлық немесе церебралды қан айналымының жедел бұзылуының дамуы.

**Зерттеу нәтижелері** орташа есеппен  $4,1 \pm 1,0$  жыл ішінде алынған деректерді талдау барысында II дәрежелі СБЖ дамуының 104 жағдайы анықталды. Антиагрегантты препаратпен біріктірілген ААФИ қабылдау II дәрежелі СБЖ даму жиілігінің статистикалық маңызды жоғарылауы болды (1,12-ден 1,53-ке дейінгі 95% ДИ кезінде 1,31 жиілік қатынасы).

**Қорытындылар.** Сонымен, жүрек-қан тамырлары аурулары бар пациенттердің үлкен популяциясы үшін

## SUMMARY

R.E. TULEUTAeva, A.E. KASYMHAN

### ARTERIAL HYPERTENSION AND ANTIPLATELET DRUGS: RISKS AND COMPLICATIONS OF COMBINATION THERAPY

Semey medical university, Semey, Kazakhstan

Arterial hypertension is one of the most common and important diseases. There are a number of approaches to its treatment that include, in the same way as lowering blood pressure, ways of preventing complications such as thrombosis. In addition, inappropriate and potentially dangerous drug combinations may be used.

The aim of the study: to determine risk factors for complications, as well as rational and safe combinations of antihypertensive and antiaggregant drugs for elderly patients with hypertension.

**Methods:** study design - a single-center randomized prospective clinical trial; study subjects - 343 patients with arterial hypertension II-III st. elderly; medical intervention - standard treatment regimens for arterial hypertension, aspirin as an antiaggregant drug; duration of the study - at least 3 years (mean follow-up period  $4.1 \pm 1.0$  years); study endpoints - development of complications of arterial hypertension (myocardial infarction, stroke) and progression of renal failure with determination of renal function parameters.

**Results.** Combinations and/or combination therapies including an ACE inhibitor and a diuretic were the most commonly used. The remaining treatment options accounted for 42.3%. Acetylsalicylic acid was used as an antiaggregant drug in doses ranging from 0.25 g to 0.375 g.

The cumulative incidence of the study endpoints was significantly higher in the group using ACE inhibitors. This conclusion was made only due to the frequency of cases of CRF II stage and higher. Differences in this parameter were significant ( $\chi^2=5.899$   $p=0.016$ ). In general, achievement of target BP with the use of IAPF was slightly lower, although the differences were not statistically significant. More pronounced dynamics to reduction of glomerular filtration rate was determined in the category of patients with the use of IAPF in combination with acetylsalicylate (21.5%), while with the use of other variants of antihypertensive therapy the differences with the outcome amounted to 9.1%.

ААФИ пен ҚҚБС препараттарының комбинацияларын қолдану бүйрек жеткіліксіздігінің даму қаупін айтарлықтай арттырады. Мұндай комбинацияны қолданудың ерекше сақтығы мына тәуекел топтарында қажет: егде жастағы пациенттерде, ілеспе БСА және қатар жүретін жағдайларда. ААФИ (ИАПФ) қабылдайтын пациенттер ҚҚБС препараттарын қолданған жағдайда бүйрек функциясының көрсеткіштерін мониторингін жүргізу талап етіледі.

**Негізгі сөздер:** *артериялық гипертензия, фармакотерапия, дәрілік өзара әрекеттесу, бүйрек жеткіліксіздігі, егде жас*

**Key words:** *arterial hypertension, angiotensin-converting enzyme inhibitors, aspirin, safety*

З.С. ХАЙРУЛЛИНА, С.Х. ЕСЕКЕЕВА, А.Э. МУЛДАШЕВА, А.А. САТЫБАЛДИЕВА, Н.С. ХАБИБУЛЛИНА

## ТЯЖЕЛЫЙ ЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ НЕКРОЛИЗ. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Актобе, Казахстан

Одной из важных проблем современной медицины является тяжелый эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), который считается одним из редких заболеваний, отличающийся высоким риском летального исхода во всех возрастных категориях. Распространённость данного заболевания колеблется, 1-6 случаев на 1 миллион населения. Проблема малоинформативности этиологии, патогенеза, методов лечения ТЭН до сих пор остается актуальной.

**Ключевые слова:** некролиз, эксфолиация, лекарственная аллергия, вторичная инфекция, экскорация

Введение. В 1956 г. А. Лайелл (A. Lyell) описал четырех пациентов с поражением кожи, похожим на распространенный ожог и назвал это состояние токсический эпидермальный некролиз (ТЭН). ТЭН относится к редким синдромам, его распространенность варьирует в разных странах от 1,2 до 6 случаев на 1 млн населения [1, 3, 5, 6]. В большинстве случаев заболевание связано с приемом медикаментов: фенobarбитала, нитрофурантоина, ко-тримаксазола, ампициллина, амоксициллина, аллопуринола, сульфатаксазола, сульфадиазина, сульфацидазина, сульфасалазина, карбамазепина, ламотриджина, фенитоина, фенилбутазона, оксикама и др. [2, 3]. В ряде случаев токсический эпидермальный некролиз может встречаться на фоне инфекционных заболеваний: *M.pneumoniae*, вирусных инфекций (включая ВИЧ), а также после вакцинации (от кори, гриппа, оспы и др.) [4, 7]. Синдром Лайелла может также развиваться после трансплантации костного мозга как тяжелая форма реакции «трансплантат против хозяина» [2]. Синдром Лайелла (Токсический эпидермальный некролиз, ТЭН) – это острое, тяжелое, угрожающее жизни заболевание, характеризующееся распространенным буллезным поражением кожи и слизистых оболочек. Типично появление эпидермального некролиза (симптом Никольского положительный) и эксфолиация кожи, сопровождающиеся тяжелой интоксикацией и нарушениями функций всех органов [3, 6, 8].

