

АННОТАЦИЯ

**к докторской диссертационной работе Асан Айнұр Асанқызы на тему
«Исследования клинической эффективности и безопасности лекарственных
препаратов при хронической болезни почек», представленной на соискание степени
доктора философии (PhD) по образовательной программе
«D141-Медицина (8D10110-Медицина)»**

Актуальность исследования:

Хроническая болезнь почек (ХБП) является одной из наиболее значимых медицинских и социальных проблем современной системы здравоохранения. Данное заболевание характеризуется высокой распространённостью, прогрессирующим течением, а также высоким риском осложнений и летальных исходов. В Казахстане отмечается рост распространённости ХБП и уровня смертности от этого заболевания, что, в свою очередь, создаёт существенную нагрузку на систему здравоохранения и общество в целом. Поскольку клиренс многих лекарственных препаратов ухудшается по мере снижения функции почек, пациенты, находящиеся на диализе, относятся к наиболее сложной категории в отношении подбора и коррекции доз лекарственных средств.

Пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) нуждаются в длительной и сложной фармакотерапии, что зачастую связано с одновременным применением нескольких лекарственных препаратов, в результате чего возрастает риск полипрагмазии, побочных эффектов, лекарственных взаимодействий и нефротоксических осложнений.

Ключевым условием обеспечения качественной медицинской помощи является рациональное использование фармакотерапии. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет рациональную фармакотерапию как лечение, назначаемое в соответствии с клинической ситуацией, с учётом индивидуальных потребностей пациента, на соответствующий период времени и с минимально возможными затратами.

В такой ситуации особое значение приобретает оценка клинической эффективности и безопасности применяемых лекарственных препаратов, а также определение рациональности лекарственной терапии с учётом степени нарушения функции почек. При недостаточной оценке безопасности лекарственных средств возможно ухудшение течения заболевания, учащение госпитализаций и рост затрат на лечение.

Поэтому изучение эффективности, безопасности и фармакоэкономической обоснованности фармакотерапии, применяемой при ХБП, является актуальным научным направлением в контексте совершенствования клинической практики, оптимизации лекарственной помощи и повышения качества жизни пациентов.

Цель исследования:

Исследование распространённости хронической болезни почек и оценка эффективности и безопасности фармакотерапии, назначаемой в реальной клинической практике.

Задачи исследования:

1. Определить распространённость, заболеваемость и уровень смертности среди пациентов с ХБП в Республике Казахстан на основе данных Единой национальной электронной системы здравоохранения за период 2014–2020 годов.
2. Проанализировать и оценить эффективность и безопасность лекарственных средств, назначаемых пациентам с ХБП: рациональность дозирования, уровень полипрагмазии и нежелательные реакции, обусловленные лекарственными взаимодействиями.
3. Провести фармакоэкономический анализ лекарственных средств, назначаемых пациентам с ХБП на амбулаторном и стационарном уровнях.

Материалы и методы исследования:

Исследование было проведено систематически, в формате ретроспективного когортного исследования. На этапе планирования был выполнен анализ научной литературы и определены актуальные проблемы. В соответствии с целью и задачами

исследования был использован комплекс эпидемиологических, фармакоэпидемиологических, фармакоэкономических и статистических методов.

Научная новизна исследования:

Впервые на основе данных Единой национальной электронной системы здравоохранения была изучена распространённость, заболеваемость и смертность среди пациентов с ХБП в Республике Казахстан. Это отражает эпидемиологическое бремя ХБП в стране.

Эффективность и безопасность лекарственных средств, назначаемых пациентам с ХБП, были определены и рассмотрены в комплексном формате. Полученные результаты позволяют оценить особенности лекарственного обеспечения пациентов с ХБП и безопасность проводимой фармакотерапии, что служит основанием для оптимизации лечения.

Проведён фармакоэкономический анализ лечения, назначаемого пациентам с ХБП на амбулаторном и стационарном уровнях, определена рациональность закупа применяемых лекарственных средств. Результаты исследования способствуют выбору наиболее эффективных лекарственных препаратов для пациентов с ХБП.

