

**Махмудова Одина Алишеровна**

**ОЦЕНКА РАЦИОНАЛЬНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ  
СРЕДСТВ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ И РИСК  
ЛЕКАРСТВЕННОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ ВОДНЫХ ОБЪЕКТОВ**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

**Научный руководитель:**

**Хазиахметова Вероника Николаевна** – кандидат медицинских наук, доцент

**Официальные оппоненты:**

**Батищева Галина Александровна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Решетько Ольга Вилоровна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственной медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

Защита диссертации состоится «29» апреля 2026 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.012.01 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49 и на сайте организации: <https://kazan-gmu.ru>.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

Г. Р. Хасанова

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), значительная доля лекарственных средств (ЛС) используется не по назначению, что приводит к накоплению большого количества неиспользованных ЛС (Управление ООН по лекарственным средствам. Рациональное назначение и использование ЛС<sup>1</sup>, McRae D. et al., 2021). Нерациональное использование ЛС не только снижает эффективность лечения и повышает риск нежелательных лекарственных реакций, но и может приводить к лекарственной контаминации окружающей среды, что, в свою очередь, может оказывать негативное воздействие на биологические объекты (Rogowska J., 2022). Это свидетельствует о целесообразности применения принципов рациональной фармакотерапии на всех этапах лечения и надлежащего обращения с неиспользованными и просроченными ЛС с целью минимизации фармацевтических отходов.

### **Степень разработанности темы**

Зарубежные исследования посвящены отношению конечных потребителей к практике утилизации неиспользованных и просроченных ЛС, а также влиянию ЛС на водные биологические объекты (например, эстрогенсодержащих препаратов на репродуктивную систему рыб, антидепрессантов на инстинкт самосохранения рыб) (Dzieweczynski T. L., et al., 2013; Hallgren P., et al., 2012). Однако публикаций по ассортиментному анализу утилизируемых ЛС, оценке их количества и выявлению потенциальных лекарственных загрязнителей с использованием фармакоэпидемиологических методов не найдено. В Российской Федерации отсутствуют исследования, посвященные осведомленности населения о проблеме лекарственной контаминации окружающей среды, эффективности организации раздельного сбора просроченных и неиспользованных ЛС, а также их качественному и количественному анализу при утилизации. Таким образом, изучение роли рационального использования ЛС в снижении лекарственной контаминации окружающей среды, а также оценка эффективности организации раздельного сбора ЛС для последующей надлежащей утилизации являются актуальной темой исследования и перспективной для внедрения полученных результатов в практическую деятельность.

### **Цель исследования**

Изучить рациональность использования лекарственных средств в амбулаторной практике в сочетании с анализом неиспользованных пациентами

<sup>1</sup>URL:<https://syntheticdrugs.unodc.org/syntheticdrugs/ru/access/rational-prescription-and-use.html>

лекарственных препаратов, методами их утилизации и риском лекарственной контаминации водных объектов на примере города Казани.

### **Задачи исследования**

1. Оценить рациональность использования лекарственных средств в рамках программы дополнительного льготного лекарственного обеспечения (ДЛЛО) в условиях городской поликлиники г. Казани по методологии ABC/VEN-анализа, безопасность фармакотерапии у пациентов старше 65 лет по критериям Бирса и распространенность полипрагмазии.

2. Изучить основные методы утилизации просроченных и неиспользованных лекарственных препаратов, которые используют потребители лекарств и оценить их осведомленность о безопасной утилизации.

3. Провести анатомо-химическо-терапевтическая/defined daily dose (ATX/DDD)-анализ неиспользованных лекарственных средств, собранных у пациентов поликлиник г. Казани для выявления наиболее значимых потенциальных лекарственных загрязнителей.

4. Выполнить качественный и количественный анализ поверхностных вод водных объектов г. Казани на наличие остатков лекарственных средств: трициклических антидепрессантов, диклофенака.

5. Оценить наличие фармакологической активности диклофенака в концентрациях, обнаруженных в поверхностных водах водных объектов г. Казани, экспериментально на модели острого каррагенинового воспаления.

### **Научная новизна**

Впервые в Российской Федерации была изучена осведомленность конечных потребителей лекарственных средств и студентов медицинских вузов о проблеме контаминации окружающей среды лекарственными средствами, о методах надлежащей утилизации неиспользованных и просроченных лекарственных средств.

Впервые в г. Казани оценили эффективность внедрения программы раздельного сбора неиспользованных и просроченных лекарственных средств от населения для дальнейшей надлежащей утилизации.

Впервые с помощью ATX/DDD-анализа лекарственных средств, сданных на утилизацию, было выявлено реальное количество неиспользованных лекарственных средств и выявлены наиболее значимые потенциальные лекарственные загрязнители окружающей среды.

Впервые в поверхностных водах г. Казани с помощью метода иммунохимического анализа показано наличие в малых концентрациях нестероидного противовоспалительного средства (НПВС) (диклофенака) и лекарственных средств, содержащих трициклическую группу.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Выявлено нерациональное использование денежных средств в рамках программы ДЛЮ (2019-2022 гг.): дисбаланс затрат на второстепенные и жизненно важные ЛС. Были установлены случаи полипрагмазии и гиперполипрагмазии у пациентов старше 65 лет, а также назначение ЛС из перечня потенциально не рекомендованных лекарственных средств (ПНЛ) для назначения пожилым пациентам в соответствии с критериями Бирса.

Установлено, что конечные потребители ЛС и студенты-медики обеспокоены последствиями лекарственной контаминации окружающей среды, заинтересованы в создании специальных пунктов сбора просроченных и неиспользованных ЛС для дальнейшей надлежащей их утилизации и готовы сдавать просроченные лекарства в данные пункты сбора.

В работе показано, что использование АТХ/DDD-анализа ЛС, сданных на утилизацию, позволяет выявить реальное количество неиспользованных ЛС, выделить препараты-лидеры, которые потенциально могут являться наиболее значимыми загрязнителями окружающей среды. В пробах поверхностных вод г. Казани установлено наличие лекарственных средств, содержащих трициклическую группу и НПВС (диклофенак) в сверхмалых концентрациях.

## **Методология и методы исследования**

Для решения поставленных задач использовались фармакоэпидемиологические, фармакоэкономические и экспериментальные методы исследования.

Дизайн исследования на животных согласуется с принципами проведения экспериментов на лабораторных животных и основывается на принципах биоэтики. Исследование осуществлялось в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ № 199н от 01.04.2016 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики», с Международными рекомендациями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997).

## **Положения, выносимые на защиту:**

1. За 4-летний период (2019-2022 гг.) изучения рациональности использования финансовых средств на лекарственное обеспечение выявлен дисбаланс в структуре затрат дополнительного льготного лекарственного обеспечения между финансированием жизненно важных и второстепенных лекарственных средств, при этом в 2022 году прослеживается положительная тенденция к увеличению доли средств, направляемых на закупку жизненно важных препаратов.

2. За 4-летний период (2019-2022 гг.) изучения рациональности использования лекарственных средств у пациентов старше 65 лет были установлены случаи полипрагмазии и гиперполипрагмазии, а также назначение лекарственных средств из перечня потенциально не рекомендованных для назначения пожилым пациентам в соответствии с критериями Бирса.

3. Конечные потребители лекарственных средств и студенты медицинских вузов осознают потенциальные риски лекарственной контаминации окружающей среды и заинтересованы в организации централизованной системы раздельного сбора просроченных и неиспользованных лекарственных средств для дальнейшей надлежащей утилизации. В результате организации раздельного сбора просроченных и неиспользованных лекарственных средств в поликлиниках г. Казани было собрано 1213 торговых наименований лекарственных средств, что соответствует 707 международным непатентованным наименованиям (МНН).