Приводим клинический пример, иллюстрирующий сложность как этиологической диагностики, так и лечения тяжелого эпидермального некролиза.

Методы. Больной Е., 45 лет находился на лечении с 25.11.2021 г. по 28.12.2021 года в отделении респираторной медицины и аллергологии Актюбинского медицинского центра г. Актобе, куда был экстренно госпитализирован с диагнозом синдром «Лайелла», вызванный препаратом цефтриаксон. Поступил с жалобами на высыпания в полости рта, по всему телу с пузырями и отслоением кожи на лице, шее, спине, верхних и нижних конечностях, повышение температуры до 38,8 Сo градусов. Кроме того, беспокоили сухость во рту, выраженная общая слабость. Из анамнеза

болезни выяснено, что в связи с появлением жалоб на стоматит обратился в мед. пункт по месту работы (на момент появления высыпаний пациент находился на работе вахтовым методом). Был назначен препарат Цефтриаксон, который пациент получал в течении 5 дней. Во время получения данного лекарственного средства отметил появление на коже головы элементов по типу вялых пузырей с содержимым серого цвета, далее процесс распространился на кожу грудной клетки. По месту жительства был осмотрен стоматологом, ЛОР врачом. Со слов пациента были назначены лекарства (в/в капельные системы, таблетки названия не помнит), на фоне лечения эффекта не наблюдалось, отмечалось распространение и слияние между собой пузырей на область живота, спины, подмышечных впадин, лица, верхних и нижних конечностей. 1 ноября 2021 г. в г. Актау обратился в кожно-венерологический диспансер к дерматологу, где также получал лечение (таблетки, примочки, мази, в/в системы). Название получаемых лекарственных средств не помнит. 5 ноября 2021 г. обратился в кож.вен. диспансер г. Актобе, где находился на стационарном лечении с 5 по 25 ноября 2021 г. с диагнозом «Другие виды пузырчатки». Получал следующее лечение кож.вен. диспансере: ципрофлоксацин 200 мг 1 р/д 5 дней, хитразол 10 мг внутрь 2 р/д 10 дней, фуросемид 20 мг 1 р/д 4 дня, аллергопресс 20 мг 1р/д 4дня, преднизолон 15 мг-25 мг-30 мг 1 р/д 19 дней, тиосульфат натрия 10 мл 30%+физ.р-р 0.9%-200 мл 1 р/д 7 дней, дексаметазон 4 мг 1 р/д 13 дней, диклоген 3 мг/3 мл 1 р/д 5 дней, кетотифен 1 мг 1 р/д 10 дней, аскорбиновая кислота 6 мл+физ.р-р 0.9%-100 мл 1 р/д 2 дня, цеф III 2 р/д 10 дней, преднизолон 30 мг 1 р/д 12 дней, метронидазол 200мл 1р/д 3 дня. На этом фоне 25.11.2021 г. у пациента отмечалось резкое снижение сатурации до 50%, снижение АД до 65/50 мм.рт. ст, в связи с чем был перенаправлен в АМЦ, где был в экстренном порядке госпитализирован в ОАРИТ.

Из анамнеза жизни Кож. вен. заболевания, туберкулез, вирусные гепатиты А, В, С отрицает. Травмы: отрицает. Операции: отрицает. Вредные привычки: отрицает. На «Д» учете по месту жительства с каким-либо



заболеванием не состоит. Сезонную аллергию, бытовую, эпидермальную, пищевую аллергию, аллергию на медикаменты отрицает.

Объективный статус. Состояние крайне тяжелое, больной в сознании, на вопросы отвечает. Лихорадка 38,8° С. Выраженная гиперестезия кожи. Ограничен объем движений из-за боли в коже и мышцах. На коже головы, лица отмечаются корки зеленого цвета (со слов на данные места наносилась примочка в составе которого имеется бриллиантовая зелень). Имеется тотальное поражение кожных покровов: нарушение целостности кожи: на спине обширные ярко-красные эрозированные мокнущие поверхности, на передней поверхности багрово-красных пятен с синюшным оттенком, папул, эрозии покрытой корочкой, на верхних и нижних конечностях отмечается также участки эрозии, при пальпации выраженная болезненность. Ладонно-подошвенные поверхности не поражены. Видимые слизистые: слизистая губ покрыта буро-коричневые корками, в ротовой полости отмечаются высыпания с гнойным налетом.

