

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ В.И. РАЗУМОВСКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Якимова Юлия Николаевна

**КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РЫНКА
АНТИБИОТИКОВ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ И
ПЕРСПЕКТИВЫ ЕГО РАЗВИТИЯ**

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук, профессор
О.В. Решетько

Волгоград – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗРАБОТКИ И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	13
1.1. Классификация и характеристика основных антибактериальных лекарственных препаратов	13
1.2. Проблема антибиотикорезистентности. Современные подходы к использованию антибактериальных препаратов в клинической практике	17
1.3. Основные направления создания инновационных антибактериальных средств	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	44
ГЛАВА 3. РЫНОК СОВРЕМЕННЫХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ	51
3.1. Характеристика мирового рынка антибиотиков	51
3.2. Особенности российского и регионального рынка антибактериальных препаратов для системного использования	59
3.3. Структура российского рынка антибактериальных препаратов для системного использования	68
3.4. Антибактериальные препараты для системного использования в ограничительных перечнях лекарственных препаратов	79
ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭТАПОВ ПОТРЕБЛЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ	95
4.1. Модели поведения и характеристики врачей как промежуточных потребителей антибактериальных лекарственных препаратов	95
4.2. Модели поведения и характеристики фармацевтических работников	111

как промежуточных потребителей антибактериальных лекарственных препаратов

4.3. Модели поведения и характеристики конечных потребителей 129
антибактериальных лекарственных препаратов

ГЛАВА 5. ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ РЫНКА 156
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ СИСТЕМНОГО
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ (ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ
РЕЗУЛЬТАТОВ)

ВЫВОДЫ 174

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 176

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 177

ПРИЛОЖЕНИЯ 212

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБП	– антибактериальные препараты
АТХ	– анатомо-терапевтическо-химическая классификация
БНФ	– Британский национальный формуляр
ВОЗ	– Всемирная Организация Здравоохранения
ГРЛС	– государственный реестр лекарственных средств
ДЛО	– дополнительное лекарственное обеспечение
ЖНиВЛП	– жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты
ЛП	– лекарственный препарат
ЛС	– лекарственное средство
ЛФ	– лекарственная форма
МНН	– международное непатентованное наименование
ОНЛС	– обеспечение необходимыми лекарственными средствами
ОРВИ	– острая респираторная вирусная инфекция
ОРЗ	– острое респираторное заболевание
ТН	– торговое наименование
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ESBL	– β -лактамазы расширенного спектра (extended-spectrum beta-lactamase)
FDA	– Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (US Food and Drug Administration)
MRSA	– метициллин-резистентный золотистый стафилококк (methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>)
MSSA	– метициллин-чувствительный золотистый стафилококк (methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>)
VRE	– ванкомицин-резистентный энтерококк (vancomycin-resistant <i>Enterococcus</i>)
VRSA	– ванкомицин-резистентный золотистый стафилококк (vancomycin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Инфекционные заболевания являются одной из ведущих причин смертности в мире. Согласно данным ВОЗ, в список десяти ведущих причин смерти в мире за период с 2000 по 2012 год входят такие заболевания, как респираторные инфекции нижних дыхательных путей (3,1 млн. смертельных случаев в 2012 г., 5,5% от общего числа случаев смерти, 4-е место по значимости) и диарея (1,5 млн., 2,7%, 7-е место) [WHO Media centre, 2014]. Распространенность инфекционных заболеваний обуславливает их высокую экономическую значимость. В Российской Федерации экономический ущерб от 34 наиболее актуальных нозологических форм инфекционных болезней в 2014 году превысил 468 млрд. рублей, в том числе от острых инфекций верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации – более 376,6 млрд. руб. [Роспотребнадзор, 2014].

Широкая распространенность инфекционных заболеваний обуславливает активное применение антимикробных лекарственных средств, среди которых наиболее значимыми являются антибактериальные средства. Препараты АТХ-подгруппы J01 «Антибактериальные препараты для системного использования» входят в число лидеров продаж как в розничном (более 23 млрд. руб., 3,7% от общего объема розничных продаж [AIPM, 2015]), так и в госпитальном сегменте российского фармацевтического рынка (более 26 млрд. руб., 12,4% от общего объема госпитальных закупок [DSM Group, 2015]).

Антибактериальные препараты представляют собой невозстановимые ресурсы, что обусловлено непрерывным развитием у микроорганизмов резистентности к антибиотикам. При этом разработка новых антибиотиков является коммерчески непривлекательной для фармацевтических компаний [Колбин А.С. и соавт., 2010], поскольку резистентность микроорганизмов

развивается быстрее, чем происходит расширение числа используемых в медицине антибактериальных средств [McClure N.S. et al., 2013].

Согласно Декларации по борьбе с антимикробной резистентностью, принятой 16 сентября 2000 года в Торонто (Канада), к распространению резистентности ведут избыточное применение антибиотиков населением, неправильные представления и недооценка проблемы резистентности врачами и фармацевтами. Основным мероприятием по снижению резистентности является рациональное применение существующих антибактериальных препаратов, для обеспечения которого необходима разработка и внедрение политики применения антибиотиков, а также создание образовательных программ для врачей и фармацевтических работников [Rubinstein E. et al., 2010].

Проблема нерациональной антибиотикотерапии в настоящее время носит глобальный характер. В амбулаторной практике антибиотики зачастую назначаются при вирусных инфекциях, в первую очередь – при ОРВИ [Баранов А.А. и соавт., 2007; Gulliford M.C. et al., 2016; Misurski D.A. et al., 2011]. Применение антибиотиков при ОРВИ у детей в разных странах варьирует от 14 до 80% [Таточенко В.К., 2004]. Усугубление проблемы резистентности бактерий к антибиотикам связывают также с распространенностью самолечения [Grigoryan L. et al., 2010]. В России пациенты прибегают к самолечению при ОРВИ, ОРЗ и гриппе в 75% случаев [Profi Online Research, 2009]. Самолечением острых респираторных заболеваний у детей занимаются 82% родителей [Кулик В.В. и соавт., 2012]. Доступность рецептурных лекарств (в том числе антибиотиков) для потребителей без предъявления рецепта вносит существенный вклад в распространенность самолечения.

Исследования использования ЛС с точки зрения фармакоэпидемиологии подразумевают оценку количественных и качественных аспектов применения ЛС, а также анализ комплекса факторов, оказывающих влияние на применение ЛС на уровне популяции, в

том числе нефармакологических факторов (социальных, экономических и т.д.). Учитывая широкую распространенность самолечения оценку использования ЛС целесообразно проводить не только по медицинской документации, отражающей назначения врачей, но и по рекомендациям фармацевтических работников, а также по применению ЛС пациентами. Клинико-фармакологический подход к изучению рынка ЛС, в отличие от маркетингового подхода, позволяет выявить существующие в обществе модели использования ЛС с целью разработки мероприятий по улучшению фармакотерапии.

Многочисленные работы отечественных и зарубежных ученых посвящены проблемам исследования рациональности применения антибактериальных средств в отдельных областях медицины: терапии [Кузьмина А.В. и соавт., 2015; Тец Г.В. и соавт., 2015; Визель А.А. и соавт., 2013; Чучалин А.Г. и соавт., 2006], педиатрии [Рачина С.А. и соавт., 2016; Титова А.Р. и соавт., 2015; Барденикова С.И. и соавт., 2014; Турчина В.Н. и соавт., 2014; Пономарева А.А. и соавт., 2011], гинекологии [Чернова Н.И. и соавт., 2016; Падруль М.М. и соавт., 2015; Юрасов И.В. и соавт., 2013; Рафальский В.В. и соавт., 2011], урологии [Круглякова Л.В. и соавт., 2016; Кульчавеня Е.В. и соавт., 2016; Перепанова Т.С. и соавт., 2012], ревматологии [Белов Б.С. и соавт., 2012], офтальмологии [Самуйло Е.К. и соавт., 2013; Боброва Н.Ф. и соавт., 2012], оториноларингологии [Крюков А.И. и соавт., 2016; Кунельская Н.Л. и соавт., 2015; Нестерова К.И., 2013; Косяков С.Я. и соавт., 2012; Николаева Н.Е., 2011; Козлов Р.С., 2011] и др. В то же время, комплексные исследования взаимодействия врачей, фармацевтических работников и пациентов по поводу применения антибиотиков практически отсутствуют, изучаются лишь отдельные аспекты данного взаимодействия: знания врачей об антибактериальной терапии [Дронов И.А. и соавт., 2014; Батурин В.А. и соавт., 2012; Малыхин Ф.Т., 2011] и представления пациентов об антибиотиках [Эккерт Н.В. и соавт., 2015; Хохлов А.Л. и соавт., 2011; Козлов С.Н., 2004; Андреева И.В., 2003].

Таким образом, проблема оптимизации применения антибиотиков в амбулаторных условиях остается актуальной задачей здравоохранения и фармации, одним из путей решения которой может являться проведение клинико-фармакологического анализа.

Цель исследования

Разработать пути оптимизации использования антибиотиков для системного применения на основании результатов клинико-фармакологического анализа современного фармацевтического рынка лекарственных препаратов данной группы.

Задачи исследования

1. Проанализировать современные подходы к применению антибиотиков в клинической практике и выявить основные тенденции развития мирового и российского рынка препаратов данной группы на основании литературных источников.