4. Нестероидное противовоспалительное средство – диклофенак в малых дозах, сопоставимых с концентрациями в поверхностных водах, проявляет противовоспалительное действие на модели острого каррагенинового воспаления и оказывает гастротоксическое действие на слизистую оболочку желудков мышей.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность исследования обусловлена репрезентативным объемом выборки, с использованием адекватных методов исследования.

По теме диссертации опубликованы 22 работы, включая 2 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Результаты исследования представлены на Всероссийской с международным участием школе-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Материалы и технологии XXI века» (Казань, 2021, 2022), Ежегодной всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Безопасность фармакотерапии: *poli posere!*» (Казань, 2021; Москва, 2024), VIII Международном научном медицинском форуме «Белые цветы» (Казань, 2021), Поволжском онкологическом форуме (Казань, 2022), Всероссийской научно-практической онлайн-конференции с международным участием «Проблемы общественного здоровья и здравоохранения» (Курск, 2022), Международной конференции The 15th congress of the European association for clinical pharmacology and therapeutics (Афины, 2022), VII Межрегиональной научно-практической конференции «От клинических рекомендаций – к клиническим алгоритмам» (Волгоград, 2022), Межрегиональной научно-образовательной конференции с международным участием «Пациент. Врач. Лекарство.» (Казань,

2023), Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2023» (Москва, 2023), Межрегиональной научно-практической конференции «День психического здоровья. Актуальные вопросы психотерапии» (Казань, 2023).

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ.

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно выполнены все этапы диссертационного исследования, включая поиск, анализ литературных источников по теме диссертации. Совместно с научным руководителем были определены цель, задачи и дизайн исследования, а также сформулированы основные выводы. Диссертант самостоятельно провела анализ баз данных аптечной организации, сформировала базу данных по просроченным и неиспользованным ЛС, полученным от пациентов поликлиник г. Казани, провела экспериментальные исследования и выполнила статистическую обработку полученных результатов.

Вклад автора является определяющим и заключается в проведении анализа и интерпретации полученных результатов на всех этапах исследования. Все разделы диссертационной работы написаны и оформлены диссертантом самостоятельно.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 171 странице машинописного текста, включает 29 рисунков, 9 таблиц и имеет разделы: введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты и обсуждения, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список литературы (25 отечественных и 104 зарубежных источников) и 5 приложений.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в ФГАОУ ВО КФУ и одобрена локальным этическим комитетом (протокол № 898а от 26 сентября 2022 г.).

Объекты исследования:

- реестры ЛС, отпущенных по программе ДЛЛО населению, прикрепленному к поликлинике №7 г. Казани Республики Татарстан;
- ответы респондентов, полученные при анкетировании на платформе Google Forms;
- ЛС, собранные у пациентов поликлиник г. Казани путем организации отдельного сбора просроченных и неиспользованных ЛС;
- образцы проб (№9) поверхностных вод г. Казани из трех источников в июне 2021 г.;
- белые лабораторные мыши-самцы (21 особь), полученные из питомника филиал «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России.

Статистическая обработка данных выполнялась в программе MS Excel. Количественные переменные при нормальном распределении генеральной совокупности представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения. Для определения статистической значимости в исследованиях использовали t-критерий Стьюдента для выборок с равными дисперсиями при уровне доверия 95%. Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ . Для оценки нормальности распределения данных использовали тест Шапиро-Уилка, при значении теста больше 0,05, нулевую гипотезу о нормальности не отвергали.

### Результаты и обсуждение

#### **1. Результаты изучения рациональности использования ЛС по программе ДЛЛО в условиях городской поликлиники**

##### **1.1. Результаты ABC/VEN-анализа затрат на ЛС по программе ДЛЛО за 2019–2022 гг.**

Оценка затрат на ЛС по программе ДЛЛО с помощью методологии ABC/VEN-анализа выявила нерациональное распределение бюджета. В 2019-2021 гг. основная доля бюджета направлялась на закупку необходимых ЛС (категория E), при этом низкая доля затрат приходилась на закупку жизненно важных ЛС (категория V), а рекомендуемая доля на второстепенные ЛС (категория N) была превышена. Динамика расходов демонстрирует положительную тенденцию: в 2022 г. на закупку жизненно важных ЛС потрачено 16,2% бюджета, что почти в 3 раза больше по сравнению с 2019-2021 гг. Расходы

на второстепенные ЛС превышали рекомендуемую долю в 2019 и 2020 гг. (13,7% и 10,6%), тогда как в 2021 и 2022 гг. наблюдалось снижение до 2,6% и 7,3% бюджета соответственно. Согласно рекомендациям ВОЗ, 70-90% бюджета должно направляться на закупку жизненно важных ЛС, 10-20% – необходимых ЛС и 5-10% – второстепенных ЛС.

### **1.2. Результаты по изучению распространения полипрагмазии у пациентов старше 65 лет**

Среднее число назначений ЛС на одного пациента старше 65 лет в месяц в 2019 г. составило  $2,07 \pm 0,04$  МНН, в 2020 г. –  $2,10 \pm 0,04$  МНН, в 2021 г. –  $1,57 \pm 0,03$  МНН, в 2022 г. –  $2,00 \pm 0,04$  МНН.

Распространенность полипрагмазии (частота назначений 5 и более ЛС с различными МНН на одного пациента в месяц) среди пациентов старше 65 лет в 2019 г. составила 11,2% (81 пациент), в 2020 г. – 13,1% (90 пациентов), 2021 г. – 1,3% (7 пациентов) и в 2022 г. – 9,8% (62 пациента).

Наибольшее число пациентов с полипрагмазией наблюдалось в 2020 г. – 13,1% (90 пациентов), а наименьшее – в 2021 г. 1,3% (7 пациентов). Установлены случаи гиперполипрагмазии (назначения 9 и более ЛС одновременно): в 2019 г. – 0,3%, в 2020 г. – 0,9% и в 2022 г. – 0,4%. Полипрагмазия повышает риск нежелательных лекарственных реакций и лекарственных взаимодействий.

### **1.3. Результаты изучения рациональности и безопасности назначения ЛС пациентам старше 65 лет по критериям Бирса**

По программе ДЛЮ в 2019 г. ЛС были отпущены 723 пациентам старше 65 лет, в 2020 г. – 685 пациентам, в 2021 г. – 559 пациентам, в 2022 г. – 631 пациенту старше 65 лет.

В 2019 г. пациентам старше 65 лет было выписано 7982 рецепта на ЛС, из них 964 (12,1%) – на ЛС, потенциально неприемлемые для пожилых пациентов. В 2020 г. было выписано 7712 рецептов, из них 836 (10,8%) на ПНЛ. В 2021 выписано 3494 рецепта, из них 339 (9,7%) на ПНЛ. В 2022 г. выписано 5843 рецепта, из них 616 (10,5%) на ПНЛ по критериям Бирса.

На первом месте по частоте назначений среди ПНЛ для использования у пожилых пациентов было гипогликемическое средство – глибенкламид, применение которого у лиц старше 65 лет ассоциировано с высоким риском тяжелой длительной гипогликемии (American Geriatrics Society Beers Criteria, 2023). Второе место по частоте назначения занимал калийсберегающий диуретик – спиронолактон, относящийся к перечню «лекарственные средства, которые следует избегать или снижать дозы, опираясь на функцию почек у пожилых» согласно критериям Бирса.

Если суммировать частоту назначения всех применяемых НПВС (кетопрофен, кеторолак, диклофенак, ибупрофен) среди пожилых пациентов, то оказывается, что НПВС были третьими по частоте назначения из ПНЛ ежегодно (2019-2022 гг.) (рисунок 1, рисунок 2). Согласно критериям Бирса, избыточное назначение НПВС пациентам старше 65 лет повышает риск развития НПВС-гастропатии вплоть до госпитализации и смерти (American Geriatrics Society Beers Criteria, 2023).