Поражено около 90% кожи, отмечаются вялые буллы свыше 50%, возвышающиеся над поверхностью кожи, заполненные жидкостью размером свыше 1 см. на Положительный симптом Никольского, резко выраженный на коже живота, спины.

Аускультативно – в лёгких везикулярное дыхание ослаблено в нижних отделах обоих легких. ЧДД - 17 в мин. Сатурация без дотации O<sub>2</sub> 97%. Тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧСС 111 уд в мин., тахикардия. АД 100/70 мм рт.ст, В лабораторных анализах умеренный лейкоцитоз (10,8 x10<sup>9</sup>/л), тромбоцитопения (117x10<sup>3</sup>/л), СОЭ 20 мм/ч. В биохимических анализах незначительное повышение активности трансаминаз (АЛТ 86,3 Ед/л; АСТ 32,8 Ед/л), СРБ количественный 30,8. КТ легких. 25.11.2021 Заключение: Патологических изменений со стороны органов грудной клетки не выявлено. КТ брюшной полости. 25.11.2021 Заключение: КТ картина хронического холецистита. КТ головы. 25.11.2021 г.

Заключение. Патологических изменений со стороны структур полушарий головного мозга, моста и мозжечка не выявлено. Пациент находился в палате отделения интенсивной терапии и реанимации в изолированной палате. Проводилась оксигенотерапия, лечение системными глюкокортикостероидами дексаметазон (стартовая доза 16 мг в/в день с последующим снижением дозы и полной отменой препарата через 3 недели). Чрезвычайно важную роль в ведении больных с тяжелым эпидермальным некролизом играет тщательная топическая терапия. Лечение кожных покровов проводилась «открытым» способом, сменой стерильного постельного белья 2 раза в день, кварцевание палаты. Для обработки кожи тела применяли Риванол примочки 3-4р/д на область язв по 20 минут. На 11 день пребывания в стационаре пациент

из палаты интенсивной терапии и реанимации с улучшением общего состояния был переведен в отделение респираторной медицины и аллергологии. В динамике отмечалось уменьшение экскориации на коже, мокнущия нет, слизистая полости рта чистая. 06.12.2021 вновь стали беспокоить повышение температуры тела, влажный кашель. Аускультативно – в лёгких везикулярное дыхание ослаблено в нижних отделах обоих легких. ЧДД - 19 в мин. Сатурация без дотации O<sub>2</sub> 94%. Сердечно-сосудистая система: область сердца без видимой патологии. Тоны сердца приглушены, ритмичные. АД 100/70 мм рт.ст, ЧСС 106 уд в мин, тахикардия. В лабораторных данных Общий анализ крови от 06.12.2021 лейкоцитоз (10,4 x10<sup>9</sup>/л), анемия 93 г/л, сегментоядерные 92,0%, Скорость оседания эритроцитов 57 мм/час. Биохимический анализ крови от 06.12.2021 СРБ количественный 237,4. По инструментальным методам диагностики КТ легких от 06.12.2021 г. КТ картина более характерна для септической эмболии обоих легких. Левосторонняя нижнедолевая пневмония. Левосторонний экссудативный плеврит. Экссудативный перикардит.

УЗИ сердца. 06.12.2021 г. Исследование на фоне тахикардии ЧСС 130 уд в мин. Стенка аорты уплотнена. Полости сердца не расширены. Расширен ствол легочной артерий. Гипертрофии миокарда нет. Глобальная сократительная способность и насосная функции левого желудочка снижены (ФВ 51%). Снижена степень систолического утолщения МЖП. Систолическая функция правого желудочка сохранена. Диастолическая функция обоих желудочков не определялась из-за тахикардии ЧСС 130 уд. мин. Септальных дефектов не выявлено. Незначительная сепарация листков перикарда. Умеренная легочная гипертензия РСДЛа 40,5 мм.рт.ст. Клапанный аппарат уплотнен. Митральная регургитация легк. ст. Трикуспидальная регургитация легк. ст. Легочная регургитация легк. ст. Аортальная регургитация нет. 07.12.2021 г. УЗИ плевральных полостей Заключение: Умеренный выпот слева. Учитывая присоединение вторичной инфекции респираторных путей была назначена антибактериальная терапия Азитромицин 500 мг x 1 раз в день утром в течение №5 дней -Амикацин 500 мг физ.раствор 0,9% 100 мл в/в капельно. После начала получения антибактериальной терапии отмечалась положительная динамика КТ легких. 13.12.2021 г. КТ картина септической эмболии легких. УЗИ сердца. 21.12.2021 г. Контроль в динамике от 21.12.21 г. в сравнении с ЭХОКГ от 13.12.21. г. Умеренная сепарация листков перикарда. В остальном без динамики. Ультразвуковое исследование плевральных полостей. 23.12.2021 г. Выпота нет. Экссудативный перикардит. Экссудативный левосторонний плеврит В сравнении с предыдущими снимками умеренная положительная динамика. После комплексной терапии прекратилась экссудация на коже, слизистая полости рта чистая,

высыпаний нет. После проведенных 34 дня пребывания в специализированной клинике больной была выписан в удовлетворительном состоянии с диагнозом Осн.: Острая токсико-аллергическая реакция, тяжелой степени тяжести. Синдром Лайелла с тотальным поражением кожных покровов, слизистых ротовой полости и глаз. Осл: Септическая эмболия обоих легких, левосторонняя нижнедолевая пневмония, тяжелой степени. Левосторонний экссудативный плеврит. Экссудативный перикардит.