2. Проанализировать структуру предложения антибиотиков для системного применения на российском фармацевтическом рынке с использованием Государственного реестра ЛС.

3. Провести сравнительный клинико-фармакологический анализ структуры национальных и региональных ограничительных перечней антибиотиков для системного применения, оценить их соответствие международным рекомендательным перечням ЛС.

4. Изучить представления врачей относительно препаратов группы антибиотиков для системного применения (показания, особенности режима приёма и дозирования, побочные эффекты), выявить устойчивые характеристики промежуточных потребителей лекарственных средств и факторы, влияющие на выбор конкретного лекарственного препарата, на основании результатов фармакоэпидемиологического исследования.

5. Проанализировать представления фармацевтических работников относительно препаратов группы антибиотиков для системного применения (показания, особенности режима приёма и дозирования, побочные эффекты),

выявить особенности фармацевтического консультирования посетителей аптек при покупке лекарственных препаратов данной группы на основании результатов фармакоэпидемиологического исследования.

6. Изучить представления посетителей аптечных организаций об особенностях приёма препаратов группы антибиотиков для системного применения (показания, режим приёма, побочные эффекты) и о возможности самолечения при инфекционных заболеваниях, выявить устойчивые характеристики конечных потребителей фармацевтической помощи на основании результатов фармакоэпидемиологического исследования.

Научная новизна исследования

Впервые проведен клинико-фармакологический анализ структуры российского фармацевтического рынка антибиотиков для системного применения. Впервые проведено сравнение и анализ антибиотиков, включенных в Перечень ЖНиВЛП и иные ограничительные перечни на национальном и региональном уровне. Полученные результаты позволили оценить соответствие перечней друг другу, а также международным формулярам, носящим рекомендательный характер. Впервые на основании результатов фармакоэпидемиологического исследования выявлены модели поведения врачей, фармацевтических работников и посетителей аптек как потребителей антибактериальных препаратов и определены факторы, влияющие на их выбор. Результаты позволили оценить знания врачей и фармацевтических работников и представления посетителей аптек об антибиотиках, а также выявить устойчивые характеристики промежуточных и конечных потребителей антибактериальных средств.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате проведения фармакоэпидемиологического исследования получены систематизированные представления врачей, фармацевтических работников и посетителей аптечных организаций относительно препаратов группы антибиотиков для системного применения. Результаты исследования позволяют выявить факторы, влияющие на выбор антибиотика

промежуточными и конечными потребителями фармацевтической помощи, и определить возможные способы воздействия на эти факторы. На основании результатов исследования разработаны рекомендации по повышению рациональности использования ЛС группы антибиотиков для системного применения при оказании помощи амбулаторным пациентам с инфекционными заболеваниями.

Методология исследования

Полученные практические результаты согласуются с основными положениями и принципами доказательной медицины. При проведении работы соблюдались правила научных исследований.

Теоретической и методологической основой исследования послужили фармакоэпидемиологические исследования отечественных и зарубежных ученых по данной проблеме, публикации в периодических изданиях, маркетинговые исследования рынка антибиотиков, нормативно-правовые акты федерального и регионального уровня.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Российский рынок антибиотиков – высококонкурентный сегмент фармацевтического рынка, что подтверждается широкой распространенностью воспроизведенных препаратов и высокой долей препаратов зарубежного производства. Основными направлениями развития рынка антибиотиков являются рост их потребления и расширение числа воспроизведенных препаратов.

2. Медицинские и фармацевтические работники допускают нарушения при обеспечении населения антибиотиками. Большинство врачей поликлиник не соблюдают требования по выписыванию рецептов на антибиотики. Фармацевтические работники при отпуске антибиотиков не требуют предъявления рецепта и считают возможным самостоятельно рекомендовать антибиотики.

3. Знания врачей и фармацевтических работников об антибиотиках ограничены основными свойствами наиболее часто используемых

препаратов. Знания врачей зависят от частоты назначения антибиотиков и от специальности. Знания фармацевтических работников не зависят от их квалификации и стажа работы.

4. Среди пациентов, приобретающих антибактериальные препараты, широко распространено самолечение и недостаточно внимательное отношение к информации о безопасности препаратов. Поведение пациентов главным образом зависит от их пола и возраста.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных в ходе исследования результатов достигалась за счет применения адекватных параметрических и непараметрических методов математической статистики, анализа результатов, обоснования и согласованности проведенных ранее исследований с полученными данными.

По результатам исследования опубликовано 11 работ, из них 5 в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Материалы диссертационного исследования были представлены на VIII конгрессе с международным участием «Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в Российской Федерации» (Ростов-на-Дону, 2014); на IX национальном конгрессе с международным участием «Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в Российской Федерации» (Уфа, 2015); на IV Всероссийской неделе медицинской науки с международным участием (Саратов, 2015); на межрегиональной научно-практической конференции Приволжского федерального округа «От теории к практике: возможности и трудности современной фармакотерапии» (Саратов, 2015); на международной конференции «Доказательная медицина: достижения и барьеры (QiQUM 2015)» (Казань, 2015); на XX международной научно-практической конференции «Пожилой больной. Качество жизни» (Москва, 2015); на X национальном конгрессе с международным участием «Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в Российской Федерации»

(Нижний Новгород, 2016); на XXIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2016).

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 224 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 279 источников (107 – отечественных и 172 – зарубежных), и приложений. Работа иллюстрирована 25 таблицами, 55 рисунками.

ГЛАВА 1. ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗРАБОТКИ И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Классификация и характеристика основных антибактериальных лекарственных препаратов

Антибиотики – вещества микробного происхождения, обладающие способностью задерживать развитие и вызывать гибель различных микроорганизмов, главным образом бактерий [Борисов Л.Б. и соавт., 1975]. Помимо антибиотиков антибактериальную активность проявляют также синтетические средства. Несмотря на то, что антибиотики и синтетические антибактериальные средства не являются синонимами и вместе составляют группу «антибактериальные химиотерапевтические средства», в настоящее время в литературе термин антибиотик (antibiotic) применяется в более широком значении, объединяя все антибактериальные препараты (antibacterials). Подобные тенденции обуславливают применение понятий «антибиотики» и «антибактериальные препараты» как равнозначных терминов для целей настоящего исследования.

Универсальной классификации антибиотиков, учитывающей одновременно все признаки препаратов данной группы, не существует. В связи с этим классификация антибактериальных средств осуществляется в соответствии с задачами исследовательской или практической деятельности. Возможные варианты классификаций антибиотиков используют следующие признаки:

1. источник получения (природные (биосинтетические), полусинтетические);
2. характер (тип) действия (бактерицидные, бактериостатические);
3. механизм действия (нарушающие синтез клеточной стенки, нарушающие проницаемость цитоплазматической мембраны, нарушающие синтез белка или РНК микроорганизмов);

4. спектр действия (с широким спектром действия, с узким спектром действия – действующие преимущественно на грамположительные или на грамотрицательные микроорганизмы);

5. клиническое применение (основные, резервные);

6. химическая структура (бета-лактамы, макролиды, тетрациклины, аминогликозиды и др.).

Основным методом классификации является международная АТХ(АТС)-классификация (применяется с 1975 г.), сочетающая разделение препаратов на группы по терапевтическому действию и химической структуре [WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2016]. Согласно АТХ-классификации, химиотерапевтические средства, применяемые при инфекционных заболеваниях, объединены в группу J «Противомикробные препараты для системного использования». Группы второго уровня выделяются на основании спектра действия препаратов (терапевтические подгруппы), антибиотики отнесены к группе J01 «Антибактериальные препараты для системного применения».

Согласно стандартной методике построения АТХ-классификации, подгруппы 3 уровня выделяются на основе фармакологического действия лекарственных средств. В то же время, для антибактериальных средств использована классификация на основе химической структуры. По данному признаку выделено 10 подгрупп: тетрациклины; амфениколы; бета-лактамы антибиотики – пенициллины; бета-лактамы антибактериальные препараты прочие; сульфаниламиды и триметоприм; макролиды, линкозамиды и стрептограммины; аминогликозиды; антибактериальные препараты – производные хинолона; комбинации антибактериальных препаратов; другие антибактериальные препараты.

При выделении подгрупп 4 уровня среди антибактериальных средств основным признаком для классификации также выступает химическая структура препаратов. Однако для ряда групп помимо химической структуры использованы и другие принципы: для пенициллинов – спектр действия

(широкого спектра действия) и степень устойчивости к β -лактамазам (чувствительные и устойчивые к β -лактамазам), для цефалоспоринов – процесс создания препаратов (препараты первого, второго, третьего и четвертого поколения), для сульфаниламидов – продолжительность действия (короткого, средней продолжительности и длительного действия).

Антибиотики повсеместно используются в медицине при лечении инфекционных заболеваний. В большинстве стран основная часть антибиотиков (порядка 80%) используется в амбулаторной практике, как по назначению врача первичного звена, так и без назначения [CDDEP, 2015]. Прежде всего, назначение антибиотиков в амбулаторной практике осуществляется для лечения острых респираторных инфекций [Harris A.M. et al., 2016; Sahin H. et al., 2008], а также острых инфекций мочевыводящих путей [Шатохин М.Н. и соавт., 2013; Винаров А.З., 2012]. Основное клиническое значение в амбулаторной практике имеют пенициллины, цефалоспорины, макролиды, производные хинолона и фосфомицин.