Полученные данные свидетельствуют о частом назначении ПНЛ пациентам пожилого и старческого возраста в соответствии с критериями Бирса (в среднем за 4 года – 28,2% пациентов старше 65 лет), что может быть связано с повышением риска развития нежелательных лекарственных реакций и других неблагоприятных клинических исходов.

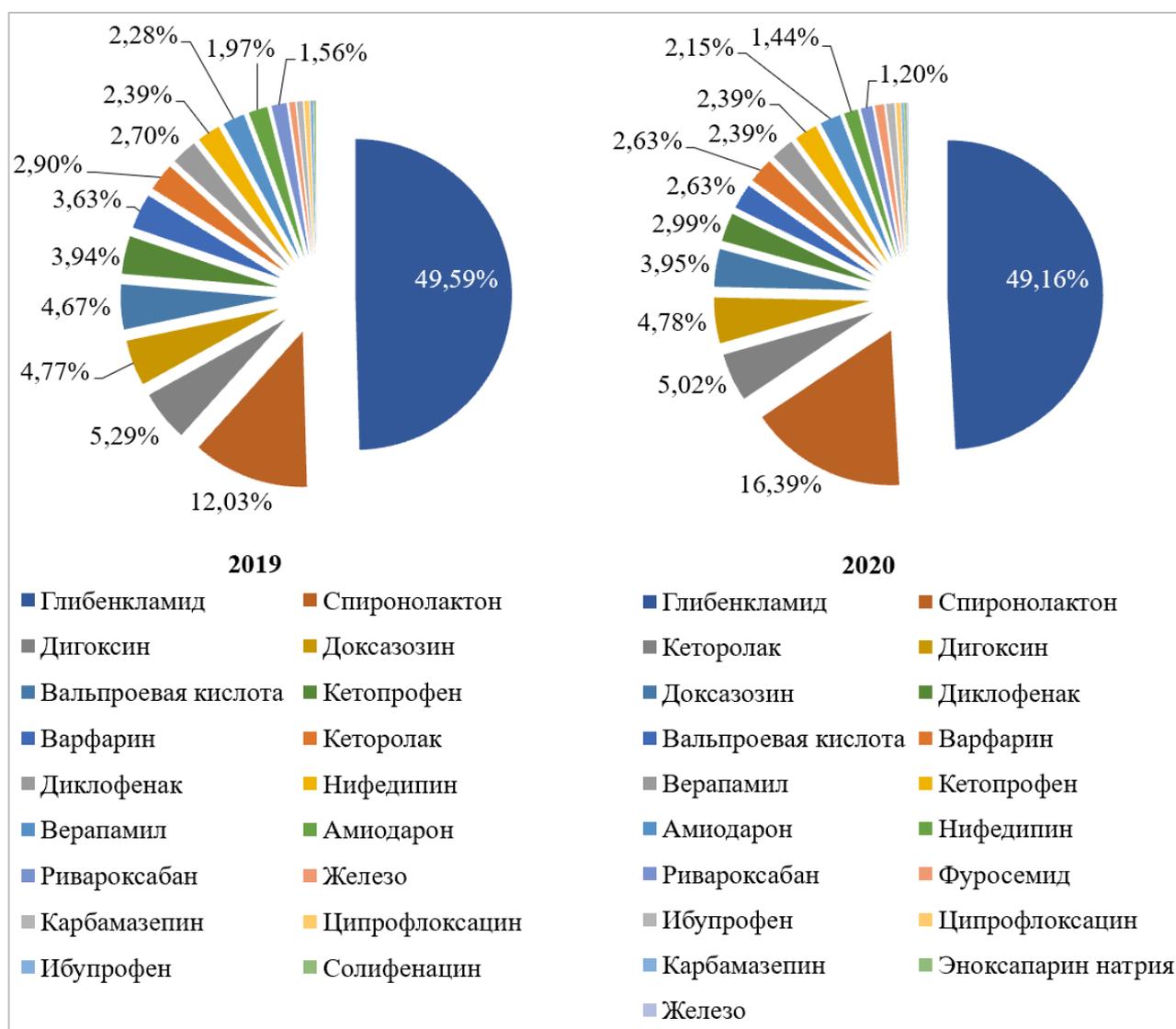


Рисунок 1 – Частота назначения различных ЛС, потенциально неприемлемых для пожилых пациентов по критериям Бирса в рамках программы ДЛЛО за 2019 г. и 2020 г. (Городская поликлиника №7 г. Казани)

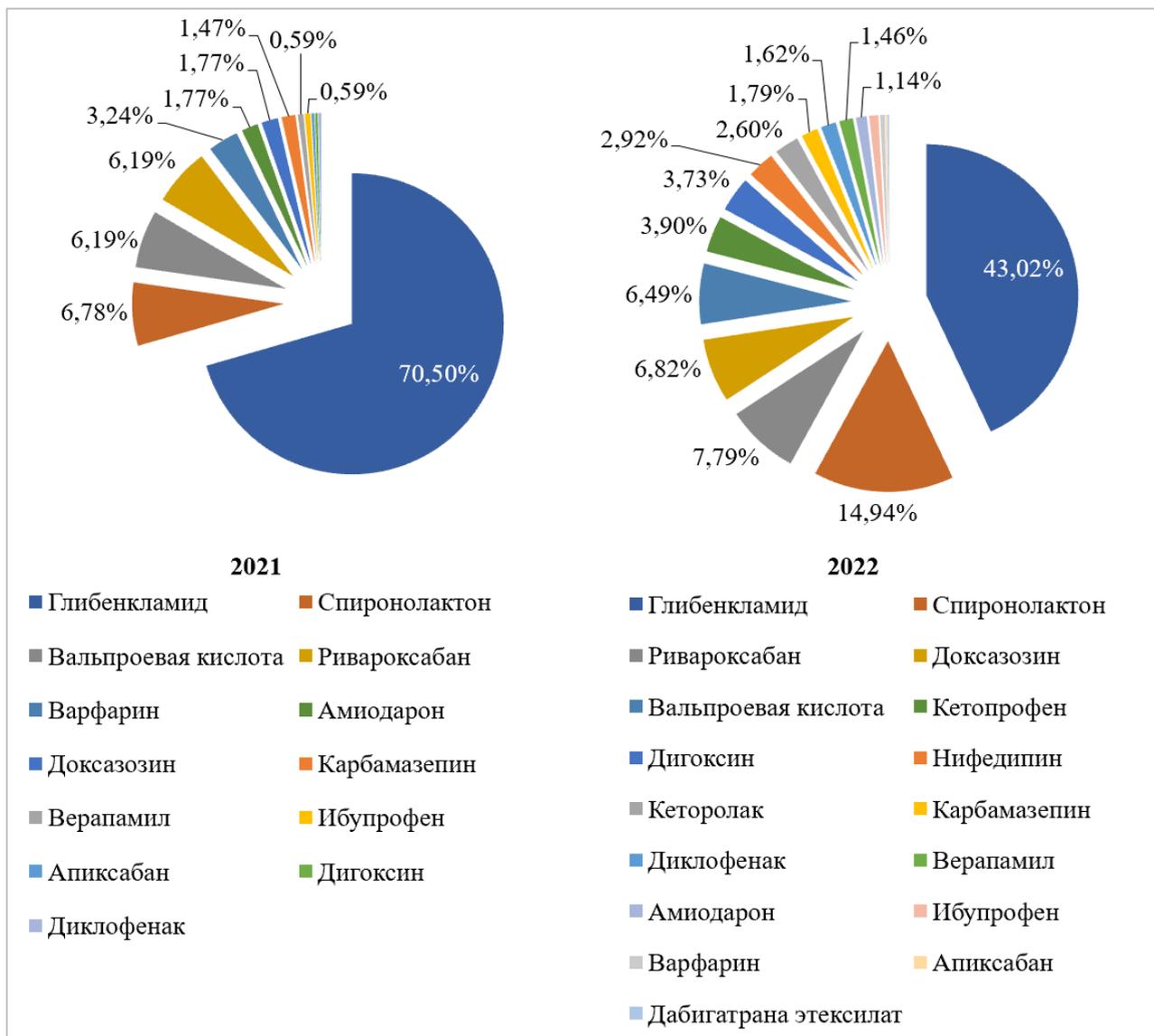


Рисунок 2 – Частота назначения различных ЛС, потенциально неприемлемых для пожилых пациентов по критериям Бирса в рамках программы ДЛЛО за 2021 г. и 2022 г. (Городская поликлиника №7 г. Казани)