Теоретическая значимость исследования:

Теоретическая значимость работы заключается в выявлении влияния клинических и экономических факторов на фармакотерапевтическую эффективность лекарственных средств, назначаемых пациентам с ХБП.

Это, в свою очередь, позволяет разрабатывать эффективные стратегии обеспечения данных пациентов рациональными и безопасными лекарственными средствами. Полученные результаты могут служить основой для дальнейших научных исследований в этом направлении и для их внедрения в клиническую практику, что обеспечит их широкое применение в будущем.

Полученные в работе результаты и выводы могут быть использованы в образовательном процессе, включая подготовку лекционных материалов и практических заданий. Это способствует повышению квалификации нефрологов, клинических фармакологов и специалистов в сфере здравоохранения.

Практическая значимость исследования:

1. Результаты исследования позволяют оптимизировать выбор лекарственных средств для врачей многопрофильных больниц, а также предотвратить возникновение нежелательных реакций.
2. Своевременное назначение эффективного и безопасного лечения пациентам с ХБП способствует предотвращению или замедлению прогрессирования почечной недостаточности, снижению риска перехода на диализ и увеличению продолжительности жизни пациентов.
3. Полученные результаты служат основанием для оценки соответствия лечения пациентов с ХБП национальным клиническим протоколам и международным рекомендациям, усиления обоснованности лекарственных назначений, а также для включения эффективных и безопасных препаратов в лекарственные формуляры лечебных организаций.

Публикации по диссертационной работе статьи в зарубежных научных изданиях, входящих в базы данных Scopus и Web of Science:

1. Assan A. et al. A retrospective analysis of pharmacotherapy in Kazakhstan: Assessment of the rational prescription and use of antibiotics in the nephrology department of a multidisciplinary hospital //Electronic Journal of General Medicine. – 2022. – Т. 19. – №. 6.
2. Assan A. et al. Medication Prescribing Patterns for Chronic Kidney Diseases: Analysis of Drug-Dose Adjustments, Polypharmacy, and Drug Interactions //Turkish Journal of Nephrology. – 2024. – Т. 33. – №. 4. – С. 324-332.

3. Zhakhina G. et al. Analysis of chronic kidney disease epidemiology in Kazakhstan using nationwide data for 2014–2020 and forecasting future trends of prevalence and mortality for 2030 //Renal failure. – 2024. – Т. 46. – №. 1. – С. 2326312.

4. Kim V. et al. Late diagnosis of CKD and associated survival after initiation of renal replacement therapy in Kazakhstan: analysis of nationwide electronic healthcare registry 2014–2019 //Renal Failure. – 2024. – Т. 46. – №. 2. – С. 2398182.

Статьи в научных изданиях, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования РК:

1. Assan A. et al. Epidemiology of glomerular diseases in Kazakhstan during the period of 2014–2019: data from the Unified national electronic healthcare system //Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan. – 2024. – Т. 21. – №. 1. – С. 55-60.

2. Бүйректің гломерулярлы ауруы фармакотерапиясындағы дәрі-дәрмектердің жанама әсерлерін талдау, Журнал: Фармация Казахстана, февраль, №1 (252), 2024. Раздел: Клиническая медицина и фармакология. ISSN 2310 — 6115. Online ISSN 3006-0818.

3. Analysis of drug supply expenditures on patients on d monitoring with glomerular disease in Shymkent. Журнал: «Фармация-Казахстана», февраль, №1, 2025. Раздел: Клиническая медицина и фармакология. ISSN 2310 — 6115. Online ISSN 3006-0818.

Научные доклады на международных научно-практических конференциях:

7 – (Kuala Lumpur/Malaysia, Bangkok/Thailand, Sakarya/Turkey, Dushanbe/Tajikistan, Bali/Indonesia, Ташкент/Узбекистан, Шымкент/Казахстан).