Пенициллины являются наиболее обширной и широко используемой группой антибактериальных средств [ECDC, 2014]. Наиболее значимыми представителями данной группы являются ампициллин, амоксициллин, амоксициллин + клавулановая кислота. Амоксициллин (в том числе в комбинации с клавулановой кислотой) является препаратом выбора при многих респираторных инфекциях, вызываемых *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *S. pyogenes* (острый средний отит, острый риносинусит, острый тонзиллит, обострение ХОБЛ, внебольничная пневмония), а также при рожистом воспалении и инфицированной диабетической стопе [Яковлев С.В. и соавт., 2014; Zoorob R. et al., 2012; Harris A.M. et al., 2016]. В отличие от ампициллина амоксициллин характеризуется высокой биодоступностью при приеме внутрь, что позволяет активно использовать его в амбулаторной практике [Яковлев С.В. и соавт., 2014]. Пенициллины являются антибиотиками выбора во время беременности [Шер С.А. и соавт., 2011].

Следует, однако, отметить, что пенициллины чаще других антибиотиков вызывают аллергические реакции [Стецюк О.У. и соавт., 2011].

Среди цефалоспоринов наиболее активно в амбулаторной практике используются препараты 2 и 3 поколения. Цефиксим является препаратом выбора при респираторных инфекциях, вызываемых *H. influenzae*, а также используется при внебольничных инфекциях мочевыводящих путей (острый цистит, острый пиелонефрит). Цефуроксим применяется при неосложненных инфекциях кожи и мягких тканей [Яковлев С.В. и соавт., 2014]. При ранней внутрибольничной пневмонии в качестве эмпирической терапии рекомендовано применение цефтриаксона или цефотаксима [Чучалин А.Г. и соавт., 2009].

Тетрациклины в настоящее время утрачивают клиническое значение в связи с появлением большого количества резистентных микроорганизмов и многочисленными нежелательными реакциями [Chopra I., 2001; Стецюк О.У. и соавт., 2011]. Тем не менее, применение доксициклина рекомендовано при нетяжелых воспалительных заболеваниях органов малого таза [Яковлев С.В. и соавт., 2014], а в некоторых странах (Швеция, Германия) он рассматривается как препарат первого ряда при внебольничной пневмонии [Spindler C. et al., 2012; Höffken G. et al., 2010].

Макролиды в лечении респираторных инфекций рассматриваются как препараты «второй линии», поскольку резистентность *S. pneumoniae* может достигать 30-50% [Woodhead M. et al., 2011]. Помимо инфекций дыхательных путей, применение макролидов (джозамицин) рекомендовано при уретритах, вагинитах и цервицитах [Яковлев С.В. и соавт., 2014]. Основными нежелательными реакциями при применении макролидов являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта [Стецюк О.У. и соавт., 2011], а также удлинение интервала QT [Raschi E. et al., 2008]. Единственным из полусинтетических макролидов, отнесенным к категории безопасности «В» при беременности, является азитромицин [Никонов А.П. и соавт., 2012].

Фторхинолоны наряду с цефалоспоридами рекомендованы к применению при инфекциях мочевыводящих путей [Палагин И.С., 2009]. Тем не менее, некоторые рекомендации предлагают рассматривать фторхинолоны в качестве препаратов второго ряда в терапии острого цистита, отдавая предпочтение другим антибактериальным средствам [Gupta K. et al., 2011]. Характерными побочными эффектами фторхинолонов являются поражения костно-мышечной системы [Стецюк О.У. и соавт., 2011] и удлинение интервала QT [Raschi E. et al., 2008].

Фосфомицин – производное фосфоновой кислоты, относящееся согласно АТХ-классификации к подгруппе «Прочие антибактериальные препараты». Фосфомицин активен в отношении полирезистентных штаммов грамотрицательных бактерий и является препаратом выбора в терапии внебольничных инфекций мочевыводящих путей [Палагин И.С., 2009; Gupta K. et al., 2011].

Таким образом, антибактериальные препараты для системного использования представлены разнообразными по структуре и свойствам лекарственными препаратами, позволяющими проводить эффективное лечение инфекционных заболеваний, встречающихся в амбулаторной практике. Тем не менее, в некоторых случаях вопрос о целесообразности применения конкретных препаратов остается спорным. Кроме того, терапия инфекционных заболеваний требует обязательного учета индивидуальных особенностей пациента и местных особенностей возбудителей инфекций, что требует от врача высокого уровня осведомленности об антибиотиках.

1.2. Проблема антибиотикорезистентности.

Современные подходы к использованию антибактериальных препаратов в клинической практике

Антибиотикорезистентность представляет собой снижение чувствительности микроорганизмов к противомикробным препаратам. К настоящему времени известно не менее четырех биохимических механизмов,

отвечающих за развитие у бактерий антибиотикорезистентности: инактивация антибиотика; уменьшение проницаемости стенки микроорганизма для антибиотика и/или активное выведение его из клетки (эффлюкс); структурные изменения в молекулах, являющихся мишенями для антибиотиков; продукция альтернативных мишеней для антибиотиков, формирование метаболического «шунта». В основе механизма распространения генов антибиотикорезистентности между бактериями лежит обмен плазмидами и конъюгативными транспозонами [Супотницкий М.В., 2011; Страчунский Л.С. и соавт., 2002; Lin J. et al., 2015].

В современной клинической практике можно выделить несколько механизмов резистентности, приводящих к крайне серьезным социально-экономическим последствиям. К таким механизмам относятся устойчивость к β -лактамам среди грамположительных и грамотрицательных бактерий, связанная с продукцией β -лактамаз; устойчивость к гликопептидам среди *Enterococcus* spp.; устойчивость к фторхинолонам среди грамположительных и грамотрицательных бактерий; устойчивость к макролидам среди *Streptococcus* spp. [Сидоренко С.В. и соавт., 2004].

Резистентность микроорганизмов к антибиотикам возникает быстрее, чем происходит расширение спектра применяемых антибактериальных средств. Анализ математической модели, в которой скорость разработки новых антибиотиков была сопоставлена со скоростью их устаревания за счет формирования устойчивости, показал, что в долгосрочной перспективе работа над замедлением эволюции бактерий для борьбы с инфекциями эффективнее, чем создание новых антибиотиков [McClure N.S. et al., 2013].

Проблема антибиотикорезистентности давно признана растущей угрозой для здравоохранения в мировом масштабе. Всемирная ассамблея здравоохранения государств-членов ВОЗ в нескольких резолюциях, принятых за период более чем 20 лет, призвала своих членов и все международное сообщество реализовать меры против появления и распространения антибиотикорезистентности. На Всемирном Дне

Резистентности 16 сентября 2000 г. в г. Торонто (Канада) была принята «Декларация по борьбе с антимикробной резистентностью». Согласно «Декларации» избыточное применение антибиотиков населением, неправильные представления и недооценка проблемы резистентности врачами и фармацевтами, назначающими антибиотики, ведёт к распространению резистентности [Rubinstein E. et al., 2000]. В Глобальной стратегии ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам, принятой в 2001 году, изложен комплекс рекомендаций по контролю антибиотикорезистентности, которые остаются актуальными и по сей день [ВОЗ, 2001]. В 2014 году Всемирной Ассамблеей здравоохранения принята резолюция о разработке Глобального плана действий по проблеме антимикробной резистентности.

Проблема резистентности микроорганизмов все чаще затрагивает целый ряд широко распространенных бактериальных инфекций, как больничных (нозокомиальных), так и внебольничных. Инфекции, вызванные резистентными микроорганизмами, приводят к росту уровня заболеваемости и смертности среди пациентов, увеличению длительности заболеваний и повышению риска возникновения осложнений, унося жизни порядка 700 тыс. человек ежегодно [SumOfUs, 2015]. Согласно данным по Европейскому региону, число пациентов, погибших в результате резистентных бактериальных внутрибольничных инфекций, ежегодно составляет свыше 25 тыс. человек [Norrby R. et al., 2009], в Китае – порядка 80 тыс. человек [World Economic Forum, 2013]. В США от инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами, ежегодно страдает около 2 млн. человек, 23 тыс. из которых погибают [CDC, 2013].

Лечение инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами, приводит к значительному увеличению нагрузки на экономику и систему здравоохранения. При этом следует принимать во внимание такие факторы, как увеличение сопутствующих расходов на здравоохранение (консультации специалистов, инфраструктура, диагностика, стоимость медицинского

оборудования и препаратов) и снижение производительности труда, которые, согласно существующим оценкам, в европейских странах ежегодно достигают по меньшей мере 1,5 млрд. евро [Norrbj R. et al., 2009]. Помимо этого, резистентные инфекции предполагают существенную дополнительную нагрузку для самих пациентов (боль, нарушение привычного образа жизни, психологические травмы), оценить которую в денежном выражении не представляется возможным. Кроме того, некоторые исследования связывают с использованием антибиотиков повышение риска развития сахарного диабета [Boursi B. et al., 2015] и рака груди [Tamim H.M. et al., 2008], что также может вносить вклад в ущерб от избыточного применения антибиотиков.

Факторы, способствующие развитию резистентности, могут быть разделены на 2 категории: поведенческие (использование антибиотиков в медицине, гигиена, контроль за распространением инфекционных заболеваний), и факторы окружающей среды (environmental/policy factors) (использование антибиотиков в ветеринарии, разработка новых антибиотиков) [Larson E., 2006].