Выводы. Данный описанный клинический случай свидетельствует о трудности диагностики и дифференциальной диагностики синдрома Лайелла на ранней стадии развития, полиорганном поражении и возможности успешного лечения тяжёлого эпидермального некролиза при обширной площади поражения. Представленный случай позволяет поделиться нашим опытом диагностики и лечения такого редкого заболевания, как токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и будет полезен для дальнейшего изучения этиологии, патогенеза и лечения данного заболевания.

Список литературы:

1. Григорьев ДВ. Многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона и синдром Лайелла – современная трактовка проблемы. Русский медицинский журнал. 2013;22:1073-1083.

2. Ильина НИ, Латышева ТВ, Мясникова ТН. и др. Лекарственная аллергия. Клинические рекомендации. Российский аллергологический журнал. 2013;5:27-40.

3. Advers cutaneous drug eruption / Ed/ L. E. French. – Basel: KARGER, 2012/ - 240 p.

4. Chung WH, Hung SI. Genetic Markers and Danger Signals in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. Allergology International. 2010;59:325-332.

5. Ворожева ИИ, Хашкина ЛА. Токсический эпидермальный некролиз: клинические особенности и терапия. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2014;6:130-132.

6. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. Br J Dermatol 1956;68(11):355-61.

7. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных синдромом Стивенса-Джонсона/токсическим эпидермальным некрозом. Российское общество дерматовенерологов и косметологов М. 2015; 11 с. Federal clinical recommendations on patients with Steven-Johnson Syndrome/toxic epidermal necrolysis. Russian Dermatovenereologists and Cosmetologists Society. M. 2015; 11p. [in Russian]

8. Kardaun SH, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. Acta Derm Venereol 2007;87:144-148.

## ТҮЙІН

З.С. ХАЙРУЛЛИНА, С.Х. ЕСЕКЕЕВА, А.Э. МУЛДАШЕВА, А.А. САТЫБАЛДИЕВА, Н.С. ХАБИБУЛЛИНА

### АУЫР ЭПИДЕРМАЛЬДЫ НЕКРОЛИЗ. КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙДАҒЫ СИПАТТАМА

Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан

Күрделі эпидермальды некролиз (Лайелл синдромы) барлық жас санаттарында өлімге әкеліп соғу қаупі жоғары болуымен ерекшеленетін, сирек кездесетін аурулардың қатарына жататын, заманауи медицинаның маңызды мәселелерінің бірі. Бұл дерттің таралуы 1 миллион халықтың 1-6 адамында кездеседі. КЭН этиологиясы, патогенезі, емдеу әдістері туралы ақпараттың аздығы әлі күнге дейін өзекті мәселелер қатарында.

**Негізгі сөздер:** некролиз, қабыршақтану, дәрілік аллергия, екіншілік инфекция, эксфолиация

## SUMMARY

Z.S. HAIRULLINA, S.H. ESEKEEVA, A.E. MULDASHEVA, A.A. SATYBALDIYEVA, N.S. HABIBULLINA

### SEVERE EPIDERMAL NECROLYSIS. DESCRIPTION OF THE CLINICAL CASE

West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University. Aktobe, Kazakhstan

One of the important problems of modern medicine is severe epidermal necrolysis (Lyell's syndrome), which is considered one of the rare diseases characterized by a high risk of death in all age categories. The prevalence of this disease ranges from 1-6 cases per 1 million population. The problem of little information content of the etiology, pathogenesis, and methods of treatment of TEN still remains relevant.

**Key words:** necrolysis, exfoliation, drug allergy, secondary infection, excoriation

А.Н. ИХАМБАЕВА, Р.Е. АХМЕДИЯ, М.Е. БИХЕРТ, Ш.К. КОШАЕВА, С.Д. БОЛАТБЕК

## ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ – ПЕРСПЕКТИВНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Казахстан

Фармакогенетическое тестирование представляет собой перспективное направление клинической генетики, которое обещает революционизировать область персонализированной медицины. Целью данного исследования является обзор важности фармакогенетического тестирования в клинической практике, и его преимущества в улучшении эффективности терапии и снижении нежелательных побочных эффектов лекарственных средств. Также, рассмотрение актуальных барьеров в этой области, которые препятствуют его интеграции в клиническую практику.

**Ключевые слова:** фармакогенетика, генетический полиморфизм, персонализированная медицина, неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств

Фармакогенетика представляет собой раздел клинической фармакологии и клинической генетики, изучающий генетические особенности пациента, влияющие на фармакологический ответ [1]. Данные генетические особенности являются так называемыми полиморфизмами в участках генов, связанных с белками, носительство которых и является причиной изменения фармакологического ответа на применение лекарственных средств. Гены, кодирующие эти белки, часто называют фармакогенами [2]. Иными словами, фармакогенетический полиморфизм означает модификации генетических вариаций (генов с несколькими аллелями), которые влияют на то, как лекарственные средства метаболизируются или как они взаимодействуют с физиологическими процессами организма человека [2, 3]. В зависимости от участия в фармакокинетике и фармакодинамике лекарственных средств фармакогены кодируют: белки-переносчики всасывания, распределения и выведения лекарственных средств; ферменты, участвующие в биотрансформации лекарственных средств; «молекулы-мишени» лекарств и различные рецепторы, ферменты, ионные каналы, которые функционально связаны с ними [4]. Понимание последствий полиморфизмов фармакогенов является основой фармакогенетики, а инструментом их идентификации – фармакогенетическое тестирование.

