

мы гигагерцевых частот оказывают не одинаковое, но иногда и противоположное действие на надпочечники, модулируя его ответ при стрессе. Данные эксперимента могут быть использованы как научное обоснование применения волновой терапии, осно-

ванной на ЭМИ, в практическом здравоохранении. С другой стороны, негативное влияние антирезонансных режимов требует постоянного контроля и жесткой стандартизации режимов облучения, применяемых в используемых приборах.

Таблица 1

Уровень кортизола сыворотки крови (нмоль/л) и относительная масса надпочечника (мг/100 г) в исследуемых группах

Показатель	Контроль	Стресс	Облучение + стресс			
			65ГГц+С	73ГГц+С	144ГГц+С	167ГГц+С
Уровень кортизола (нмоль/л)	39±2,70	395±22,83*	215±18,90*	33±1,96*	350±36,77*	380±36,90*
Масса, мг/100г	18,5±1,25	21,2±1,21*	19,3±1,63	16,9±0,9*	20,21±1,61*	19,7±1,03

Примечание: * - рd" 0,05 относительно контроля

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Акмаев, И.Г. Нейроиммуноэндокринология: истоки и перспективы развития / И.Г. Акмаев // Успехи физиол. наук. – 2003. - № 4. – С. 4-15.
2. Арзуманов, Ю.Л. Применение мм-волн в клинической медицине (последние достижения) / Ю.Л. Арзуманов / Миллиметровые волны в биологии и медицине: Материалы II Российского симпозиума с международным участием. – М. – ИРЭ РАН. – 1997. – С. 9-13.
3. Бецкий, О.В. Миллиметровые волны в медицине и биологии / О.В. Бецкий, Н.Д. Девятков // Биомедицинская биоэлектроника. – 1998. - № 4. – С. 13-29.
4. Бецкий, О.В. Современные представления о механизмах воздействия низкоинтенсивных волн на биологические объекты / О.В. Бецкий, Н.Н. Лебедева // Милли-

- метровые волны в биологии и медицине. – 2001. - № 3. – С. 17-21.
5. Петросян, В.И. Трансрезонансная функциональная топография. Биофизическое обоснование / В.И.Петросян, М.С.Громов // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 2003. - № 1. – С. 14-19.
6. Петросян, В.И. Роль резонансных молекулярно-волновых процессов в природе и их использование для контроля и коррекции состояния экологических систем / В.И. Петросян, Н.И. Синицын, В.А. Елкин // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2001. - № 5-6. – С. 107-111.
7. Семенова, М.Г. Морфофункциональные изменения надпочечников в ходе развития постстрессорных депрессий у крыс / М.Г.Семенова, В.В. Ракитская, В.Г.Шалапина // Рос.физиол. журнал. – 2005. - № 5. – С. 551-557.

УДК 615.03:616-036.22:615.276(045)

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОТРЕБЛЕНИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ В СТАЦИОНАРЕ ДО И ПОСЛЕ ВНЕДРЕНИЯ ФОРМУЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ

М.Ш. Хуцишвили¹, В.А. Батурин²

ЦРБ Правобережного района РСО-Алания¹
ГОУ ВПО «Ставропольская ГМА Росздрави»²

*Изучено потребление нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в стационаре центральной районной больницы с использованием DDD - технологии до и после внедрения формулярной системы. После введения формуляра лекарственных средств и стандартов лечения потребление НПВП снизилось, стали использоваться современные средства. Реже стали назначаться не показанные и противопоказанные НПВП. Установлено, что ведущим побочным действием НПВП было ослабление эффективности антигипертензивных средств у больных с артериальной гипертонией. НПВП – гастропатии встречались реже, в основном у больных, получавших одновременно несколько НПВП. **Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты, фармакоэпидемиология, формулярная система.*

PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL STUDY OF NON-STEROID ANTIINFLAMMATORY MEDICINE USE IN THE IN-PATIENT DEPARTMENT BEFORE AND AFTER THE FORMULAR SYSTEM ADOPTION

M.Sh. Khutsishvily¹, V.A. Baturin²

CRH of Right-bank district RSO-Alania¹
Stavropol State Medical Academy²

We studied the use of non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAID) at the in-patient department of central district hospital with the application of DDD-techniques before and after the formular system adoption. After introduction of drug formular and treatment standards the use of NSAID was reduced; the physicians began to use modern drugs. Non-

indicated and contraindicated NSAID were prescribed more seldom. It was determined that reduction of antihypertensive drugs efficiency in hypertensive patients was the main side effect of NSAID use. NSAID gastropathy occurred more seldom, and mainly in the patients receiving several NSAIDs simultaneously. **Key words:** non-steroid anti-inflammatory drugs, pharmacoepidemiology, formulary system.