Использование антибиотиков в медицине напрямую связано с развитием антибиотикорезистентности [Bell B.G. et al., 2014]. Нерациональное применение включает избыточное и недостаточное назначение антибиотиков, назначение и продажу неподходящих сочетаний антибактериальных препаратов, а также самолечение антибиотиками. Самолечение, включая использование антибиотиков, оставшихся от прошлых курсов лечения, и склонность пациентов передавать неиспользованные лекарства родственникам и знакомым – это достаточно распространенное явление, которое было признано одним из главных факторов необоснованного применения антибактериальных препаратов [Grigoryan L. et al., 2010]. При этом в большинстве случаев самолечение антибиотиками характерно для состояний, не требующих их применения (острые респираторные инфекции, которые чаще всего имеют вирусную этиологию,

кашель, расстройство кишечника, боли в горле и животе) [Страчунский Л.С. и соавт., 2004; Berzanskyte A. et al., 2006; Ilhan M.N. et al., 2009].

Согласно литературным данным, для пациентов зачастую характерна уверенность в том, что антибиотики эффективны при симптомах простуды (жар, насморк, боль в горле) и являются лучшим средством при таких симптомах. Доля лиц, согласных с подобными утверждениями, варьирует от 15% до 79% [Carter R.R. et al., 2016; Kim S.S. et al., 2011; Cals J.W. et al., 2007; McNulty C.A. et al., 2007; Ling Oh A. et al., 2011; Chen C. et al., 2005; Godyski-Cwirko M. et al., 2010; Napolitano F. et al., 2013; Shehadeh M. et al., 2012]. Исследования общественного мнения свидетельствуют, что 53,9% пациентов (в некоторых странах – до 73,5% [Mouhieddine T.H. et al., 2015]) убеждены в том, что антибиотики эффективны против вирусов так же, как и против бактерий [Gualano M.R. et al., 2015], исследования в Российской Федерации демонстрируют аналогичные результаты (46%) [ВЦИОМ, 2011]. Нередко антибиотики применяются по совету провизоров и фармацевтов, несмотря на то, что они относятся к препаратам рецептурного отпуска. Распространенность данной проблемы как в России, так и в других странах подтверждается многочисленными исследованиями [Андреева И.В., 2009; McKee M., 1999; Väänänen M.H., 2006; Sawair F.A., 2009; Drozd M. et al., 2015; Plachouras D. et al., 2010]. В целом осведомленность пациентов о проблеме антибиотикорезистентности и о том, что своими действиями они могут внести вклад в ее развитие, недостаточна [McCullough A.R. et al., 2016]. Наиболее высокий уровень знаний об антибиотиках и наиболее рациональное отношение к ним демонстрируют жители Швеции, Нидерландов, Австрии, Бельгии, Гонконга [Grigoryan L. et al., 2007; André M. et al., 2010; Vallin M. et al., 2016; You J.H. et al., 2008].

Нерациональное назначение антибиотиков врачами связано в первую очередь с использованием антибактериальных препаратов при вирусных инфекциях и саморазрешающихся инфекциях. Антибиотики зачастую применяются при малярии [Means A.R. et al., 2014], диарее [Kotwani A. et al.,

2012], гриппе [Misurski D.A. et al., 2011], неосложненных ОРВИ [Gulliford M.C. et al., 2016; Cadieux G. et al., 2007; Sun Q. et al., 2015] и других вирусных инфекциях. Так, например, 60% от общего числа назначений антибиотиков в Англии приходится на острые респираторные инфекции [Lindbaek M., 2006]. В России реальная практика амбулаторного лечения острого бронхита у взрослых в 85,7% случаев предполагает назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия [Зайцев А.А., 2012].

Кроме того, существенный вклад вносит неправильный выбор препарата (в том числе без учета чувствительности микроорганизмов) [Chlabicz S. et al., 2008] и режима лечения [Ушкалова Е.А., 2005]. Немаловажное значение имеет приверженность пациента к лечению и степень соблюдения врачебных назначений [Стецюк О.У. и соавт., 2014]. Вероятность назначения антибактериального препарата значительно выше в тех случаях, когда в ходе консультации пациент ожидает, что врач пропишет ему антибиотик, или когда сам врач предполагает наличие у пациента подобных ожиданий [Group M.N., 2008].

Для врачей характерно недостаточно серьезное отношение к угрозе антибиотикорезистентности: о проблеме в целом знают практически все специалисты, однако 28-45% из них не считают, что она касается их практики [McCullough A.R. et al., 2015; Wood F. et al., 2013; Srinivasan A. et al., 2004; Wester C.W. et al., 2002; Pulcini C. et al., 2011; Hoque R. et al., 2015]. Помимо этого существуют и другие причины злоупотребления антибиотиками – финансовая заинтересованность врача, назначающего тот или иной препарат, отсутствие объективной информации о лекарственных средствах, чрезмерная врачебная нагрузка [ВОЗ, 2013].

Антибиотики также необоснованно и чрезмерно применяют в профилактических целях, например, для того чтобы избежать инфекционного заражения при хирургическом вмешательстве [ВОЗ, 2013]. Так, при анализе деятельности стационаров Санкт-Петербурга было обнаружено, что каждому пациенту стационара назначается почти в два раза больше антибиотиков, чем

необходимо. При этом от 40 до 50% средств на закупку антибиотиков тратится впустую [Островская О., 2015].

Развитие резистентности опасно не только для лиц, принимающих антибиотики, но и для окружающих (членов семьи и пр.), что связано с передачей устойчивых микроорганизмов. При этом существенную роль играет несоблюдение правил личной гигиены, в особенности в условиях тесного контакта с другими людьми [Larson E., 2006]. То же касается и случаев общения с домашними животными, которые могут выступать носителями MRSA [Weese J., 2005] и других резистентных микроорганизмов. Взаимодействие с животными, в пищу которых были добавлены антибиотики, как при непосредственном контакте, так и через пищевую цепь, также может приводить к заражению человека резистентными штаммами бактерий [Larson E., 2006].

Устойчивость микроорганизмов к антибиотикам – многоаспектная проблема, для отражения масштаба которой было предложено ввести понятие «индекса лекарственной резистентности». Данным о резистентности и потреблении различных антибиотиков присваивается определенный вес в зависимости от интенсивности использования каждого антибиотика, и на этой основе рассчитываются индексы, показывающие масштаб проблемы в целом и тенденции во времени и пространстве [O'Brien T.F. et al., 2011].

На сегодняшний день существует ряд мер, которые позволили бы сократить необоснованное применение антибиотиков, однако их практическое осуществление зачастую сопряжено с немалыми трудностями. Согласно «Декларации по борьбе с антимикробной резистентностью» основными действиями, направленными на сдерживание антибиотикорезистентности, являются мониторинг резистентности и эпидемиологический надзор, прекращение применения антибиотиков в качестве стимуляторов роста в животноводстве, рациональное применение антибиотиков в медицине, создание образовательных программ для врачей и фармацевтов, разработка новых антибиотиков (в том числе узкого спектра

действия) [Rubinstein E. et al., 2000]. В Глобальной стратегии ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам 2001 года приводится также ряд дополнительных рекомендаций: обучение пациентов рациональному поведению в отношении профилактики и лечения инфекционных заболеваний, надзор и контроль над деятельностью фармацевтических компаний по продвижению продуктов, принятие нормативных документов, регулирующих качество, распространение и рекламу лекарственных препаратов, и некоторые другие [ВОЗ, 2001].

На международном уровне проблема антибиотикорезистентности еще не получила должного признания со стороны политиков, которые не считают ее реальной угрозой, что приводит к серьезным расхождениям в приоритетах и потенциале систем здравоохранения разных стран. Тем не менее, в числе успешных достижений в этой области следует отметить заключение международных и межконтинентальных союзов, к которым относится, например, Трансатлантическая специальная рабочая группа по вопросам антимикробной резистентности (TATFAR), подписание министрами здравоохранения стран Юго-Восточной Азии Джайпурской декларации ВОЗ о борьбе с антимикробной резистентностью [ВОЗ, 2014]. Среди примеров сетей наблюдения за антибиотикорезистентностью обычных патогенных бактерий в регионах ВОЗ следует назвать интегрированную систему надзора и реагирования на заболевания (IDSR), Европейскую сеть по наблюдению за антимикробной резистентностью (EARS-Net), Латиноамериканскую сеть наблюдения за антимикробной резистентностью (ReLAVRA) и другие [ВОЗ, 2013]. Европейское региональное бюро ВОЗ и его партнеры оказывают странам с неразвитыми системами отслеживания устойчивости к антибиотикам поддержку по линии недавно созданной Центрально-Азиатской и Восточноевропейской сети эпиднадзора за устойчивостью к противомикробным препаратам (CAESAR) [ВОЗ, 2014].