## 2. Изучение отношения потребителей к безопасной утилизации просроченных и неиспользованных ЛС и анализ собранных просроченных и неиспользованных ЛС

### 2.1. Результаты изучения осведомленности потребителей и студентов-медиков о безопасной утилизации просроченных и неиспользованных ЛС

В анонимном анкетировании с использованием Google Forms приняли участие всего 328 респондентов: 123 (37,5%) студенты медицинских вузов и 205 (62,5%) конечные потребители ЛС. Анкетирование проводилось в период с октября 2022 г. по январь 2024 г. Средний возраст респондентов  $28,22 \pm 1,10$  лет.

При анализе ответов установлено, что у 295 респондентов (92,48%) в аптечках преобладали ЛС безрецептурного отпуска, у 24 (7,52%) – отпускаемые по рецепту. У 209 респондентов (65,52%) в аптечках преобладали НПВС, у 45 (14,11%) противовирусные средства, у 35 респондентов (10,97%) препараты для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и др.

Чаще всего истекали сроки годности у НПВС (15,05%), антибиотиков (13,79%), препаратов для лечения заболеваний ЖКТ (9,4%) и др.

69,1% студентов-медиков (85 из 123) не изучали в рамках образовательной программы риски экологического загрязнения ЛС.

90% респондентов (296 из 328) были заинтересованы в надлежащей утилизации просроченных и неиспользованных ЛС.

## **2.2. Результаты АТХ/DDD-анализа ЛС, собранных путем организации раздельного сбора просроченных и неиспользованных ЛС**

В рамках организации пунктов сбора просроченных и неиспользованных ЛС в двух поликлиниках г. Казани за период с ноября 2022 г. по апрель 2024 г. было собрано 4737 упаковок ЛС с уникальной серией производителя, что соответствует 1213 торговым наименованиям, 707 МНН и 195 наименованиям биологически активных добавок (БАД). Всего было собрано 243 кг ЛС и БАД в первичной упаковке, которые были переданы для надлежащей утилизации в утилизирующую компанию «Таланид-ЭКО», имеющую лицензию на утилизацию отходов класса «Г».

Из 4737 собранных упаковок ЛС 3287 (69,4%) относились к твердым лекарственным формам, 1100 (23,2%) – к жидким лекарственным формам, 350 (7,4%) – к мягким лекарственным формам. Среди них 2588 (54,6%) ЛС были отечественного производства, 2149 (45,4%) – зарубежного. Срок годности истек у 4006 (84,5%) собранных препаратов, 258 (5,4%) имели действующий срок годности.

Из 707 МНН ЛС для 299 наименований ВОЗ установлены DDD (средняя поддерживающая суточная доза). При анализе собранных ЛС по МНН с помощью АТХ/DDD-анализа установлено, что наибольшее количество DDD приходилось на препараты группы С (сердечно-сосудистая система) – 25,7%, группы А (пищеварительный тракт и обмен веществ) – 25,4%, группы В (кровь и система кроветворения) – 18,1% и группы R (Дыхательная система) – 7,3% (рисунок 3).

Наибольшее количество DDD приходилось на колекальциферол, цианокобаламин, преднизолон, фолиевую кислоту, ацетилсалициловую кислоту, аторвастатин, гликлазид, амлодипин, омепразол и фуросемид (рисунок 4).

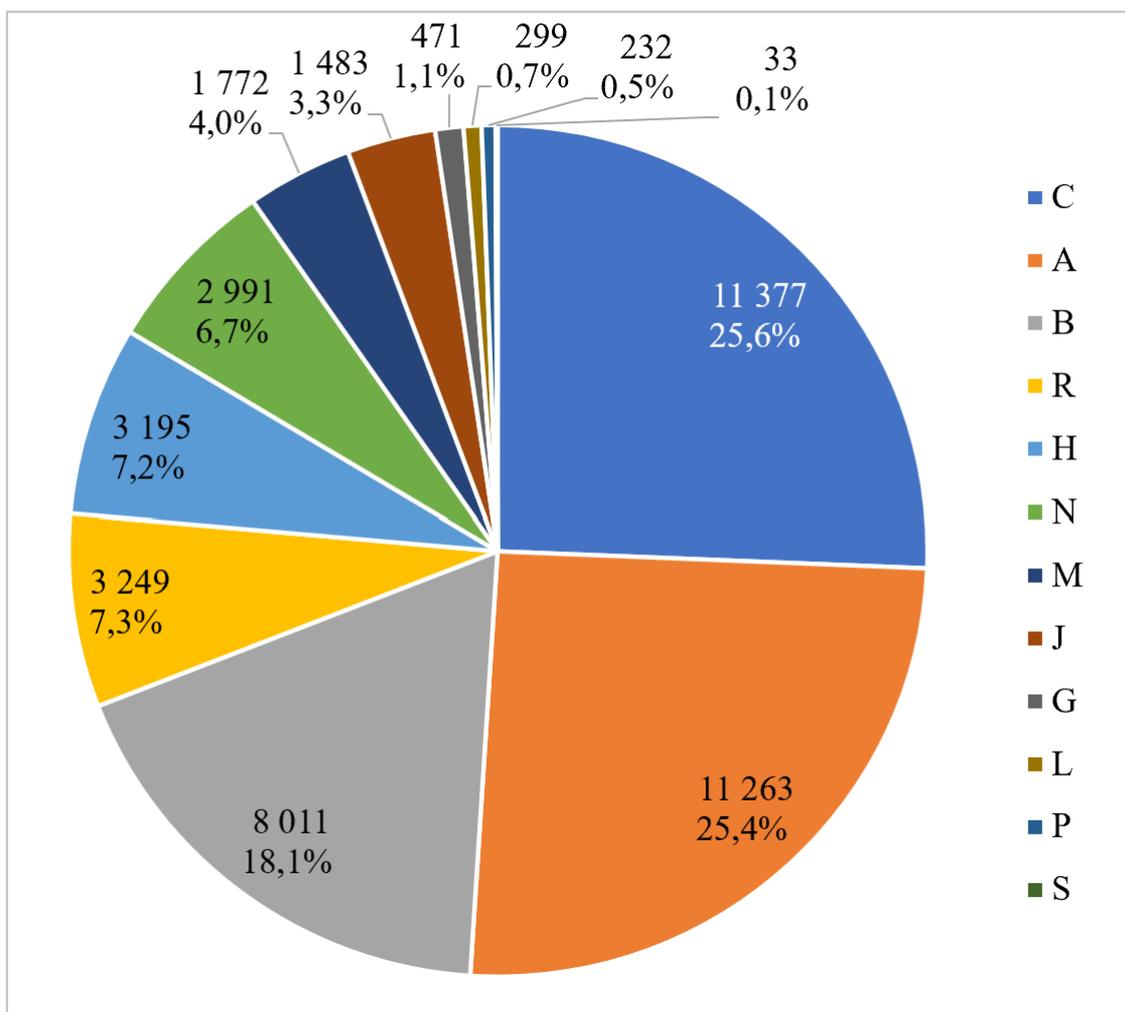


Рисунок 3 – Распределение утилизированных ЛС по количеству средних суточных доз (АТХ/DDD-анализ) (общее число DDD утилизированных ЛС – 100%)