Основной целью фармакогенетического тестирования является повышение безопасности и эффективности применения лекарственных средств. Оно проводится с использованием в качестве генетического материала крови или соскоба с буккального эпителия, и применением полимеразной цепной реакции. Преимуществами теста являются простой алгоритм проведения, необходимость в небольшом количестве биоматериала и отсутствие требований специальной подготовки к нему [5].

Выделяют 4 этапа проведения тестирования: идентификация пациента, взятие биоматериала, отправка биоматериала в лабораторию для выполнения фармакогенетического теста и анализ полученных результатов [6].

В настоящее время фармакогенетический тест доступен с определенными классами лекарственных средств (так, например, в области онкологии генетическое тестирование стало рутинной частью медицинской помощи [7] и позволяет врачам оценить терапевтический эффект и возможную неблагоприятную побочную реакцию лекарственных средств, тем самым помогая им принять более обоснованные решения в вопросах фармакотерапии) [8].

Одной из значимых преимуществ фармакогенетического тестирования является то, что оно призвано сделать терапию более персонализированной. Определение «персонализированной медицины» охватывает широкий спектр клинической практики и предполагает использование клинических данных или генетического профиля пациента для принятия решений относительно профилактики, диагностики и лечения заболеваний. В реалиях практической медицины в отношении применения лекарственных средств – это представляет собой оптимальный выбор лекарств и режима дозирования для конкретного пациента [9].

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) признает ценность фармакогенетического тестирования и активно включает генетическую информацию в инструкции как новых лекарственных средств, так и лекарственных средств уже имеющих на рынке [10].

Также клиницистам и медицинским работникам доступно множество ресурсов, позволяющих выбирать лекарственные средства, прогнозировать результаты терапии и предотвращать неблагоприятные побочные реакции:

1. База знаний по фармакогеномике (PharmGKB) представляет собой общедоступную базу данных, размещенную на базе Стэнфордского университета и финансируемую Национальным институтом исследования генома человека Национальных институтов здравоохранения США. PharmGKB собирает, курирует и распространяет обновленную фармакогеномную информацию. Данная база предоставляет информацию о лекарствах, фармакологии, путях биотрансформации

и фармакогенетических маркерах [12]. По состоянию на 9 сентября 2023 года PharmGKB располагает информацией о 993 лекарственных средствах, 230 путях биотрансформации лекарств, 201 аннотациях клинических рекомендаций и 428 аннотациях к инструкциям лекарственных средств из США, Канады, Европы и Японии (<https://www.pharmgkb.org>) [11].

2. Консорциум по внедрению фармакогенетики (CPIC) – еще один онлайн-ресурс, посвященный фармакогенам цитохрома P450 (CYP), которые кодируют класс ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных средств (предоставляет рецензируемые, основанные на доказательной медицине руководства (<https://cpicpgx.org/guidelines/>) [13, 14]. CPIC выпустила 47 руководств, многие из которых обновлялись хотя бы один раз [15].

Использование фармакогенетического тестирования может снизить расходы на здравоохранение, предотвращая назначение неэффективных лекарственных средств, госпитализацию и длительное пребывание в медицинских учреждениях. Это особенно актуально в контексте дорогостоящих лекарственных препаратов и лечения хронических заболеваний. В систематическом обзоре экономических оценок фармакогенетических скрининговых тестов для всех заболеваний результаты показали, что большинство из 80 рассмотренных исследований сообщили о благоприятных экономических результатах [16].

Фармакогенетическое тестирование обещает революционизировать персонализированную медицину, но существует ряд барьеров, которые могут затруднить его широкое внедрение. Ниже приведены некоторые из них:

Сложность интерпретации фармакогенетических результатов. Результаты фармакогенетических тестов, содержащих генетическую информацию, у отдельных лиц, как правило, сложны. Важные фармакогенетические биомаркеры, такие как CYP2D6 или CYP2C9, высоко полиморфны, что затрудняет интерпретацию. Такая интерпретация, как минимум, требует подробной истории приема лекарственных средств каждым пациентом в прошлом, включая дозы, продолжительность и причины прекращения приема. Это необходимо для принятия конкретных клинических мер, которые следует предпринять на основании фармакогенетических результатов тестирования [12].

Недостаточная доступность тестов и руководств по их проведению остается проблемой. По сравнению с другими клиническими методами тестирования, существует относительно ограниченный выбор фармакогенетических тестов, которые в настоящее время применимы в клинической практике. Даже когда такие тесты доступны, их интеграция в процесс принятия клинических решений идет медленно. К препятствиям, возникающим при разработке и внедрении новых тестов, относятся следующие:

- Сложность выявления и интеграции нескольких генетических вариаций, которые могут взаимодействовать друг с другом, в один тест.