Надзор за общим объемом потребления и моделями применения антибиотиков производится на основе журналов регистрации выписанных

рецептов, баз данных аптек, данных о закупке или продаже препаратов либо инвентаризации запасов препаратов. Однако во многих странах такие данные либо полностью отсутствуют (не регистрируются и не собираются), либо их невозможно получить (информация принадлежит третьим лицам, таким как производители или частные аптеки, которые не имеют законодательно закрепленных обязательств раскрывать эту информацию компетентным органам в сфере здравоохранения). Ситуация усугубляется тем, что иногда препараты отпускаются без рецепта, а факт продажи не фиксируется. Существуют и другие проблемы, например невозможность установить, принимал ли пациент приобретенные препараты. Кроме того, данные о совокупном объеме потребления не отражают полную картину, поскольку на их основе не всегда можно установить обоснованность использования препаратов. Для того чтобы определить это, приходится прибегать к анкетированию пациентов и медицинских работников, которое следует повторять с определенной периодичностью [ВОЗ, 2013]. Изучение распространенности проблемы нерационального приема антибиотиков пациентами может осуществляться также на основе информации из интернет-источников (социальных сетей) [Scanfeld D. et al., 2010].

В ряде стран мира уже имеются примеры успешных программ, благодаря которым удалось сократить объемы чрезмерного использования антибактериальных препаратов [Bjerrum L. et al., 2006] и добиться других положительных результатов, включая более грамотное применение антибиотиков, сокращение затрат и в ряде случаев даже снижение уровня антибиотикорезистентности. Так, например, с 2005 г. Центр по контролю и профилактике заболеваний США проводит публичную образовательную кампанию Get Smart About Antibiotic Resistance Program, направленную на повышение рациональности применения антибиотиков и повышение информированности населения о данных препаратах [CDC, 2016]. Подобные образовательные акции для пациентов, как показывают исследования [Gonzales R et al., 2008; Wutzke S.E. et al., 2007], приносят

удовлетворительные плоды и вносят вклад в борьбу с антибиотикорезистентностью. В 2015 г. американское правительство объявило о намерении осуществить комплекс мероприятий по борьбе с резистентностью к антибиотикам, рассчитанный на 5 лет (The National Action Plan for Combating Antibiotic-Resistant Bacteria). Он предусматривает, в частности, стимулирование научно-исследовательских разработок фармацевтических компаний и меры по сокращению и профилактике распространения резистентных к антибиотикам инфекций [Дугин И., 2015].

В Российской Федерации также признана значимость проблемы антибиотикорезистентности [Минздрав России, 2014]. Следует, однако, отметить, что в нашей стране отсутствует национальная стратегия по борьбе с антибиотикорезистентностью, а также комплексный подход к решению данной проблемы. Основные усилия по мониторингу резистентности микроорганизмов к антибиотикам предпринимаются Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), осуществляющей свою деятельность с 1997 г. В программу мониторинга за антибиотикорезистентностью в России RosNet включено более 30 центров по всей стране. Помимо исследовательской деятельности, МАКМАХ проводит учебные курсы, симпозиумы, конференции, является учредителем научно-практического журнала «Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия» (КМАХ) [МАКМАХ, 2015].

Информация для специалистов в сфере здравоохранения является относительно доступной и систематически обновляется в соответствии с последними тенденциями развития химиотерапии. В то же время, масштабные систематические образовательные программы для населения отсутствуют, а существующие акции носят разовый характер. Так, например, в 2014 г. Альянсом клинических химиотерапевтов и микробиологов совместно с компанией «Астеллас» была инициирована образовательная программа «Защити себя от инфекций», в рамках которой в 10 городах

России были организованы дни бесплатной диагностики на наличие инфекционных заболеваний [МОО Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов, 2014]. Недостаточная осведомленность населения о последствиях нерационального применения антибиотиков и о вреде самолечения антибиотиками вносит существенный вклад в развитие резистентности и требует особого внимания со стороны государства.

Таким образом, применение антибактериальных препаратов сопряжено с постоянной угрозой развития устойчивости микроорганизмов. Несмотря на то, что полностью избежать возникновения антибиотикорезистентности невозможно, существует ряд мер, способных снизить частоту ее возникновения. Проблема резистентности микроорганизмов к антибиотикам носит глобальный характер и должна решаться путем принятия решений на международном уровне (в первую очередь, с участием ВОЗ). Тем не менее, для комплексного решения проблемы в каждой отдельной стране должны быть приняты меры, направленные на эффективное наблюдение за развитием антибиотикорезистентности, повышение рациональности применения антибиотиков в медицине и других областях, а также на информирование специалистов и населения о необходимости крайне осторожного отношения к антибиотикам и их обоснованного использования.

1.3. Основные направления создания инновационных антибактериальных средств

Разработка инновационных антибактериальных средств представляет собой один из основных способов борьбы с антибиотикорезистентностью. По данным экспертов, на различных стадиях исследований и разработок (Research & Development, R&D) находится около 200 антибактериальных средств: на уровне моделирования – 54; на стадии доклинических исследований – 154; в фазе I – 28; в фазе II – 17. При этом в основном R&D ведутся в области исследования антибиотиков, действующих на грамположительные бактерии [Norrby R. et al., 2009].

Большинство антибактериальных препаратов разрабатывается на основании представителей хорошо известных групп антибиотиков. Лишь небольшое число компаний работают над созданием принципиально новых средств с новыми мишенями действия. Так, например, по данным Европейского медицинского агентства, на 14.03.2008 из 66 новых активных веществ с антибактериальной активностью, лишь 27 предположительно демонстрировали новый механизм действия или взаимодействовали с новой мишенью. Из них лишь 15 веществ могли бы быть использованы для системного применения [Norrbj R. et al., 2009]. Начиная с 1962 года для клинического применения были одобрены лишь несколько новых групп антибактериальных препаратов: оксазолидинон (линезолид, Зивокс; Pfizer) – в 2000 г., циклический липопептид (даптомицин, Кубицин; Cubist) – в 2003 г. [Leeb M., 2004], производное плеуромутилина (ретапамулин, Алтабакс/Алтарго; GlaxoSmithKline) [Jacobs M.R., 2007] и тигециклин (Тигацил; Pfizer) – первый в новом классе антибиотиков-глицилциклинов (производные тетрациклина). Снижение исследовательской активности фармацевтических компаний в области поиска новых антибактериальных препаратов связано, прежде всего, с непривлекательностью данного терапевтического направления для инвестирования. Для достижения приемлемого (т.е. «коммерчески привлекательного») уровня дохода при краткосрочной терапии (в частности, антибактериальными средствами) необходимо установление цен, которые общество затем находит чрезвычайно высокими [Колбин А.С. и соавт., 2010].

Инновационные антибиотики широкого спектра действия

Как правило, разработки ведутся в направлении создания антибактериальных препаратов широкого спектра действия, активных как в отношении грамположительных (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* и др.), так и в отношении грамотрицательных микроорганизмов (*Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* и др.). К таким категориям

относятся антибактериальные средства длительно существующих на рынке подгрупп: цефалоспорины, карбапенемы, макролиды, аминогликозиды, тетрациклины, хинолоны.

К последним разработкам в области антибиотиков цефалоспоринового ряда, одобренным для клинического применения, относятся препараты цефтобипрол (Zeftera®, Basilea; одобрен для применения в Канаде и в странах Европейского Союза в 2008 г., зарегистрирован в Российской Федерации в 2009 г. под торговым наименованием Зефтера), цефтаролин (Teflaro® в США, Zinforo® в странах Европейского Союза, Takeda; одобрен для применения в 2010 г., зарегистрирован в Российской Федерации в 2012 г. под торговым наименованием Зинфоро) и цефтолозан (в комбинации с тазобактамом – Zerbaxa™, Merck & Co.; одобрен для применения в 2015 г.).

Цефтобипрол – препарат, обладающий ярко выраженной бактерицидной активностью в отношении MRSA, а также устойчивостью к пенициллиназам и β -лактамазам класса А и С. По данным клинических исследований, эффективность цефтобипрола в отношении MRSA превышала эффективность комбинации ванкомицина и цефтазидима (89,7% и 86,1% соответственно) при сопоставимом профиле безопасности и переносимости [Noel G.J. et al., 2008]. Цефтобипрол рекомендован для применения при лечении осложненных инфекций кожи и мягких тканей, включая инфицированную диабетическую стопу без сопутствующего остеомиелита.

Цефтаролин – препарат, активный в отношении многих устойчивых бактерий, таких как MRSA, гемофильная палочка (включая штаммы, продуцирующие β -лактамазы), энтеробактерии, стрептококки и пневмококки (включая множественнорезистентные штаммы) [Козлов Р.С. и соавт., 2013]. По данным клинических исследований, эффективность цефтаролина у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией превышала эффективность цефтриаксона (84,3% и 77,7% соответственно) при сопоставимой частоте нежелательных реакций [File T.M. Jr. et al., 2010].

Цефтолозан – цефалоспориновый антибиотик, активный против резистентных (в том числе к цефтазидиму) штаммов *Pseudomonas aeruginosa*. Соединение устойчиво к действию некоторых штаммов, продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра, однако разрушается под действием металло- β -лактамаз. Цефтолозан обладает хорошей переносимостью [Perletti G. et al., 2010]. В комбинации с ингибитором β -лактамаз тазобактамом при осложненных инфекциях мочевыводящих путей препарат демонстрирует частоту микробиологического излечения, превосходящую левофлоксацин (76,9% и 68,4% соответственно) [Wagenlehner F.M. et al., 2015]. В комбинации с метронидазолом цефтолозан/тазобактам рекомендован для применения при осложненных интраабдоминальных инфекциях. Клинические исследования в сравнении с меропенемом показали сопоставимую частоту клинического и микробиологического излечения [Solomkin J. et al., 2015].