Положение выносимые на защиту:

1. В период 2014–2020 годов эпидемиологическое бремя ХБП в Республике Казахстан значительно возросло. Распространённость ХБП увеличилась в четыре раза, а показатель смертности — приблизительно в три раза. Аналогичная динамика выявлена при гломерулярных заболеваниях: их распространённость и смертность также увеличились в несколько раз. Полученные данные свидетельствуют о росте эпидемиологического бремени ХБП и гломерулярных заболеваний в течение исследуемого периода.
2. Анализ эффективности и безопасности лекарственной терапии у пациентов с ХБП выявил существенные отклонения, связанные с рациональностью фармакотерапии. Более чем в 80% назначений корректировка дозы не проводилась в соответствии со стадией ХБП; 23,4% применяемых препаратов оказались нефротоксичными; среднее количество лекарственных средств на одного пациента достигало 9,5, что указывает на выраженную полипрагмазию. Были установлены частые случаи неправильного дозирования и высокая распространённость потенциально опасных лекарственных взаимодействий. Полученные результаты свидетельствуют о наличии значимых клинических рисков, связанных с несоблюдением принципов безопасной и рациональной фармакотерапии при ХБП.
3. Фармакоэкономический анализ лекарственных средств, назначаемых пациентам с ХБП, показал, что значительная их часть не включена в ГОФ (Государственный общий формуляр), что формирует дополнительную финансовую нагрузку на медицинские организации. Также установлено, что структура применения антибиотиков не полностью соответствует классификации AWaRe, рекомендованной ВОЗ: основная доля расходов приходилась на препараты группы Watch, тогда как доля группы Access была значительно ниже. Полученные данные демонстрируют выраженные отклонения реальной практики лекарственных назначений от фармакоэкономических принципов рациональной терапии.

Заключение

Клиническая эффективность и безопасность лекарственной терапии у пациентов с ХБП является одним из актуальных направлений современной медицины. Это связано с тем, что у таких пациентов изменяются фармакокинетика и фармакодинамика лекарственных средств, что приводит к снижению эффективности терапии и одновременному увеличению риска развития токсических эффектов. Поэтому комплексная

оценка клинической эффективности, безопасности и экономической обоснованности лекарственных средств, применяемых у пациентов с почечными заболеваниями в условиях Казахстана, является важнейшим условием обеспечения рациональной фармакотерапии. В рамках данного исследования были всесторонне проанализированы эпидемиологические показатели хронических заболеваний почек, включая гломерулярные заболевания, а также особенности фармакотерапии и лекарственной безопасности в Республике Казахстан. Полученные результаты предоставили ценные данные о распространённости ХБП. Цели и задачи диссертации были выполнены в полном объёме.

Согласно эпидемиологическим данным, в период 2014–2020 годов распространённость ХБП в Казахстане значительно увеличилась: если в 2014 году регистрировались 10 346 случаев на один миллион населения, то в 2020 году этот показатель достиг 38 287. Частота составила 6365 человек на миллион населения против 4040 человек, а показатель смертности от всех причин вырос почти в три раза — с 279 до 916 случаев на миллион населения. В 2020 году число зарегистрированных случаев ХБП составило 713 348. Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении смертности, связанной с ХБП: в 2020 году зарегистрировано 17 068 случаев. Динамика распространённости гломерулярных заболеваний также была неблагоприятной: если в 2014 году зарегистрировано 7756 случаев, то в 2019 году — уже 30 686. Смертность от всех причин увеличилась с 254 до 1025 на миллион населения. Число новых случаев также выросло — с 4875 в 2014 году до 6320 в 2019 году. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями при гломерулярных болезнях являлись сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания и артериальная гипертензия. Полученные данные показали, что за исследуемый период распространённость гломерулярных заболеваний увеличилась в четыре раза, а смертность — в три раза. Данное исследование является одним из первых работ в Центральной Азии, в частности в Казахстане, посвящённых оценке бремени хронических заболеваний почек. Несмотря на выявление 211 655 пациентов, было установлено, что уровень диагностики ХБП остаётся недостаточным. Эти данные подтверждают возрастающее социально-экономическое бремя ХБП и гломерулярных заболеваний.