Примечание – расшифровка кодов АТХ: С – Сердечно-сосудистая система, А – Пищеварительный тракт и обмен веществ, В – Кровь и система кроветворения, R – Дыхательная система, Н – Гормональные препараты системного действия, кроме половых гормонов и инсулинов, N – Нервная система, М – Костно-мышечная система, J – Противомикробные препараты системного действия, G – Мочеполовая система и половые гормоны, L – Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы, P – Противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты, S – Органы чувств

В группе М (Костно-мышечная система) собрано всего 22 МНН ЛС. Из них наибольшее количество DDD собрано у толперизона – 278,5 DDD (16%), нимесулида – 234,5 DDD (13%), мелоксикама – 201 DDD (11%), эторикоксиба – 177 DDD (10%), диклофенака – 146 DDD (8%) (рисунок 5).

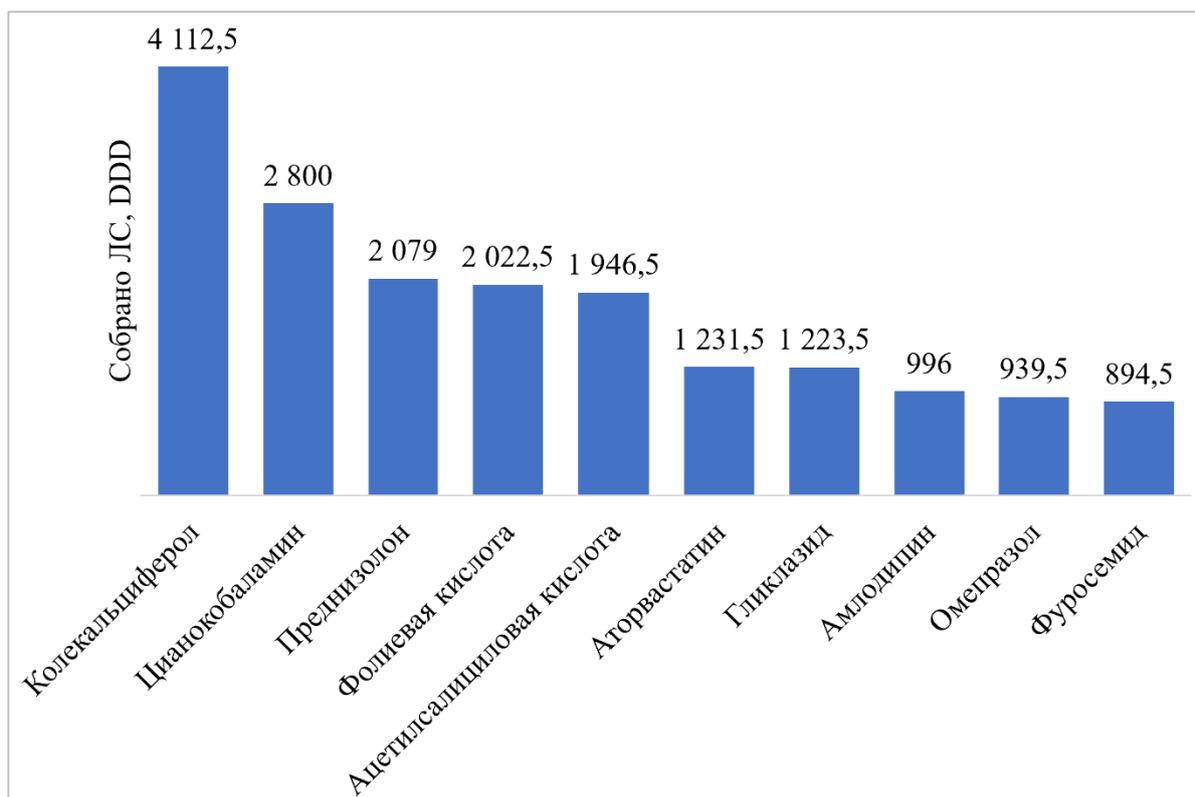


Рисунок 4 – Лекарственные средства по МНН, собранные для утилизации в наибольшем количестве (DDD)

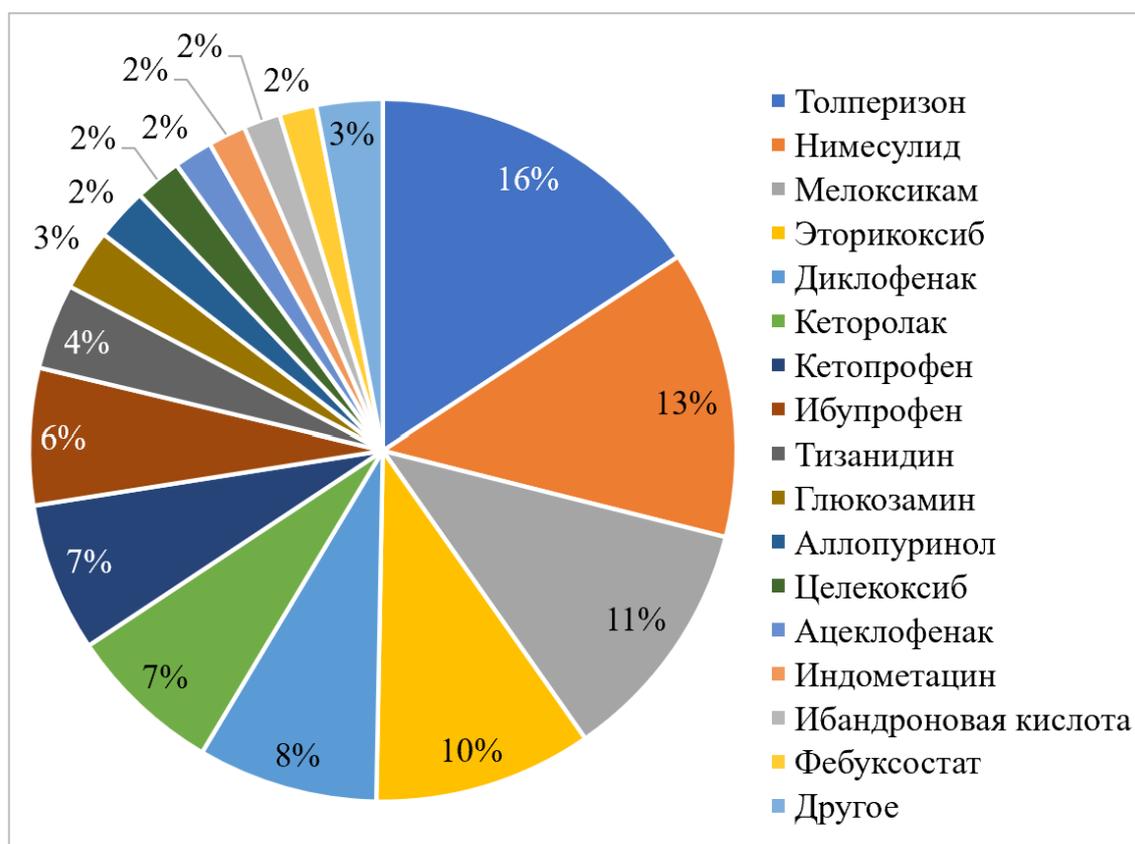


Рисунок 5 – ЛС, собранные для безопасной утилизации из группы М (Костно-мышечная система) в DDD

Примечание – категория «другое» включает ЛС, собранные по количеству меньше 2%

### 3. Результаты изучения водных объектов г. Казани на наличие остатков ЛС

Летом 2021 г. было отобрано 9 проб поверхностных вод из 3 источников г. Казани. Для анализа проб был использован высокоспецифичный аналитический метод – амперометрический иммуносенсор, разработанный в лаборатории проточных методов анализа и иммунобиокатализа в Химическом институте им. А.М. Бутлерова КФУ.