Изучение в ходе доклинических исследований продолжается для новых цефалоспориновых антибиотиков, таких как CB-027 (Cubist Pharmaceuticals). CB-027 демонстрирует активность *in vitro* в отношении многих микроорганизмов, включая MRSA, устойчивые к цефтазидиму *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*. Активность соединения *in vivo* на моделях септицемии белых мышей в отношении MRSA сопоставима с ванкомицином и цефтаролином [Zhang S. et al., 2012].

Инновационные карбапенемы широкого спектра действия в основном находятся на ранних стадиях исследований. ME-1036 – карбапенем для парентерального введения, демонстрирующий *in vitro* активность, превосходящую другие антибиотики данной группы, в том числе в отношении штаммов, продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра (*Enterobacteriaceae*, *H. influenza*), MRSA и штаммов *S. pneumoniae*, обладающих множественной устойчивостью, что делает соединение потенциальным средством для лечения внебольничной пневмонии [Morrissey I. et al., 2009]. Томопенем (CS-023) – соединение,

демонстрирующее противомикробную активность, сопоставимую с имипенемом и меропенемом. Особенностью препарата является постантибиотический эффект в отношении MRSA (продолжительность – 1,5-3 ч, что сопоставимо с ванкомицином) и в отношении штаммов *P. aeruginosa*, устойчивых к имипенему [Koga T. et al., 2008; Tomozawa T. et al., 2010]. Разупенем (PTZ601, PZ-601, SMP-601, SM-216601; Novartis) – антибиотик, устойчивый к β -лактамазам расширенного спектра, продуцируемым *Escherichia coli* и *Klebsiella* spp. Спектр активности препарата включает также MRSA и ванкомицин-резистентный *Enterococcus faecium* [Livermore D.M. et al., 2009].

Развитие группы макролидов происходит в направлении создания новых производных: кетолидов, фторкетолидов, бициклолидов. Цетромицин (ABT-773; Advanced Life Sciences) – перспективный кетолидный антибиотик для лечения внебольничной пневмонии. In vitro соединение демонстрировало антимикробную активность, превосходящую телитромицин [Rafie S. et al., 2010]. Солитромицин (CEM-101, OP-1068; Cempira) – первый представитель фторкетолидов, находящийся на стадии активной разработки. Соединение обладает широким спектром активности, в том числе в отношении устойчивых к макролидам микроорганизмов, MRSA, VRE, *Legionella* spp., *Mycoplasma* spp., *Ureaplasma* spp., *Plasmodium vivax* и *Plasmodium falciparum*. В отличие от телитромицина солитромицин не блокирует H-холинорецепторы и не вызывает характерных для других макролидов выраженных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта [Fernandes P. et al., 2011]. По данным клинических исследований, солитромицин не уступает моксифлоксацину при лечении внебольничной пневмонии, демонстрируя сходный профиль безопасности [Barrera C.M. et al., 2016]. Ведущим соединением подгруппы бициклолидов является EDP-788 (Enanta Pharmaceuticals). Вещество представляет собой пролекарство, хорошо растворяется в воде, быстро превращаясь в активное соединение EDP-322.

EDP-322 демонстрирует широкий спектр антимикробной активности, включая MRSA [de Souza Mendes C.U., 2013].

Аминогликозид нового поколения плазомицин (ACHN-490, Achaogen) активен в отношении бактерий, устойчивых к другим аминогликозидам, поскольку не подвергается воздействию инактивирующих аминогликозиды ферментов: ацетилтрансфераз, фосфотрансфераз и нуклеотидилтрансфераз. Клиническое исследование применения препарата на здоровых добровольцах не выявило нефротоксичности и ототоксичности, характерных для препаратов данной группы [Cole P. et al., 2010]. Соединение изучается в клинических исследованиях при осложненных инфекциях мочевыводящих путей и внутрибольничной пневмонии, вызванной устойчивыми к карбапенемам энтеробактериями.

Развитие группы тетрациклинов, подобно группе макролидов, происходит в направлении разработки новых типов производных, формирующих новые подгруппы: глицилциклины, фторциклины, аминометилциклины, пентациклины и пр. Разработкой соединений тетрациклинового ряда активно занимается компания Tetrphase Pharmaceuticals. В качестве примеров подобных соединений, находящихся на стадии доклинических исследований, следует упомянуть TP-038 и TP-834 (новые синтетические пентациклины, проявляющие активность *in vitro* в отношении MRSA) и азатетрациклиновые производные TP-787 и TP-120 (соединения демонстрируют активность *in vitro* и *in vivo* против штаммов, устойчивых к тетрациклину, резистентность которых обусловлена работой эффлюкс-насосов и уменьшением сродства рибосом к антибиотику) [Cole P., 2009; Grossman T. et al., 2010]. Фторциклин TP-271 демонстрирует активность в отношении возбудителей внебольничных пневмоний, а также *Yersinia pestis*, *Bacillus anthracis*, *Francisella tularensis* и *Burkholderia mallei* [Grossman T. et al., 2010]. Аминометилциклин омадациклин (BAY 73-7388) – ингибитор синтеза белка, демонстрирующий высокую клиническую

эффективность и отсутствие серьезных нежелательных реакций при лечении осложненных инфекций кожи и мягких тканей [Noel G.J. et al., 2012].

Группа хинолонов в настоящее время развивается в направлении создания как фторированных (фторхинолоны), так и нефторированных производных хинолона. Среди последних интерес в качестве перспективного средства для системного применения представляет немоноксацин (Taigexyn®; TaiGen Biotechnology Company). Клинические исследования немоноксацина при внебольничной пневмонии продемонстрировали эффективность препарата при пероральном применении, сопоставимую с левофлоксацином [Van Rensburg D.J.J. et al., 2010]. Препарат одобрен для применения в Тайване для лечения внебольничной пневмонии [Poole R.M., 2014]. Инновационные фторхинолоны представлены обширной группой соединений, находящихся на разных этапах разработки. Делафлоксацин (Baxdela; Melinta Therapeutics) – перспективное средство для терапии острых инфекций кожи и мягких тканей. Особенностью соединения является низкая вероятность возникновения мутаций, приводящих к формированию резистентных штаммов MRSA [Remy J.M. et al., 2012]. По результатам II фазы клинических исследований эффективность применения делафлоксацина превышает эффективность ванкомицина и сопоставима с линезолидом [Kingsley J. et al., 2016]. Финафлоксацин (MerLion Pharmaceuticals) – уникальное соединение, антимикробная активность которого усиливается в кислой среде (при pH 5,0-6,5), характерной для мест локализации инфекции (мочи, абсцессов, ран, слизистой оболочки желудка). Клинические исследования II фазы выявили эффективность препарата при лечении неосложненных инфекций мочевыводящих путей и эрадикации *Helicobacter pylori* [Pucci M.J. et al., 2013]. JNJ-Q2 (JNJ-32729463; Furiex Pharmaceuticals) считается наиболее перспективным фторхинолоном, поскольку сочетает традиционный для данной группы механизм действия (ингибирование ДНК-гиразы и топоизомеразы IV) со снижением работы эффлюкс-насосов бактериальных клеток. JNJ-Q2 активен в отношении

штаммов стафилококка, устойчивых к метициллину и фторхинолонам. Активность соединения превышает активность моксифлоксацина, левофлоксацина и ципрофлоксацина как минимум в 16 раз [Rucci M.J. et al., 2013]. DS-8587 (Daiichi Sankyo) – перспективное средство для лечения как внебольничных, так и внутрибольничных инфекций. Соединение демонстрирует низкое сродство к формированию резистентных штаммов и низкую степень инактивации с помощью эффлюкс-насосов. Активность соединения при исследовании на мышинных моделях инфекций, вызванных *Acinetobacter baumannii*, превышает активность ципрофлоксацина и левофлоксацина в 16 и 8 раз соответственно [Higuchi S. et al., 2014]. KPI-10 (WQ-3813; Kalidex Pharmaceuticals) – соединение, активность которого в отношении *E.coli* и *Klebsiella pneumoniae*, MSSA, MRSA и *Enterococcus faecalis* превышает активность существующих на рынке хинолонов [Amano H. et al., 2012]. Фармакокинетические параметры KPI-10 позволяют предположить возможность применения препарата 1 раз в сутки [Rucci M.J. et al., 2013]. Хинфлоксацин (Karger) – соединение, сходное по структуре и спектру активности с моксифлоксацином. Активность соединения превышает активность ципрофлоксацина и левофлоксацина в отношении грамположительных микроорганизмов и сопоставима с ней (или ниже) в отношении *Enterobacteriaceae*. На мышинных моделях системных инфекций хинфлоксацин продемонстрировал активность в отношении MSSA, MRSA, *S. pneumoniae*, устойчивого к пенициллину, VRE, *K. pneumoniae*, *E. coli* [Li G.Q. et al., 2012].

Активность многих инновационных антибиотиков широкого спектра с новыми механизмами действия изучается в настоящее время в рамках доклинических исследований. Одной потенциальных мишеней для антибактериальных препаратов являются белки, вовлеченные в процесс клеточного деления. Одним из ингибиторов полимеризации и ГТФ-азной активности белка FtsZ (прокариотический предшественник эукариотического тубулина), оказался виридитоксин (viriditoxin), который вырабатывается

плесневыми грибами вида *Aspergillus viridinutans*. Виридитоксин не токсичен для эукариотических клеток, что делает его особенно ценным в качестве антибактериального препарата [Lock R.L. et al., 2008].