Внедрение формулярной системы предполагает как введение лекарственного формуляра, так и осуществление стандартизации фармакотерапии [1, 2, 4]. При этом ожидается, что формулярная система позволит снизить затраты, связанные с фармакотерапией, а также повысить эффективность и безопасность лечения [3, 4]. Однако результаты внедрения формулярной системы в реальную клиническую практику практически не изучены. В связи с этим представлялось интересным оценить изменения в потреблении нестероидных противовоспалительных препаратов в стационаре центральной районной больницы Правобережного района Республики Северная Осетия-Алания.

Материалы и методы исследования

Было изучено потребление нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в стационаре ЦРБ Правобережного района РСО-Алания (ПМЦРКБ) в 2002 г. – до введения формулярной системы, и в 2005 г. – после внедрения в полном объеме лекарственного формуляра и стандартов лечения. Лекарственный формуляр и стандарты фармакотерапии разрабатывались коллективом ЛПУ на основе рекомендаций МЗ РФ и Формулярного комитета РФ [1, 3].

Интенсивность потребления НПВП в стационаре оценивалась посредством показателя DDD/100 койко-дней, который высчитывался как потребленная за год суточная доза, разделенная на количество койко-дней в году и умноженная на 100 [6]. Эта цифра позволяла оценить, какой процент больных в стационаре ежедневно получает одну дозу НПВП. Для сравнительного анализа потребления НПВП высчитывалась также стоимостная доля каждого из лекарственных средств (ЛС), которая определялась в процентах от общей суммы средств, затраченных на приобретение НПВП.

Стоимостная доля НПВП среди ЛС, потребляемых при лечении больных в стационаре, определялась на основании анализа оборотных ведомостей по закупкам медикаментов ПМЦРКБ за 2002 и 2005 гг. Высчитывалась доля в стоимостном и натуральном выражении всех НПВП, а также доля каждого ЛС. Определялась динамика показателя DDD/100 койко-дней по каждому ЛС и в целом по группе. Выявлялось влияние формулярной системы на структуру и объемы потребления НПВП для лечения стационарных больных.

Для более полной оценки потребления НПВП в стационаре был проведен анализ медицинских карт всех стационарных больных, пролеченных в течение одного месяца (май) в отделениях круглосуточного стационара (225 коек), дневного стационара и стационара на дому (55 коек) в 2002 и в 2005 гг. Количество медицинских карт и проведенных койко-дней за сравниваемые годы было примерно одинаковым: 582 законченных случая (7661 койко-дня) в 2002 г. и 569 случаев (6776 койко-дня) в 2005 г. Определялось, как часто назначаются НПВП больным при стационарном лечении. Оценивалась рациональность назначений в соответствии с утвержденным стандар-

том. Выявлялась частота развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР) при использовании этих препаратов. Определялись также факторы, влияющие на вероятность развития НЛР.

Полученные результаты подвергались статистическому компьютерному анализу с применением стандартного пакета программ Microsoft Excel с расчетом критериев Стьюдента и Фишера [5].

Результаты исследования

Анализ потребления НПВП по данным закупки ЛС для стационара

Выполненное исследование показало, что в 2002 и 2005 гг. потребление НПВП в стационаре различалось. При этом различия касались как общего количества поставок в натуральном и денежном выражении, так и доли различных ЛС этой группы. Явно увеличились финансовые затраты на приобретение лекарств вообще и НПВП в частности (таблица 1), что, скорее всего, является свидетельством улучшения финансовой ситуации в здравоохранении региона. Однако доля НПВП в общем объеме закупки лекарств существенно не изменилась. При этом в стоимостном выражении увеличилось потребление ацетаминофена, метамизола натрия и комбинированных с ним препаратов, кеторолака в таблетках и растворе для инъекций. В то же время уменьшились затраты на покупку ацетилсалициловой кислоты (АСК), метамизола натрия (раствор для инъекций). Вместо индометацина стал активно использоваться нимесулид (таблица 2).

Наиболее информативным показателем для сравнения объемов потребления медикаментов по стационару является DDD/100 койко-дней, который был рассчитан за сравниваемые годы по каждому ЛС (таблица 3). Высчитанный показатель позволил оценить «интенсивность» назначения НПВП в стационаре и продемонстрировал, какой процент госпитальных больных ежедневно получает одну дозу конкретного НПВП.