При анализе проб воды было установлено наличие ЛС, содержащих трициклическую группу (трициклические антидепрессанты – amitriptilin, имипрамин, кломипрамин) и НПВС – диклофенак во всех пробах (таблица 1).

Правильность полученных результатов подтверждена сопоставлением электрохимического метода (амперометрический иммуносенсор) с поляризационным флуоресцентным иммуноанализом (ПФИА).

Таблица 1 – Результаты определения лекарственных веществ в пробах воды с помощью ПФИА и амперометрического иммуносенсора (n = 5)

Место отбора проб	Метод	Трициклические антидепрессанты		НПВС (диклофенак)	
		10 <sup>-9</sup> моль/л	нг/л	10 <sup>-9</sup> моль/л	нг/л
1	ПФИА	4,0 ± 0,2	1356±60	6,5 ± 0,5	2162±105
	Вольтамперометрия (иммуносенсор)	4,7 ± 0,2	1481±72	6,8 ± 0,6	2262±110
2	ПФИА	2,4 ± 0,1	634±30	0,84 ± 0,06	279±15
	Вольтамперометрия (иммуносенсор)	2,1 ± 0,1	672±32	0,88 ± 0,07	293±15
3	ПФИА	2,8 ± 0,1	1007±50	0,90 ± 0,07	300±15
	Вольтамперометрия (иммуносенсор)	2,0 ± 0,1	967±48	0,93 ± 0,06	309±15

### 4. Результаты изучения влияния НПВС – диклофенака на биологические объекты

#### 4.1. Влияние диклофенака в концентрациях 1\*10<sup>-6</sup> М и 1\*10<sup>-9</sup> М на острое воспаление, вызванное введением каррагинина

Эксперимент был проведен на белых лабораторных мышьях-самцах (21 особь). Все мыши были распределены на 3 группы. Группа №1 (контрольная, 7

\* Выражаем признательность за предоставленные иммуносенсоры доценту кафедры аналитической химии Химического института им. А.М. Бутлерова КФУ Брусницыну Даниилу Владимировичу

мышей) получала дистиллированную воду 1,0 мл на 100,0 г веса животного. Экспериментальная группа №2 (7 мышей) получала раствор диклофенака в концентрации  $1 \cdot 10^{-6}$  М (моль/л) – в 1000 раз выше концентрации, обнаруженной в пробах поверхностной воды, – 1,0 мл раствора на 100,0 г веса животного, что соответствует дозе  $3,2 \cdot 10^{-3}$  мг/кг. Экспериментальная группа №3 (7 мышей) получала раствор диклофенака в концентрации  $1 \cdot 10^{-9}$  М (моль/л) – соответствующей концентрации в пробах поверхностной воды – 1,0 мл раствора на 100,0 г веса животного, что соответствует дозе  $3,2 \cdot 10^{-6}$  мг/кг.

Субплантарная инъекция каррагинина к первому часу развития воспалительной реакции вызвала увеличение объема лап мышей в контрольной группе в среднем на 83%, с максимальным развитием отека через 6 часов – 206% по сравнению с исходным объемом.

Внутрижелудочное введение раствора диклофенака в концентрации  $1 \cdot 10^{-6}$  М привело к статистически значимому снижению величины отека по сравнению с контрольной группой на 1, 2, 3, 6 часах на 60%, 66%, 60% и 54% соответственно ( $p \leq 0,05$ ). Внутрижелудочное введение раствора диклофенака в концентрации  $1 \cdot 10^{-9}$  М способствовало статистически значимому снижению величины отека по сравнению с контрольной группой на всех сроках наблюдения: на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 24 часах на 97%, 78%, 77%, 76%, 63%, 85%, 67% и 71% соответственно ( $p \leq 0,05$ ), и большему снижению величины отека по сравнению с группой №2 ( $1 \cdot 10^{-6}$  М диклофенака) через 6 часов после введения каррагинина ( $p \leq 0,05$ ) (рисунок 6).

Таким образом, диклофенак при лечебно-профилактическом введении внутрь в концентрациях  $1 \cdot 10^{-6}$  М ( $3,2 \cdot 10^{-3}$  мг/кг) и  $1 \cdot 10^{-9}$  М ( $3,2 \cdot 10^{-6}$  мг/кг) проявлял выраженное противовоспалительное действие на модели острого каррагининового воспаления у мышей.

#### **4.2. Экспериментальное изучение гастротоксичности диклофенака при введении внутрь в концентрациях $1 \cdot 10^{-6}$ М и $1 \cdot 10^{-9}$ М**

При макроскопическом осмотре слизистой желудков мышей после моделирования каррагининового воспаления на 5-й день эксперимента установлено, что внутрижелудочное введение растворов диклофенака в концентрациях  $1 \cdot 10^{-6}$  М и  $1 \cdot 10^{-9}$  М способствовало значительному истончению стенок желудков мышей, возникновению множественных точечных и сливных геморрагий, язвенных дефектов, равномерно распределенных по всей слизистой желудков. Общее число повреждений в экспериментальных группах №2 и №3 составило  $34,14 \pm 12,76$  и  $49,29 \pm 9,34$  соответственно, что достоверно превышало число повреждений в контрольной группе ( $16,14 \pm 8,14$ ,  $p < 0,007$ ).