MUT-056399 представляет собой действующий на *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* высокоактивный ингибитор FabI – фермента, катализирующего финальный этап синтеза жирных кислот бактерий. В ходе доклинических исследований подкожное введение MUT-056399 снижало летальность мышей от системных стафилококковых инфекций, в том числе вызванных резистентными штаммами [Escaich S. et al., 2011].

Инновационные антибиотики, активные в отношении грамотрицательных микроорганизмов

К соединениям, обладающим преимущественной активностью в отношении грамотрицательных бактерий (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* и др.), относятся некоторые β -лактамы антибиотики (карбапенемы, монобактамы), для повышения эффективности которых применяются ингибиторы β -лактамаз, а также тетрациклины и полимиксины.

Наиболее перспективным β -лактамным антибиотиком является биапенем (RPX2003) – антибиотик группы карбапенемов, предназначенный для лечения тяжелых инфекций, вызванных грамотрицательными микроорганизмами. При сравнении с меропенемом биапенем демонстрировал сходную эффективность при лечении инфекций нижних дыхательных путей и мочевыводящих путей [Wang X. et al., 2013]. Применение совместно с борсодержащим ингибитором β -лактамаз RPX7009 вызывает дозозависимое увеличение противомикробной активности в отношении бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, продуцирующих карбапенемазы класса A [Livermore D.M. et al., 2013].

Примером β -лактамных антибиотиков, содержащих фрагмент сидерофора (низкомолекулярные соединения, синтезируемые бактериями и

секретируемые во внешнюю среду для повышения доступности и усвоения железа), являются MC-1 и BAL30072. MC-1 обладает высокой активностью против *P. aeruginosa* [McPherson C.J. et al., 2012] и других грамотрицательных микроорганизмов. Инъекционный антибиотик BAL30072 (Basilea Pharmaceutica) обладает высоким потенциалом воздействия на грамотрицательные бактерии, устойчивые к другим препаратам. BAL30072 устойчив ко многим видам β -лактамаз, что дает ему преимущество перед цефалоспоридами и карбапенемами [Page M.G.P. et al., 2010].

Среди соединений, предназначенных для расширения спектра действия β -лактамных антибиотиков, следует выделить авибактам (NXL-104, Novoxel) и МК-7655 (Merck&Co.) Спектр активности авибактама шире, чем у известных ингибиторов β -лактамаз, и включает β -лактамазы как класса А (в том числе карбапенемазы), так и класса С. В комбинации с цефтаролином соединение демонстрирует бактерицидную активность в отношении бактерий семейства Enterobacteriaceae, обладающих множественной устойчивостью, в комбинации с цефтазидимом – в отношении устойчивых Enterobacteriaceae и *K. pneumoniae* [Zhanel G.G. et al., 2013]. Комбинация цефтазидим+авибактам одобрена для применения в США в 2015 г. (Avycaz).

МК-7655 (Merck&Co.) находится на II фазе клинических исследований в комбинации имипенемом и циластатином в сравнении с обычной комбинацией (имипенем/циластатин). Соединение МК-7655 демонстрирует активность в отношении β -лактамаз обоих классов, что приводит к повышению бактерицидной активности имипенема против устойчивых штаммов *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* [Croasdell G. et al., 2012].

Фторциклин ТР-434 (эравациклин) демонстрирует равную активность при блокировании синтеза белков в присутствии и в отсутствии защиты рибосом, обусловленной наличием белка tetM. Активность соединения против грамотрицательных микроорганизмов превышает активность тигециклина в 2-8 раз. В настоящее время изучаются безопасность и эффективность эравациклина при лечении осложненных

интраабдоминальных инфекций и осложненных инфекций мочевыводящих путей [Zhanel G.G. et al., 2016].

Производное полимиксина CB-182804 (Cubist Pharmaceuticals, BioSource Pharm) находится на ранних стадиях исследований. In vitro соединение демонстрирует активность, сходную с полимиксином В, в отношении *Acinetobacter baumannii*, *E. coli*, *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*, обладающих множественной устойчивостью. В исследованиях на животных была выявлена эффективность препарата в отношении грамотрицательных бактерий, а также более низкая по сравнению с полимиксином В нефротоксичность соединения [Cole P. et al., 2010].

MAC-13243 – соединение, принадлежащее к новому классу антибактериальных средств. Вещество ингибирует шаперон LolA, находящийся на поверхности клеточной мембраны грамотрицательных микроорганизмов и обеспечивающий таргетинг липопротеинов [Barker C.A. et al., 2013]. Соединение находится на ранних стадиях исследований.

Инновационные антибиотики, активные в отношении грамположительных микроорганизмов

Преимущественную активность в отношении грамположительных микроорганизмов демонстрируют полипептидные антибиотики различных подгрупп, а также оксазолидиноны.

Новейшими липогликопептидами являются полусинтетические производные ванкомицина телаванцин (Vibativ®) и оритаванцин (Orbactiv®). Бактерицидная активность соединений обусловлена двумя механизмами действия: нарушением синтеза клеточной стенки (аналогично ванкомицину) и нарушением барьерной функции мембраны бактериальной клетки. Телаванцин одобрен FDA для применения при инфекциях кожи и мягких тканей в 2009 г. и в 2013 г. – для лечения внутрибольничной пневмонии, вызванной золотистым стафилококком. In vitro препарат демонстрирует постантибиотический эффект длительностью более 10 ч, in vivo при

инфекциях кожи и мягких тканей – эффективность, сопоставимую с ванкомицином (88,3% и 87,1% соответственно) [Damodaran S.E. et al., 2011]. Оритаванцин демонстрирует активность против ванкомицин-резистентных штаммов грамположительных бактерий [Zhanel G.G. et al., 2012]. В клинических исследованиях выявлена эффективность оритавакцина при лечении инфекции кожи и мягких тканей курсом от 3 до 7 дней, сопоставимая с таковой у ванкомицина [Dunbar L.M. et al., 2011].

Далбаванцин (Dalvance®) – полусинтетический липогликопептид, обладающий противомикробной активностью в отношении грамположительных бактерий (в том числе MRSA). Период полувыведения соединения значительно превышает данный параметр для ванкомицина, что приводит к увеличению продолжительности антимикробного действия до 5-7 дней после однократного внутривенного введения. Препарат одобрен FDA как средство для лечения инфекций кожи и мягких тканей. Уникальной особенностью препарата является возможность применения 1 раз в неделю (в течение 2 недель) [Boucher H.W. et al., 2014].

Фриулимицин В – циклический липопептидный антибиотик, продуцируемый актиномицетом *Actinoplanes friuliensis*. Механизм действия фриулимицина связан с нарушением синтеза клеточной стенки бактерий путем формирования $\text{Ca}(2+)$ -зависимого комплекса с белком-переносчиком C(55)-P [Schneider T. et al., 2009]. СВ-182462 – циклический липопептид, представляющий интерес как возможное средство для лечения внебольничной пневмонии. Соединение является производным липопептида А-54145, продуцируемого *Streptomyces fradiae*. Анализ фармакокинетических параметров соединения, полученных в ходе доклинических исследований на грызунах, позволяет предположить возможность применения препарата у человека 1 раз в сутки [Cole P. et al., 2009]. Гликозилированный гликопептид COT-303 (Shionogi) отличается значительной продолжительностью постантибиотического эффекта (более 22,44 ч) в сравнении с ванкомицином (0,49 ч) и телаванцином (5,21 ч). При изучении действия препарата *in vivo* на

животных моделях инфекций препарат демонстрировал бактерицидную активность, превосходящую ванкомицин, линезолид и даптомицин [Croasdell G. et al., 2012].

Одной из последних разработок в области терапии инфекционных заболеваний является создание антибиотиков, сочетающих свойства гликопептидов и цефалоспоринов. Представителями данной группы являются TD-1607 и TD-1792 (Theravance). Соединение TD-1792 обладает широким спектром бактерицидной активности в отношении грамположительных микроорганизмов, включая штаммы, обладающие множественной устойчивостью (MRSA, VRSA и др.) [Leuthner K.D. et al., 2010]. Постантибиотический эффект препарата длится более 2 ч [Blais J. et al., 2012].

259C/MBX-500 – гибридное соединение, совмещающее структурные элементы анилиноурацилов и фторхинолонов. Спектр активности соединения включает грамположительные бактерии, в том числе обладающие множественной устойчивостью (MRSA, VRE). Кроме того, представляет интерес выявленная в ходе доклинических исследований активность в отношении *C. difficile*, превосходящая активность ванкомицина. [Butler M.M. et al., 2012].

Среди инновационных оксазолидинонов в первую очередь следует отметить тедизолид (Sivextro®) – оксазолидинон для внутривенного и перорального применения, демонстрирующий в исследованиях *in vitro* активность в отношении 1063 штаммов бактерий, включая стафилококки, энтерококки, стрептококки, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenza* и анаэробные бактерии. Тедизолид в 2-8 раз более активен, чем линезолид [Schaadt R. et al., 2009]. Эффективность тедизолида при инфекциях кожи и мягких тканей сопоставима с линезолидом (хотя и не превышает ее) [Prokocimer P. et al., 2013]. Препарат одобрен для применения FDA в 2014 г.