Оценка потребления НПВП с помощью DDD-анализа выявила в динамике уменьшение частоты назначений стационарным больным НПВП с 93,2% (2002 г.) до 70,6% после стандартизации терапии (2005 г.). Уменьшилось потребление метамизола натрия в виде раствора для инъекций. Снизилось использование АСК, которая в качестве жаропонижающего средства была заменена ацетаминофеном. В связи с этим показатель DDD для последнего препарата увеличился. Отмечен рост DDD для кеторолака в виде раствора для инъекций и уменьшение доли диклофенака натрия. Обнаружены увеличение потребления нимесулида и некоторый рост использования метамизола натрия в таблетках.

Таким образом, анализ удельного веса НПВП в общем объеме израсходованных за год медикаментов за сравниваемые периоды продемонстрировал незначительный рост этого показателя – с 1,7 % до 2,3 %. Однако оценка динамики показателя DDD/100 койко-дней показала, напротив, снижение масштабов использования НПВП в стационаре за сравниваемые годы. Возможно, что это в значительной мере связа-

но с регламентацией потребления ЛС вследствие внедрения в 2003 г. формуляра ЛС и стандартов терапии.

Анализ частоты назначения НПВП в стационаре

Выполнена экспертная оценка сложившейся практики назначения НПВП больным стационара до и после введения стандартов терапии. Были изучены карты всех стационарных больных, пролеченных в течение одного месяца (май) в 2002 и 2005 гг. При лечении больных в стационаре ПМЦРКБ лекарственные средства из группы НПВП назначались в 2005 г., согласно стандартам, утвержденным в 2003 г. по следующим показаниям:

- Лихорадка (ацетаминофен, метамизол натрия).
- Воспаление различного генеза (диклофенак натрия, нимесулид, мелоксикам, лорноксикам).
- Болевой синдром различного генеза (метамизол натрия и препараты на его основе, диклофенак, кеторолак, нимесулид, лорноксикам, мелоксикам).
- АСК в качестве дезагреганта у больных с ИБС и нарушениями ритма, а также для лечения и профилактики у больных с нарушениями мозгового кровообращения по ишемическому типу.

В ходе анализа медицинских документов 569 больных, которые лечились в стационаре в мае 2005 г., было установлено, что НПВП были назначены 355 пациентам (62,39 %). В 2002 г. эти препараты были назначены 298 пациентам из 582 госпитализированных больных (51,2%). Все назначения НПВП, по данным экспертизы, можно было разделить на показанные (обоснованные) и не показанные. Кроме того, части больных НПВП были показаны, но не назначены.

В 2005 г. у 91,3 % больных назначения НПВП были вполне обоснованы. В 2002 г. применение НПВП было показано только в 78,2% случаях ($p < 0,001$). В 2005 г. в 8,4% экспертных случаев НПВП были не показаны, но назначены. В 2002 г. таких случаев необоснованного применения было гораздо больше - 21,8 %, ($p < 0,001$). НПВП были показаны, но не назначены у 6,7 % больных в 2005 г. и у 9,7 % больных в 2002 г.

В 45 случаях в 2002 г. больные получали одновременно более одного НПВП (15,1%). В 2005г. случаев совместного применения нескольких НПВП было несколько меньше (11,8 %).

Изменился и состав применяемых НПВП. Если в 2002 г. чаще назначались АСК, препараты метамизола натрия, индометацин, то в 2005 г. прослеживается тенденция к более широкому применению препаратов ацетаминофена, кеторолака, диклофенака натрия (таблица 4).

Нежелательные фармакологические эффекты ЛС отмечены в 24 медицинских картах в 2002 г. и в 22 в 2005 г., что составило соответственно 8,1 % и 6,2 % от числа случаев назначений НПВП. При этом наиболее часто НЛР развивались при использовании АСК или комбинации нескольких НПВП (таблица 5). После стандартизации фармакотерапии количество побочных реакций, обусловленных назначением нескольких НПВП, снизилось почти в два раза. Однако были зарегистрированы НЛР на ацетаминофен, нимесулид и лорноксикам.