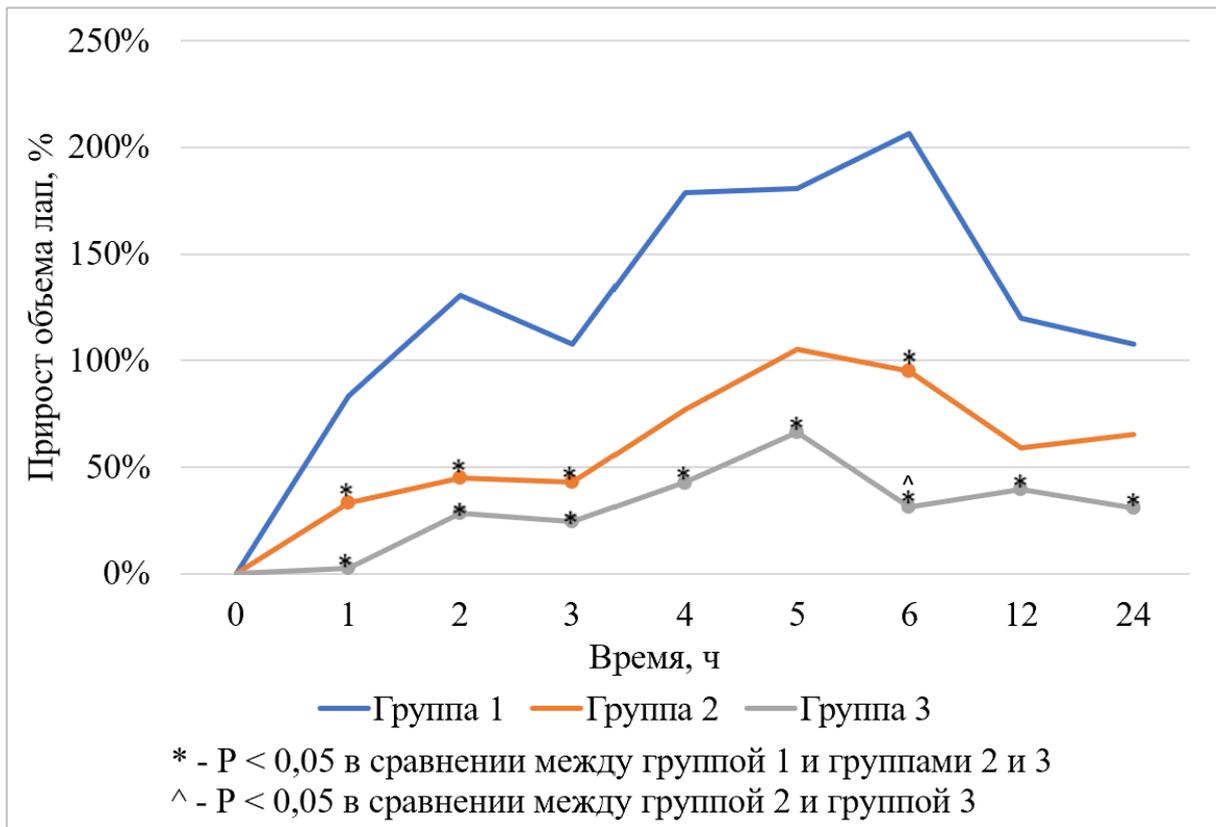


Рисунок 6 – Интенсивность отека лап мышей, вызванного субплантарным введением 1% геля каррагинина, на фоне 5 дневного лечебно-профилактического внутрижелудочного введения дистиллированной воды (группа 1, контроль), раствора диклофенака  $1 \cdot 10^{-6}$  М (группа 2) и раствора диклофенака  $1 \cdot 10^{-9}$  М (группа 3), (% прироста объема лап,  $n=7$ )

## ВЫВОДЫ

1. Результаты ABC/VEN-анализа потребления лекарственных средств по программе дополнительного льготного лекарственного обеспечения за 2019, 2020, 2021, 2022 годы выявили нерациональное использование денежных средств, а именно дисбаланс затрат на второстепенные и жизненно важные средства – процент затрат на препараты категории N составил 2,6%-13,7%, тогда как на категорию V только 5,6%-16,2%. Результаты полученные в динамике, демонстрируют положительную тенденцию в расходовании денежных средств в 2022 году – 16,2% бюджета потрачено на закупку лекарственных средств из категории V, что в 3 раза больше по сравнению с 2019, 2020, 2021 гг.

2. При изучении рациональности лекарственной терапии у пациентов старше 65 лет было установлено наличие случаев полипрагмазии и гиперполипрагмазии, выявлены случаи назначения потенциально не рекомендованных лекарственных средств по критериям Бирса: в 2019 г. было выявлено 964 (12,1%) случая, в 2020 г. – 836 (10,8%), в 2021 – 339 (9,7%), в 2022 – 616 (10,5%). В среднем, примерно, каждому четвертому пациенту старше 65

лет (28,2%) за весь период исследования был назначен хотя бы один препарат из категории потенциально не рекомендованные по критериям Бирса.

3. Установлено, что в домашних аптечках конечных потребителей преобладают нестероидные противовоспалительные средства (65%) и чаще всего истекают сроки годности также у нестероидных противовоспалительных средств (15%). Конечные потребители лекарственных средств и студенты-медики информированы о необходимости надлежащей утилизации просроченных и неиспользованных лекарственных средств, 90% респондентов поддержали инициативу создания специальных пунктов сбора лекарственных средств для их дальнейшей надлежащей утилизации. На территории РФ у конечных потребителей лекарственных средств отсутствует законодательно утвержденная возможность сдавать неиспользованные лекарственные препараты для надлежащей утилизации.

4. В поликлиниках г. Казани за период с ноября 2022 по апрель 2024 были собраны неиспользованные и просроченные лекарственные препараты: 1213 торговых наименований или 707 международных непатентованных наименований, 195 наименований биологически активных добавок, всего 243 кг лекарственных средств и биологически активных добавок. 69,8% собранных препаратов были в твердой лекарственной форме, 23,0% – жидкой, 7,2% – мягкой лекарственной форме. При оценке собранных препаратов по методологии АТХ/DDD – анализа установлено, что наибольшее число лекарств собрано из группы С (Сердечно-сосудистая система) – 25,7%, из группы А (Пищеварительный тракт и обмен веществ) – 25,4%, из группы В (Кровь и система кроветворения) – 18,1%, из группы R (Дыхательная система) – 7,3%, из группы N (Нервная система) – 7,2%, из группы M (Костно-мышечная система) – 6,7%. Лидирующими препаратами по DDD были колекальциферол – 4 112,50 DDD, цианокобаламин – 2 800,00 DDD, преднизолон – 2 079,00 DDD, фолиевая кислота – 2 022,50 DDD, ацетилсалициловая кислота – 1 946,50 DDD, atorvastatin – 1 231,50 DDD, гликлазид – 1 223,50 DDD, амлодипин – 996,00 DDD, омепразол – 939,50 DDD и фуросемид – 894,50 DDD.

5. При анализе проб воды поверхностных вод из 3-х источников г. Казани во всех пробах было установлено наличие лекарственных средств, содержащих трициклическую группу и нестероидное противовоспалительное средство – диклофенак. Диклофенак при лечебно-профилактическом введении внутрь в концентрациях  $1 \cdot 10^{-6}$  М и  $1 \cdot 10^{-9}$  М проявлял противовоспалительное действие на модели острого каррагенинового воспаления у мышей и оказывал гастротоксическое действие на слизистую оболочку желудков грызунов в эксперименте.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Рекомендуется проводить мониторинг эффективности и безопасности лекарственной терапии, включать в перечень льготного лекарственного обеспечения первоначально жизненно важные лекарственные средства, избегать избыточного нерационального назначения и потребления лекарственных средств, полипрагмазии и гиперполипрагмазии. При выборе лекарственных средств для лечения пациентов старше 65 лет врачам-клиницистам рекомендуется использовать критерии Бирса.

2. Необходимо повышать осведомленность населения о рисках, связанных с лекарственной контаминацией окружающей среды, о методах надлежащей и безопасной утилизации неиспользованных и просроченных лекарственных средств. Внедрение централизованной системы отдельного сбора неиспользованных и просроченных лекарственных средств от населения позволит обеспечить безопасную утилизацию и снизить вероятность попадания лекарственных средств в поверхностные воды.

3. Необходимо использовать АТХ/ДДД-анализ для количественной и качественной оценки утилизируемых лекарственных средств. Такой анализ может быть важен для оценки рациональности использования лекарственных средств и быть составной частью анализа истинного потребления, так как не все лекарственные средства, отпущенные пациентам в аптеке, ими употребляются.

4. Следует продолжать исследования, направленные на изучение специфической фармакологической активности лекарственных средств в малых дозах, сопоставимых с их концентрациями в окружающей среде. Это позволит более точно оценить потенциальные риски на окружающую среду и здоровье человека.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Наиболее перспективная задача дальнейших исследований – разработка оптимальных методов отдельного сбора просроченных и неиспользованных лекарственных средств и внедрение их в практику, проведение АТХ/ДДД-анализа собранных препаратов в масштабах страны, мониторинг концентрации лекарственных средств в водных объектах окружающей среды для оценки масштабов контаминации окружающей среды лекарственными средствами и оценка последствий этого на организм человека.