В ходе анализа эффективности и безопасности фармакотерапии у пациентов с ХБП было выявлено, что полипрагмазия, несоответствия лекарственных комбинаций и риск нефротоксичности встречаются достаточно часто. В исследование было включено 98 лекарственных средств, назначенных пациентам с ХБП, и проведён их анализ в соответствии с АТХ-классификацией (АТС). Наиболее часто назначаемыми оказались препараты, воздействующие на сердечно-сосудистую систему (группа С), что объясняется высокой распространённостью гипертонии и сердечно-сосудистых осложнений; препараты, влияющие на кроветворение (группа В), включая препараты железа, средства для лечения анемии и антикоагулянты; а также препараты для лечения заболеваний пищеварительной системы и нарушений метаболизма (группа А) — антидиабетические средства, витамины и минеральные комплексы. Несмотря на редкое назначение, клинически обоснованными препаратами являлись системные противомикробные средства (группа J) и иммуномодуляторы или противоопухолевые препараты (группа L), преимущественно применяемые у пациентов после трансплантации. Наиболее часто назначались амлодипин, метформин, диуретики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и витамины.

Распространённость полипрагмазии в исследуемой популяции была высокой: лёгкая степень — 12,2%, умеренная — 48,2%, тяжёлая — 39,6%. В среднем на одного пациента приходилось 8 лекарственных средств. Среди всех назначений 23,4% препаратов были нефротоксичными, 53,0% — безопасными, а безопасность 23,4% лекарственных средств была недостаточно доказана. Шесть препаратов (ацикловир, кетопрофен, нитрофурантоин, симвастатин, циклофосфамид и эноксапарин) часто назначались в дозах, не соответствующих уровню функции почек.

Кроме того, были выявлены ряд потенциально опасных лекарственных сочетаний, в том числе:

1. Пентоксифиллин + спиронолактон — риск развития гиперкалиемии и нарушений артериального давления;
2. Кетопрофен + пентоксифиллин — риск гастроинтестинальной и почечной токсичности;
3. Пентоксифиллин + эноксапарин — повышенный риск кровотечений;
4. Нитрофурантоин + симвастатин — риск гепатотоксичности и миопатии;
5. Кетопрофен + спиронолактон — риск гиперкалиемии и снижения функции почек;
6. Кетопрофен + эноксапарин — высокий риск тяжёлых кровотечений.

Среди этих комбинаций наиболее часто встречалось сочетание пентоксифиллина и спиронолактона, которое в условиях тяжёлой полипрагмазии назначалось более 30 раз. Из 98 препаратов 23 (23,5 %) требовали коррекции дозы в зависимости от функции почек. Однако 19 из них (19,3 %) были назначены в дозах, не соответствующих конкретной стадии ХБП. Наиболее высокая частота ошибок в дозировании отмечена для пентоксифиллина (92,7 %) и нитрофурантоина (37,1 %); аналогичные несоответствия выявлены также для симвастатина, спиронолактона, кетопрофена и эноксапарина. Отдельные препараты (нитрофурантоин, кетопрофен) применялись, несмотря на наличие противопоказаний при ХБП.

Данные национальной системы фармаконадзора (2017–2019 гг.) показали, что количество сообщений о нежелательных лекарственных реакциях (НЛР) увеличилось с 1 858 до 2 229 случаев (+16,7 %). Число сообщений, поступивших от фармацевтических компаний, выросло на 30,7 %.

В 2019 году наиболее часто НЛР вызывали следующие группы лекарственных средств: антибактериальные препараты (68,1 %), средства, влияющие на центральную нервную систему (9,9 %), гематологические препараты (5,3 %) и препараты для терапии сердечно-сосудистых заболеваний (3,8 %).

У пациентов с ХБП наиболее частыми нежелательными реакциями были гиперкалиемия, кровотечения, головокружение, тошнота и острое снижение функции почек. В то же время алгоритм Наранжо для оценки причинно-следственной связи между приёмом препарата и развитием НЛР не применялся, что является важным ограничением действующей системы фармаконадзора.