Следует отметить, что наиболее часто при назначении НПВП у больных отмечалось побочное действие в виде повышения уровня АД у больных

с артериальной гипертонией. Это, в свою очередь, требовало коррекции антигипертензивной терапии. Резистентность АД к антигипертензивной терапии наблюдалась достаточно часто у больных, принимавших АСК и комбинации нескольких НПВП. В 2005 г., после внедрения формулярной системы, снижение эффективности антигипертензивной терапии при назначении АСК или сочетаний НПВП друг с другом наблюдалось реже, чем в 2002 г. Однако было обнаружено, что повышение АД наблюдается при использовании диклофенака, нимесулида, лорноксикама. Следует обратить внимание на то, что селективный ингибитор ЦОГ-2 нимесулид также снижал эффективность антигипертензивной терапии.

Другой, достаточно часто отмечаемой НЛР, являлась НПВП-гастропатия. Это осложнение развивалось у больных, получавших АСК. Несколько реже оно наблюдалось у пациентов, принимавших диклофенак натрия и метамизол натрия. Обращало на себя внимание достоверное возрастание частоты этих побочных реакций при назначении двух и более препаратов из группы НПВП. Следовательно, комбинация нескольких НПВП при лечении стационарных больных повышает вероятность развития побочного действия лекарственной терапии. После внедрения формулярной системы количество подобных НЛР также имело тенденцию к снижению.

При анализе документации за 2002 г. из 298 случаев назначения НПВП в двух стационарных картах выявлены наиболее тяжелые НЛР, которые привели к значительному увеличению сроков пребывания больных в стационаре. У одного пациента развилось обострение язвенной болезни желудка на фоне приема диклофенака натрия и метамизола натрия по поводу остеохондроза с люмбоишиалгией. У другого больного с диагнозом ИБС, получавшего также АСК и гепарин, наблюдалось язвенное кровотечение.

При экспертизе медицинских карт за 2005 г. у двух больных также отмечены тяжелые НЛР. В одном случае комбинированное применение диклофенака натрия, кеторолака и метамизола натрия по поводу болей в тазобедренных суставах у больного, получающего параллельно лечение ИБС (в том числе АСК и гепарин), осложнилось желудочно-кишечным кровотечением. В другом случае при одновременном назначении диклофенака натрия (в инъекциях) и нимесулида (в таблетках) при лечении воспалительного заболевания женских половых органов возникла острая язва желудка (подтвержденная на ЭГДС). Лечение этого осложнения вызвало существенное увеличение сроков пребывания пациентки в стационаре.

Склонность к полипрагмазии при лечении больных в стационаре, в частности, комбинирование НПВП с целью усиления эффекта, давало более серьезные НЛР, чем монотерапия этими препаратами. Развитию осложнений способствовало также отсутствие настойчивости врачей при лечении больных, относимых к группам риска.

Изучение потребления НПВП в стационаре подтвердило высокую частоту назначений НПВП, хотя затраты на приобретение этих средств в целом по стационару были незначительными. Можно констатировать, что с введением формулярной системы рациональность применения НПВП возрос-

ла. В частности, в структуре назначаемых больным НПВП после стандартизации лечения уменьшилась доля метамизола натрия, АСК, прекращено использование индометацина, выросло потребление ацетаминофена, кеторолака, нимесулида. Реже стали назначаться комбинации НПВП друг с другом. Стандартизация применения НПВП уменьшает также вероятность побочных действий препаратов данной группы. Необходимо иметь в виду, что наиболее частым побочным действием НПВП является снижение эффективности антигипертензивной терапии у больных с артериальной гипертонией.

Выводы:

1. Внедрение лекарственного формуляра и стандартизация фармакотерапии в многопрофильном стационаре, согласно данным DDD-анализа, снизили потребление НПВП.

2. После введения формулярной системы изменилась структура потребления НПВП в пользу более безопасных средств.

3. После стандартизации лечения уменьшилось количество необоснованных назначений НПВП, реже назначались одновременно несколько НПВП.

4. Стандартизация терапии способствовала некоторому снижению числа нежелательных реакций на НПВП.

Таблица 1

Доля НПВП в годовом объеме закупки медикаментов по ПМЦРКБ в 2002-2005 гг.