- Перевод теста, изначально разработанного на основе средней реакции популяций на уникальный генетический состав человека.

- Необходимость разработки тестов, которые можно эффективно интерпретировать в клиническом контексте.

- Требование к тестам на выявление биологически значимых различий.

- Необходимость прохождения тестов формально-го одобрения регулирующих органов, например, сертификации по улучшению клинических лабораторий (CLIA) в США.

- Отсутствие четко определенных, рецензируемых и основанных на фактических данных руководств, которые могут преобразовать результаты лабораторных испытаний в действенные решения о назначении конкретных лекарственных средств [17].

Образование медицинского персонала. Внедрение фармакогенетического тестирования требует обучения медицинского персонала правильной интерпретации результатов тестирования для повсеместного интегрирования их в клиническую практику. Однако, в настоящее время большинство клиницистов не обладают достаточными знаниями для интерпретации фармакогенетических результатов. По результатам анонимного, перекрестного опроса среди американских врачей по поводу фармакогенетического тестирования 97,6% ответивших врачей согласились с тем, что генетические особенности пациента, могут повлиять на фармакологический ответ, однако только 10,3% посчитали себя достаточно проинформированными о фармакогенетическом тесте, в целом, всего 29,0% врачей получили какое-либо образование в этой области. Данные результаты подчеркивают необходимость более эффективного обучения врачей по вопросам клинической ценности, доступности и интерпретации фармакогенетических тестов [18, 20].

Социально-культурные факторы. Принятие фармакогенетического тестирования может сильно зависеть от культурных и общественных факторов. Разные сообщества могут относиться к генетическому тестированию по-разному, что может повлиять на его распространение. В одном исследовании пациенты опасались предполагаемого негативного влияния результатов фармакогенетического тестирования (23,4%), бремени процесса тестирования (19,1%), также, у пациентов отмечались отсутствие интереса к тесту (14,9%), опасения по поводу рисков, связанных с тестом (8,5%), путаница в отношении теста (6,4%), вопросы конфиденциальности пациента (6,4%), надежность теста (6,4%), другие проблемы (6,4%), пожилой возраст (4,3%) и отсутствие страхового покрытия и высокой стоимости тестирования (4,3%). Воспринимаемое



негативное влияние результатов испытаний было сосредоточено на опасениях по поводу управления отрицательными результатами или назначения большего количества лекарственных средств вследствие результатов фармакогенетического теста [19].

Решение вышеуказанных барьеров будет ключевым звеном успешного интегрирования фармакогенетического тестирования в медицинскую практику и реализации его потенциала в области персонализированной медицины.

Фармакогенетическое тестирование является бесспорным и инновационным инструментом для повышения качества фармакотерапии в здравоохранении. В настоящее время в мире проводятся множество исследований в данной области, которые включают разработку алгоритмов и методов интеграции фармакогенетического тестирования в клиническую практику. По данным ScienceDirect при поиске информации по ключевому слову «pharmacogenetic testing» определяются 16 385 статей, по данным ClinicalKey определяются 6 538 статей, по данным PubMed определяются 3 327 статей, по данным Scopus определяются 3 537 статей и 2 675 статей по базе данных Web of Science, основными направлениями которых являются: использование фармакогенетического тестирования в онкологии, психиатрии, кардиологии, фтизиатрии, а также работы по опыту внедрения фармакогенетического тестирования в первичной медико-санитарной помощи и в стационарах. Исследования в этой области непрерывно продолжаются, что делает его перспективным направлением в медицинской науке, позволяющим учитывать генетические особенности пациентов для персонализации лечения и оптимизации результатов терапии. Вышеперечисленные данные дают общую картину о клинической ценности фармакогенетического тестирования во многих отраслях практического здравоохранения.

В странах СНГ область фармакогенетики находится на стадии активного развития и укрепления важности в клинической практике. Исследования в этой области проводятся ведущими учеными России, среди которых невозможно не отметить д.м.н., профессора Сычёва Дмитрия Алексеевича, чей вклад в развитие фармакогенетики в постсоветском пространстве колоссальный. Важным направлением развития фармакогенетики в СНГ является совершенствование методологии фармакогенетических исследований, внедрение современных технологий секвенирования и анализа геномов, что позволяет более точно и полно оценивать генетический фактор в вопросах выбора оптимальной терапии. В Казахстане в этой области было проведено исследование на базе «Больницы Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан», которое стало одним из первых проведенных исследований в области фармакогенетики, в частности персонализированной терапии статинами.

Также, важно отметить, что ключевым фактором в продвижении фармакогенетического тестирования является коллективный труд исследователей, ученых, медицинского персонала и общественных организаций:

- Множество университетов, исследовательских институтов и лабораторий в нашей стране имеют возможность активно заниматься фармакогенетическими исследованиями. Так как, данное тестирование основано на методе полимеразной цепной реакции (ПЦР), что открывает двери к проведению экспериментальных и клинических исследований, анализу и интерпретации генетических данных.