В целом полученные результаты показали, что фармакотерапия у пациентов с ХБП в Казахстане в значительной степени основана на международных рекомендациях и направлена на контроль артериальной гипертензии, коррекцию анемии и поддержание метаболического равновесия. Однако высокая частота полипрагмазии, большое количество ошибок в дозировании и наличие опасных лекарственных комбинаций являются факторами, снижающими безопасность фармакотерапии.

В этой связи строгий контроль назначений, индивидуальный подбор доз с учётом функции почек, а также активное участие клинических фармакологов являются крайне важными условиями повышения эффективности и безопасности лечения пациентов с ХБП. Результаты экономического анализа выявили ряд недостатков в лекарственной политике Казахстана. Было установлено, что структура потребления антибиотиков по классификации AWaRe не в полной мере соответствует требованиям ВОЗ. За весь период исследования суммарные расходы на антибиотики, относящиеся к группе контролируемых (Watch), составили 3 300 190,49 тенге, или 66 % от общей суммы. На антибиотики группы доступных (Access) пришлось лишь 1 538 907,89 тенге, или 31 %. Оставшиеся 3 % приходились на препараты, не включённые в классификацию AWaRe, поскольку по ним отсутствовали полные данные.

В глобальной структуре потребления антибиотиков ВОЗ ставит цель, чтобы 60 % приходилось на группу Access и 40 % — на группу Watch, что позволяет обеспечить рациональное использование ключевых антибиотиков и сохранить их эффективность.

Следовательно, в Казахстане существует необходимость в систематическом контроле структуры потребления антибиотиков и усилении соответствующих мероприятий.

Кроме того, были зарегистрированы ряд потенциально опасных лекарственных взаимодействий, включая:

- в 2018 году в тройку лидеров вошли: цефтриаксон — 36,02 %, цефазолин — 16,39 %, левофлоксацин — 14,49 %;
- в 2019 году: цефтриаксон — 41,96 %, амоксициллин в комбинации с ингибитором бета-лактамаз — 19,49 %, цефазолин — 13,66 %;
- в 2020 году: цефтриаксон — 49,22 %, амоксициллин с ингибитором бета-лактамаз — 15,30 %, цефазолин — 12,74 %;
- в 2021 году: меропенем — 26,31 %, амоксициллин с ингибитором бета-лактамаз — 18,06 %, цефтриаксон — 17,70 %.

Таким образом, было подтверждено, что структура потребления антибиотиков по AWaRe в Казахстане не соответствует целевым ориентирам ВОЗ, что требует проведения систематического мониторинга и усиления мер по рациональному использованию антибактериальных препаратов.

Кроме того, в ходе исследования было показано, что антибиотики из резервной группы (Reserve) не использовались, хотя их наличие и рациональное применение являются одним из ключевых требований ВОЗ. Эти результаты свидетельствуют о необходимости внедрения и развития службы клинической фармации, в задачи которой входит оценка обоснованности назначения и применения лекарственных препаратов, включая антибиотики, мониторинг нежелательных реакций, а также консультирование пациентов и медицинских работников по вопросам безопасного и эффективного использования лекарственных средств. Реализация таких мер позволит повысить качество медицинской помощи и снизить финансовые затраты.

Результаты анкетирования врачей показали, что при назначении лекарственной терапии пациентам с ХБП имеется ряд серьёзных недостатков. Так, 45 % респондентов не учитывают показатель скорости клубочковой фильтрации (СКФ), а лишь 36,7 % осознают необходимость коррекции дозы. Это свидетельствует о недостаточном уровне обеспечения безопасной фармакотерапии.

Кроме того, только 32 % врачей признают необходимость изменения дозы при патологии печени, а 8 % вообще не владеют информацией о безопасности лекарственных средств при ХБП. Подобные тенденции повышают риск полипрагмазии, учащения побочных реакций и осложнений, а также ведут к увеличению стационарных затрат. Результаты исследования убедительно продемонстрировали актуальность проблемы лекарственной безопасности у пациентов с ХБП и гломерулярными заболеваниями (ГЛА). Эпидемиологические данные подтверждают устойчивый ежегодный рост распространённости и смертности при этих патологиях, а анализ фармакотерапии выявил высокую частоту полипрагмазии и лекарственных взаимодействий. В условиях широкого применения нефротоксичных препаратов и потенциально опасных лекарственных комбинаций возрастает риск дальнейшего ухудшения функции почек, роста числа осложнений и увеличения частоты госпитализаций.