	2002 г.	2005 г.
Объем финансовых средств по статье 10 «Медикаменты»	9 622 627 руб.	26 285 913 руб.
Сумма средств, израсходованная на закупку НПВП	163 584 руб.	604 576 руб.
Доля НПВП в общем объеме медикаментов (%)	1,7	2,3

Таблица 2

Стоимостная доля НПВП, использованных при лечении больных стационара

ЛС, форма выпуска	2002 г. (%)	2005 г. (%)
Метамизол натрия, раствор для инъекций	46,5	25,3
Метамизол натрия, таб.	9,5	11,3
Ацетаминофен, таб.	2,6	11
АСК, таб.	3,2	0,5
Диклофенак натрия, раствор для инъекций	23,6	11,6
Кеторолак, раствор для инъекций.	6,5	29
Кеторолак, таб.	-	7,5
Нимесулид, таб.	-	11,2
Индометацин, таб.	4,6	-
Другие НПВП	23,5	14,6

Таблица 3

Показатель DDD/100 койко-дней для НПВП по ПМЦРКБ в 2002 и 2005 гг.

ЛС, форма выпуска	2002 г. DDD/100 койко-дней	2005 г. DDD/100 койко-дней
Метамизол натрия, таб.	3,7	4,5
Метамизол натрия, раствор для инъекций	30,2	12,7
Ацетаминофен, таб.	0,5	2,5
АСК, таб.	19,3	14,4
Диклофенак натрия, раствор для инъекций	25,6	5,2
Кеторолак, раствор для инъекций	3,2	14,2
Кеторолак, таб.	2,1	1,8
Нимесулид, таб.	-	15,3
Индометацин, таб.	8,6	-
Суммарный показатель для группы НПВП	93,2	70,6

Таблица 4

Частота назначений НПВП стационарным больным в ПМЦРКБ в 2002-2005 гг.

ЛС, форма выпуска	Частота назначений	
	2002 г.	2005 г.
АСК, таб.	21,4%	13,8%*
Метамизол натрия и комбинированные препараты, раствор для инъекций	60,4%	22,2%***
Диклофенак натрия, раствор для инъекций	10,7%	7,6%
Индометацин, таб.	5,03%	0
Ацетаминофен, таб., сироп	-	9 %
Кеторолак, раствор для инъекций	-	10,1%
Нимесулид, таб.	-	4,2 %
Мелоксикам, таб.	-	0,5 %
Лорноксикам, таб.	-	0,5 %
Комбинация НПВП	15,1%	11,8%

* - достоверные различия между 2002 и 2005 гг. при $p < 0,05$ и *** - при $p < 0,001$.

Таблица 5

Частота НЛР при назначении НПВП больным в стационаре

ЛС	2002 г.		2005 г.	
	Число больных, получавших ЛС	Число больных с НЛР (%)	Число больных, получавших ЛС	Число больных с НЛР (%)
АСК, таб.	n=64	8 (12%)	n=49	9 (18,3%)
Метамизол натрия, раствор для инъекций	n=180	5 (3%)	n=79	1 (1,3%)
Диклофенак натрия, раствор для инъекций	n=32	-	n=27	2 (7,4%)
Ацетаминофен, таб., сироп	n=0	-	n=32	1 (3,1%)
Нимесулид, таб.	n=0	-	n=15	2 (13%)
Лорноксикам, раствор для инъекций	n=0	-	n=2	1 (50%)
Комбинация НПВП	n=45	12 (26,6%)*	n=42	6 (14,2%)*

*** - достоверные отличия с группами, получавшими диклофенак и метамизол натрия, при $p < 0,001$;

* - статистически значимые различия с группой больных, получавших метамизол натрия, при $p < 0,05$.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Методические рекомендации по разработке протоколов ведения больных / П.А. Воробьев, С.Г. Горохова, Е.В. Илюхина и др. // Пробл. станд. в здравоохран. - 2002. - №6. - С. 3-63.
 2. Котельников, Г.П. Доказательная медицина – научно-обоснованная медицинская практика / Г.П.Котельников, А.С.Шпигель. – Самара: СамГМУ, 2000. – 116 с.
 3. Основы стандартизации в здравоохранении в условиях обязательного медицинского страхования: Учебное пособие / Под ред. В.З.Кучеренко, А.И.Вялкова, П.А.Воробье-

ва. – М.: ММА им. И.М.Сеченова, Федеральный фонд ОМС, 2000.- 392 с.

4. Основы стандартизации в здравоохранении: Учебное пособие / Под ред. А.И.Вялкова, П.А.Воробьева. – М.: Ньюдиамед, 2002. – 216 с.

5. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

6. Страчунский, Л.С. Фармакоэпидемиология: основные понятия и практическое применение / Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов, С.А. Рачина // Клиническая фармакология и терапия. – 2001. – Т. 10. – № 4. – С. 25-27.