### **Публикации по теме диссертации**

1. **Махмудова, О. А.** Фармакоэкология / О. А. Махмудова // Итоговая научно-образовательная конференция студентов Казанского федерального университета, 2019 г.: сборник тезисов. – Казань, 2019. – С. 222.

2. Фармакоэкологическое пилотное мониторинговое исследование воды акватории Волги и оценка навыков утилизации лекарственных средств населением / **О. А. Махмудова**, М. И. Тимерзянов, Н. А. Хабиева, В. Н. Хазиахметова // 27 Российский национальный конгресс «Человек и Лекарство»: сборник тезисов. – Москва, 2020. – С. 49.
3. **Махмудова, О. А.** Фармакоэкология / О. А. Махмудова // Сборник статей по материалам Международного научно-исследовательского конкурса научно-исследовательских работ: Технологические инновации и научные открытия. – Уфа, 2020. – С. 238–243.
4. **Махмудова, О. А.** Последствия лекарственного загрязнения окружающей среды и меры по их предупреждению / О. А. Махмудова // VIII Международный молодежный научный медицинский форум «Белые цветы». – Казань, 2021. – С. 1189-1190.
5. **Махмудова, О. А.** Изучение осведомленности потребителей лекарственных средств о проблеме лекарственного загрязнения окружающей среды и необходимости разработки и внедрения мер по его предупреждению / **О. А. Махмудова**, В. Н. Хазиахметова // IV Всероссийская с международным участием онлайн школа-конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Материалы и методы XXI века». – Казань, 2021. – С. 36.
6. **Махмудова, О. А.** Последствия нерационального применения, а также ненадлежащей утилизации трициклических антидепрессантов / О. А. Махмудова, В. Н. Хазиахметова // Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2022». Секция «Клиническая медицина». – Москва: «Перо», 2022. – (Режим доступа: [https://lomonosov-msu.ru/archive/Lomonosov\\_2022/data/25799/138998\\_uid443823\\_report.pdf](https://lomonosov-msu.ru/archive/Lomonosov_2022/data/25799/138998_uid443823_report.pdf)).
7. Иммунохимическое определение amitriptilina в поверхностных водах / Э. Р. Газизуллина, Д. В. Брусницын, **О. А. Махмудова** [и др.] // Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2022». Секция «Химия». – Москва: «Перо», 2022. – С. 26.
8. Оценка потенциального риска для здоровья от лекарственного загрязнения окружающей среды/ **О. А. Махмудова**, З. А. Рахимова, В. Н. Хазиахметова [и др.] // Проблемы общественного здоровья и здравоохранения Сборник трудов Всероссийской научно-практической онлайн-конференции с международным участием. – Курск, 2022. – С. 73-75.
9. **Makhmudova, O.** Study the awareness of medicine consumer about the problem of medicinal pollution of the environment, necessity to develop, introduce preventive measures / O. Makhmudova, V. Khaziakhmetova, Z. Rakhimova // European Journal of Clinical Pharmacology. – 2022. – №78. – P. 68.

10. Лекарственное загрязнение окружающей среды и оценка наличия лекарственных средств в водных объектах г. Казани / **О. А. Махмудова**, В. Н. Хазиахметова, Д. В. Брусницын, А. Н. Рамазанова // Сборник тезисов V Всероссийской с международным участием школы-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Материалы и технологии XXI века». – Казань, 2022. – С. 32.
11. Поляризованное флуоресцентное иммунохимическое определение диклофенака в водных объектах / Э. Р. Газизуллина, Д. В. Брусницын, **О. А. Махмудова** [и др.] // Сборник тезисов V Всероссийской с международным участием школы-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Материалы и технологии XXI века». – Казань, 2022. – С. 106.
12. **Махмудова, О. А.** Изучение проблемы лекарственного загрязнения окружающей среды и разработка мер по их минимизации / О. А. Махмудова // Сборник проектов конкурса «Всероссийская научная школа «МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ»: Международный фонд развития биомедицинских технологий им. В.П. Филатова. – Москва, 2022. – С. 451-456.
13. Определение содержания трициклических антидепрессантов в водных объектах и оценка их экологического воздействия / **О. А. Махмудова**, В. Н. Хазиахметова, Э. П. Медянцева [и др.] // Биосистемы: организация, поведение, управление: 75-я Всероссийская с международным участием школа-конференция молодых ученых. – Нижний Новгород, 2022. – С. 148.
14. **Махмудова, О. А.** Результаты пилотного исследования по отдельному сбору просроченных и неиспользованных лекарств из личных аптек пациентов / О. А. Махмудова, Р. Т. Азиханова, В. Н. Хазиахметова // Международная научно-практическая конференция «Пациент. Врач. Лекарство.»: сборник научных материалов. – Казань, 2023. – С. 125-126.
15. Результаты пилотного исследования: отдельный сбор неиспользованных лекарственных средств и с истекшим сроком годности у населения г. Казани / **О. А. Махмудова**, Р. Т. Азиханова, О. Г. Багданова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № S6. – С. 106.
16. **Махмудова, О. А.** Изучение готовности населения к экологической утилизации лекарственных средств из личной аптечки / О. А. Махмудова, В. Н. Хазиахметова // Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2023». Секция «Клиническая медицина». – Москва: «Перо», 2023. – (режим доступа: [https://lomonosov-msu.ru/archive/Lomonosov\\_2023/data/28677/151277\\_uid443823\\_report.pdf](https://lomonosov-msu.ru/archive/Lomonosov_2023/data/28677/151277_uid443823_report.pdf)).
17. Пилотное исследование по управлению фармацевтическими отходами от населения г. Казани / **О. А. Махмудова**, Г. Ф. Авхадиева, Л. Н. Мурашова [и др.]

// Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Международный день психического здоровья. Актуальные вопросы психофармакотерапии». – Казань, 2024. – С. 105-106.

18. Иммунохимическое определение диклофенака в таблетках, искусственной моче и поверхностных водах с использованием комплексов рутения и рения / Э. П. Медянцева, Э. Р. Газизуллина, **О. А. Махмудова** [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2023. – № 4. – С. 53-58.

19. **Махмудова, О. А.** Проблема лекарственного загрязнения окружающей среды: обзор литературы / О. А. Махмудова, В. Н. Хазиахметова // Ремедиум. – 2023. – №1. – С. 76-80.

20. Пилотное исследование по изучению управления фармацевтическими отходами в г. Казани / **О. А. Махмудова**, Ж. Султанова, Г. Ф. Авхадиева [и др.] // Сборник тезисов V Всероссийской с международным участием школы-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Материалы и технологии XXI века». – Казань, 2023. – С. 42.

21. Экспериментальное изучение противовоспалительной активности диклофенака в сверхмалых дозах на модели острого каррагенинового воспаления / **О. А. Махмудова**, Г. Ф. Авхадиева, В. Н. Хазиахметова [и др.] // Фармакокинетика и Фармакодинамика. – 2024. – № 2. – С. 20-25.

22. Совместное использование ABC/VEN-анализа и критериев Бирса для оптимизации расходования денежных средств и рационального назначения лекарственных препаратов пожилым пациентам / **О. А. Махмудова**, Г. Ф. Авхадиева, О. Г. Багданова, В. Н. Хазиахметова // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакодинамика. – 2024. – № 4. – С. 535-541.

### Список сокращений

АТХ	– анатомо-терапевтическо-химическая
БАД	– биологически активная добавка
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ДЛЛО	– дополнительное льготное лекарственное обеспечение
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ЛС	– лекарственное средство
МНН	– международное непатентованное наименование
НПВС	– нестероидные противовоспалительные средства
ПНЛ	– потенциально неприемлемые (не рекомендуемые) лекарства
ПФИА	– поляризационный флуоресцентный иммуноанализ
DDD	– Defined Daily Dose