- Врачи и клиницисты играют ключевую роль в широком применении и распространении фармакогенетического тестирования в клинической практике, используя данные тестирования для персонализации терапии, выбора оптимальной дозировки и прогнозирования реакции пациентов на лекарственные средства.

- Государственные учреждения и регулирующие органы могут заниматься разработкой стандартов и алгоритмов в области фармакогенетического тестирования. Также, участвовать в создании национальных руководств по применению фармакогенетических данных в медицинской практике.

- Фармацевтические компании вносят существенный вклад в здравоохранение страны разрабатывая новые лекарственные средства, учитывая их фармакогенетические характеристики. Исследования фармацевтических компаний помогут определить, какие группы пациентов будут наиболее эффективно и безопасно реагировать на конкретные лекарственные средства.

- Осведомленность общественности и пациентов о фармакогенетике и фармакогенетическом тестировании является важным аспектом. Общественные организации могут проводить образовательные кампании, создавать информационные ресурсы и поддерживать исследования в области фармакогенетики. Пациенты, в свою очередь, будут владеть информацией о таких преимуществах фармакогенетического тестирования как: персонализированность терапии, предотвращение нежелательных побочных эффектов лекарственных средств, оптимизация лечебного процесса, экономия времени и ресурсов и повышение безопасности и удобства лечения.

Синергия усилий всех участников способствует продвижению фармакогенетического тестирования в Казахстане, что, в конечном счете, обеспечит более эффективное и безопасное лечение пациентов.

Заключение

Фармакогенетическое тестирование – это ключевой элемент будущей медицины, обладающий рядом существенных преимуществ в области клинической практики и фармакотерапии, что обеспечивает повышение безопасности и эффективности применения лекарственных средств. Основными характеристиками



фармакогенетического теста являются несложный алгоритм проведения с малой затратой биоматериала и отсутствием требований и специальной подготовки к тестированию. Эта инновационная практика, основанная на анализе генетической информации пациентов, обещает улучшить эффективность терапии, снизить риски нежелательных побочных реакций и перевести здравоохранение на новый уровень персонализации, предоставляя каждому пациенту индивидуально подходящую рекомендацию по лечению. Это особенно важно в случае лечения хронических заболеваний и онкологии, где точность и эффективность лечения играют ключевую роль. Существует обширный спектр информационных ресурсов по фармакогенетике, способствующих выбору, прогнозированию терапевтических исходов и предупреждению нежелательных побочных эффектов лекарственных средств. Путем предотвращения неэффективного лечения и нежелательных реакций, фармакогенетическое тестирование может сэкономить ресурсы системы здравоохранения и снизить затраты на лечение.

Однако, несмотря на свой потенциал, фармакогенетическое тестирование сталкивается с рядом вызовов, включая сложности интерпретации фармакогенетических результатов, недостаточную доступность тестов и руководств, низкий уровень знания медицинских работников в области фармакогенетического тестирования, а также другие социально-культурные факторы, которые влияют на интеграцию тестирования в негативном ключе. Для его успешного внедрения в медицинскую практику необходимо преодолеть данные барьеры.

В целом, фармакогенетическое тестирование представляет собой обнадеживающее направление, которое сможет улучшить качество и результаты лечения для многих пациентов. С развитием технологий, совершенствованием методов анализа генетических данных и сотрудничеством между научным сообществом, медицинскими учреждениями и фармацевтической индустрией, фармакогенетическое тестирование обретет большее значение и станет стандартной практикой в будущей медицине, открыв новые горизонты для персонализированного здравоохранения.