В связи с этим усиление системы фармаконадзора при лечении пациентов с ХБП является ключевым механизмом обеспечения безопасности и эффективности лекарственной терапии. В данном направлении необходимо проводить систематический анализ лекарственных назначений, оценку факторов риска с участием клинических фармацевтов, а также развивать культуру сообщения о нежелательных реакциях. Интеграция фармаконадзора с электронной системой здравоохранения и внедрение цифровых инструментов поддержки клинических решений создадут условия для раннего выявления лекарственных рисков.

Таким образом, полученные в работе результаты убедительно подтверждают необходимость разработки и внедрения комплексной системы фармаконадзора для

обеспечения эффективной и безопасной фармакотерапии у пациентов с ХБП в Казахстане. Представленные данные о эффективности и безопасности фармакотерапии при ХБП обладают высокой научной и клинической значимостью и могут служить важной основой для дальнейшего совершенствования нефрологической помощи в стране

Выводы

1. Эпидемиологические показатели хронических болезней почек, включая гломерулярные заболевания

Распространённость хронической болезни почек (ХБП) в Республике Казахстан увеличилась с 10 346 случаев на миллион населения в 2014 году до 38 287 случаев в 2020 году, то есть выросла в 4 раза. В то же время заболеваемость снизилась с 6 365 до 4 040 случаев на миллион населения, что соответствует снижению в 1,5 раза. Показатель смертности от всех причин увеличился с 279 до 916 случаев на миллион населения, то есть вырос в 3 раза.

При анализе вклада гломерулярных заболеваний (ГЛА) в показатели ХБП установлено, что в период 2014–2020 годов распространённость ГЛА увеличилась в 4 раза, а смертность — в 3 раза. Таким образом, результаты исследования подтверждают значительное увеличение эпидемиологического бремени ХБП и ГЛА в Казахстане.

2. Дозовая рациональность, полипрагмазия и лекарственные взаимодействия у пациентов с ХБП

Анализ безопасности лекарственных средств, назначенных пациентам с ХБП, показал, что 23,4% препаратов обладают нефротоксичностью, 53,02% являются безопасными, а в отношении 23,4% лекарств отсутствует информация об их эффективности и безопасности.

Было выявлено 6 неправильно дозированных препаратов (Ацикловир, Кетопрофен, Нитрофурантоин, Симвастатин, Циклофосфамид, Эноксапарин натрия). Среднее количество назначаемых лекарственных препаратов на одного пациента составило 9,5. У 82,6% лекарственных средств дозировка не была скорректирована в соответствии со стадией ХБП. Низкая полипрагмазия выявлена у 12,2% пациентов, умеренная — у 48,2%, тяжёлая — у 39,6%, при этом наибольшая доля пришлась на стадию ХБП-1. Эти данные подтверждают частое наличие клинической несогласованности и лекарственных рисков в фармакотерапии пациентов с ХБП.

3. Фармакоэкономический анализ лекарственных средств, назначенных пациентам с ХБП на стационарном и амбулаторном уровнях

Фармакоэкономическая экспертиза лекарственных средств, назначенных пациентам с ХБП, показала, что присутствие препаратов, не включённых в Казахский национальный лекарственный формуляр, создаёт дополнительную финансовую нагрузку для медицинской организации.

Структура применения антибиотиков не соответствовала классификации AWaRe, рекомендованной ВОЗ.

За весь период наблюдения суммарные расходы на антибиотики группы Watch составили 3 300 190,49 тенге (66%).

На антибиотики группы Access было израсходовано лишь 1 538 907,89 тенге (31%). Оставшиеся 3% приходились на препараты, не включённые в классификацию AWaRe. Эти показатели продемонстрировали несоответствие структуры применения антибиотиков стандартам ВОЗ и подчеркнули необходимость совершенствования фармакоэкономической политики.