*Список литературы:*

1. Прикладная фармакогенетика. Под ред. Д. А. Сычева.: «Триада». 2021; 496 с.
2. Orrico KB. Basic Concepts in Genetics and Pharmacogenomics for Pharmacists. *Drug Target Insights*. 2019 Dec 3; 13:1177392819886875. doi: 10.1177/1177392819886875. PMID: 31832012; PMID: PMC6891005.
3. Finkelstein J, Friedman C, Hripesak G, Cabrera M. Pharmacogenetic polymorphism as an independent risk factor for frequent hospitalizations in older adults with polypharmacy: a pilot study. *Pharmgenomics Pers Med*. 2016 Oct 14; 9:107-116. doi: 10.2147/PGPM.S117014. PMID: 27789970; PMID: PMC5072537.
4. Сычев, ДА, Кулес ВГ, Ташенова АИ. Фармакогенетическое тестирование - новая медицинская технология. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2010;(2):39-44.
5. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов. Под ред. Д.А. Сычева.: Москва. 2011; 89 с.
6. Wang L, McLeod HL, Weinshilboum RM. Genomics and drug response. *N Engl J Med*. 2011 Mar 24;364(12):1144-53. doi: 10.1056/NEJMra1010600. PMID: 21428770; PMID: PMC3184612.
7. Benjamin A Raby, MD, MPH. Personalized medicine. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>. (Accessed on Sep 06, 2023.)
8. Malsagova KA, Butkova TV, Kopylov AT, Izotov AA, Potoldykova NV, Enikeev DV, Grigoryan V, Tarasov A, Stepanov AA, Kaysheva AL. Pharmacogenetic Testing: A Tool for Personalized Drug Therapy Optimization. *Pharmaceutics*. 2020 Dec 19;12(12):1240. doi: 10.3390/pharmaceutics12121240. PMID: 33352764; PMID: PMC7765968.
9. Stefanicka-Wojtas D, Kurpas D. Personalised Medicine-Implementation to the Healthcare System in Europe (Focus Group Discussions). *J Pers Med*. 2023 Feb 21;13(3):380. doi: 10.3390/jpm13030380. PMID: 36983562; PMID: PMC10058568.
10. Schuck RN, Marek E, Rogers H, Pacanowski M. Clinical and regulatory considerations in pharmacogenetic testing. *Am J Health Syst Pharm*. 2016 Dec 1;73(23):1999-2006. doi: 10.2146/ajhp160476. PMID: 27864207; PMID: PMC6462817.
11. <https://www.pharmgkb.org>.
12. Wan-Chun Chang, Reo Tanoshima, Colin J.D. Ross and Bruce C. Carleton. Challenges and Opportunities in Implementing Pharmacogenetic Testing in Clinical Settings. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. Vol. 61:65-84 (Volume publication date January 2021)<https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-030920-025745>.
13. <https://cpicpgx.org/guidelines>.
14. Relling, M. and Klein, T. (2011), CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 89: 464-467. <https://doi.org/10.1038/clpt.2010.279>.
15. Relling, MV, Klein TE, Gammal RS, Whirl-Carrillo, M, Hoffman JM and Caudle KE. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium: 10 Years Later. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2020;107:171-175. <https://doi.org/10.1002/cpt.1651>.
16. Berm EJ, Loeff M, Wilffert B, et al.. Economic evaluations of pharmacogenetic and pharmacogenomic screening tests: a systematic review. Second update of

- the literature. PLoS One. 2016;11(1):e0146262.
17. Kelan Tantisira MD, MPH, Scott T Weiss MD, MS. Overview of pharmacogenomics. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>. (Accessed on Jun 14, 2023).
  18. Stanek EJ, Sanders CL, Taber KA, Khalid M, Patel A, Verbrugge RR, Agatep BC, Aubert RE, Epstein RS, Frueh FW. Adoption of pharmacogenomic testing by US physicians: results of a nationwide survey. Clin Pharmacol Ther. 2012 Mar;91(3):450-8. doi: 10.1038/clpt.2011.306. Epub 2012 Jan 25. PMID: 22278335.
  19. Lee YM, Manzoor BS, Cavallari LH. and Nutescu, EA. Facilitators and Barriers to the Adoption of Pharmacogenetic Testing in an Inner-City Population. Pharmacotherapy. 2018;38:205-216. <https://doi.org/10.1002/phar.2077>.
  20. Hippman C, Nislow C. Pharmacogenomic Testing: Clinical Evidence and Implementation Challenges. J Pers Med. 2019 Aug 7;9(3):40. doi: 10.3390/jpm9030040. PMID: 31394823; PMCID: PMC6789586.

### ТҮЙІН

А.Н. ИХАМБАЕВА, Р.Е. АХМЕДИЯ,  
М.Е. БИХЕРТ, Ш.К. КОШАЕВА,  
С.Д. БОЛАТБЕК

#### ФАРМАКОГЕНЕТИКАЛЫҚ ТЕСТІЛЕУ – ДЕРБЕСТЕНДІРІЛГЕН МЕДИЦИНАНЫҢ ПЕРСПЕКТИВТІ ТЕХНОЛОГИЯСЫ

Астана медицина университеті, Астана,  
Қазақстан

Фармакогенетикалық тестілеу жекелендірілген медицина саласында революция жасауға уәде беретін клиникалық генетиканың перспективті саласы болып табылады. Бұл зерттеудің мақсаты клиникалық тәжірибеде фармакогенетикалық тестілеудің маңыздылығын, оның терапияны арттырудағы тиімділігін және дәрілік-заттардың жағымсыз әсерлерін азайтуды қарастыру болып табылады. Сонымен қатар, осы саладағы клиникалық тәжірибеде қолдануға кедергі келтіретін кедергілерді қарастыру.

**Түйін сөздер:** фармакогенетика, генетикалық полиморфизм, дербестендірілген медицина, дәрілік заттардың жағымсыз реакциялары

### SUMMARY

A.N. IKHAMBAYEVA, R.E. AKHMEDIYA,  
M.E. BIKHERT, SH.K. KOSHAYEVA,  
S.D. BOLATBEK

#### PHARMACOGENETIC TESTING IS A PROMISING TECHNOLOGY FOR PERSONALIZED MEDICINE

Astana Medical University, Astana, Kazakhstan

Pharmacogenetic testing is a promising area of clinical genetics with the potential to revolutionize the field of personalized medicine. The purpose of this study is to review the importance of pharmacogenetic testing in clinical practice, and its benefits in improving the effectiveness of therapy and reducing drug side effects. Furthermore, this study aims to address the existing impediments that pose challenges to the integration of pharmacogenetic testing into clinical practice.

**Keywords:** pharmacogenetics, genetic polymorphism, personalized medicine, adverse drug reactions