Радезолид (RX-1741; Melinta Therapeutics) – оксазолидинон, потенциально пригодный как для перорального, так и для внутривенного

применения при неосложненных инфекциях кожи и мягких тканей, а также при внебольничной пневмонии. MRX-1 (MicuRx Pharmaceuticals) – оксазолидинон для перорального применения при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей. Препарат практически не вызывает угнетения костного мозга, характерного для препаратов данной группы [Gordeev M.F. et al., 2014]. LCB01-0371 (LegoChem Biosciences) – оксазолидинон, содержащий в своей структуре циклический амидразон. Активность данных соединений *in vivo* в отношении грамположительных бактерий сопоставима с активностью линезолида или превышает ее [Pucci M.J. et al., 2013; Li C.-R. et al., 2014; Jeong J.-W. et al., 2010].

PM-181104 – антибиотик, выделенный из морских ацинетобактерий – был обнаружен в процессе скрининга библиотек природных соединений учеными Piramal Healthcare. Соединение представляет собой циклический пептид и проявляет активность в отношении широкого спектра грамположительных бактерий, в том числе MRSA и VRE, на животных моделях инфекций [Mahajan G. et al., 2013].

Среди соединений, действующих на грамположительные микроорганизмы, изредка встречаются соединения более узкого спектра действия. Интерес представляют вещества, обладающие избирательной активностью в отношении MRSA. CAM-1 (Galapagos) – новый ингибитор ДНК-полимеразы III α . На этапе доклинических исследований была изучена активность CAM-1 в отношении более 250 штаммов *S. aureus*. CAM-1 был эффективен в 100% случаев, в том числе и при воздействии на MRSA-штаммы. *In vivo* препарат также демонстрирует активность в отношении *S. aureus*, сопоставимую с линезолидом [de Kock H. et al., 2013].

Новым классом антибактериальных средств являются ингибиторы FabI. К последним разработкам в этой области относятся соединения AFN-1252 и CG 400549. AFN-1252 – ведущая разработка компании Affinium. В ходе клинических исследований фазы II выявлена эффективность 92% при пероральном применении при острых инфекциях кожи и мягких тканей,

вызванных стафилококком [Hafkin B. et al., 2016]. CG 400549 является перспективным средством для лечения инфекций, вызванных MRSA. При пероральном применении в течение 10-14 дней препарат демонстрирует эффективность при лечении осложненных инфекций кожи и мягких тканей. Кроме того, была выявлена хорошая переносимость и безопасность препарата [Ro S. et al., 2013]. Лотилибцин (WAP-8294A2) – циклический депсипептидный антибиотик для лечения инфекций кожи и мягких тканей, пневмонии, бактериального эндокардита, остеомиелита и других инфекций, вызванных MRSA, продуцируемый бактерией *Lysobacter enzymogenes*. Действие соединения обусловлено избирательным взаимодействием с фосфолипидами клеточной мембраны бактерий, что приводит к повреждению мембраны и гибели клетки. Преимуществом препарата является быстрота действия – бактерицидный эффект проявляется в течение 2 часов [Zhang W. et al., 2011].

Инновационные антибиотики, проявляющие избирательную активность в отношении *Clostridium difficile*

C. difficile – спорообразующий грамположительный анаэроб, способный вызывать серьезные (в том числе летальные) кишечные инфекции за счет выработки токсинов. К числу последних разработок в области терапии кишечных инфекций, вызванных *C. difficile*, относится фидаксомицин – антибиотик класса макролидов, механизм действия которого заключается в ингибировании бактериальной ДНК-зависимой РНК-полимеразы. Селективное действие фидаксомицина обеспечивает минимальное нарушение кишечной микрофлоры (в отличие от традиционно используемых в таких случаях ванкомицина и метронидазола). В 2011 г. фидаксомицин одобрен в США под торговым наименованием Difacid™ и в Европе под торговым наименованием Dificlir™. По результатам клинических исследований эффективность препарата при пероральном применении

сопоставима с эффективностью ванкомицина, а вероятность рецидива инфекции снижается на 47% [Louie T.J. et al., 2011].

Среди антибиотиков, обладающих повышенной активностью в отношении *C. difficile*, можно выделить кадазолид (соединение гибридной структуры – оксазолидинон и хинолон), суротомицин (липopeпeтиd) и NVB-302 (лантибиотик). Особенностью данных соединений является то, что препараты почти не всасываются в системный кровоток, что позволяет создавать высокие концентрации в просвете кишечника, хорошо переносятся и не подавляют нормальную микрофлору кишечника [Baldoni D. et al., 2014; Mascio C.T. et al., 2012; Cole P. et al., 2009]. Препараты проходят клинические исследования в сравнении с ванкомицином.

Кибделомицин – антибиотик нового класса, продуцируемый представителями рода *Kibdelosporangium*. Механизм действия соединения заключается в ингибировании бактериальной топоизомеразы II типа. Кибделомицин проявляет широкий спектр антимикробной активности, включающий грамположительные микроорганизмы [Phillips J.W. et al., 2011], в том числе *Clostridium difficile* [Miesel L. et al., 2014]. В настоящее время препарат изучается в рамках доклинических исследований.

LFF571 (Novartis) – полусинтетическое производное тиопептидного антибиотика GE-2270 (тиоциллин), являющееся ингибитором фактора элонгации бактерий Tu. LFF571 обладает высокой активностью в отношении *C. difficile* и других грамположительных анаэробов [Citron D.M. et al., 2012]. В исследованиях при сравнении с ванкомицином соединение демонстрирует сопоставимую эффективность [Mullane K. et al., 2015].

Таким образом, на стадии доклинических и клинических исследований в настоящее время находятся десятки антибиотиков. Среди них встречаются как представители уже давно известных классов антибактериальных средств, так и антибиотики, принципиально отличающиеся от имеющихся своим химическим строением и механизмом действия. Такие отличия позволяют, с одной стороны расширить спектр действия препаратов, а с другой – снизить

их токсичность для организма человека. Возможно, данные антибиотики смогут преодолевать резистентность патогенных микроорганизмов и способствовать более быстрому и эффективному лечению инфекционных заболеваний. Данные об эффективности и безопасности новых препаратов, а также о возможности их внедрения в клиническую практику, вероятно, станут доступными в самое ближайшее время.

Таким образом, проведение обзора литературных источников, посвященных современным подходам к использованию антибактериальных препаратов в клинической практике, а также основным направлениям разработки антибиотиков, позволило выявить проблемы современного фармацевтического рынка антибактериальных препаратов. Среди особенностей мирового рынка антибиотиков следует выделить широкое разнообразие препаратов по их химической структуре и фармакологическим свойствам, что может создавать проблемы при выборе конкретного антибактериального препарата. Кроме того, значительную сложность при выборе лекарственного препарата создает отсутствие унифицированных подходов к антибиотикотерапии конкретных заболеваний, что обусловлено национальными особенностями систем здравоохранения и необходимостью учета местных особенностей возбудителей инфекций.

Существенной проблемой применения антибактериальных препаратов, носящей глобальный характер, является развитие у микроорганизмов антибиотикорезистентности. Решение данной проблемы подразумевает принятие мер по повышению рациональности применения антибактериальных препаратов, что требует изучения существующих в каждой стране моделей использования антибиотиков на всех этапах их потребления.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При проведении исследования был использован комплекс методов. На первом этапе было проведено изучение литературных источников, посвященных особенностям использования антибактериальных препаратов в клинической практике, проблемам рационального применения антибиотиков и антибиотикорезистентности, а также направлениям борьбы с резистентностью микроорганизмов и создания инновационных антибактериальных средств. Получение полных сведений о распространенности инфекционных заболеваний, вызванных бактериальными агентами, из общедоступных источников не представляется возможным. Сведения, полученные на основании официальных статистических данных (Федеральная служба государственной статистики, Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека), носят фрагментарный характер.

На втором этапе был проведен анализ объема мирового, российского и регионального рынков антибиотиков для системного применения, а также анализ структуры российского рынка антибиотиков. При проведении анализа лекарственных препараты были классифицированы в соответствии с Анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификацией [WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2013-2016]. В исследование были включены лекарственные препараты группы J01 «Антибактериальные препараты для системного применения».

Анализ рынка проводился на основе данных открытых маркетинговых исследований. В ходе анализа был определен общий объем рынка антибиотиков, а также объем отдельных сегментов рынка (розничные продажи, госпитальный сектор) в стоимостном и натуральном выражении.

Для проведения анализа структуры российского рынка антибактериальных средств для системного применения был использован Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС) [Минздрав России,

2013-2015]. Из общего массива данных ГРЛС были выделены все лекарственные препараты, содержащие в своем составе антибактериальные средства АТХ-группы J01 и выпускаемые в лекарственных формах, подразумевающих системное применение (инъекционные, пероральные лекарственные формы). Анализ ассортимента антибактериальных препаратов на российском рынке проводился по следующим направлениям:

1. по фармакотерапевтическим подгруппам;
2. по виду лекарственной формы;
3. по стране происхождения;
4. по продолжительности пребывания ЛС на рынке.

Оценка ассортимента включала определение широты ассортимента и полноты (насыщенности) ассортимента по отдельным фармакотерапевтическим подгруппам по формулам:

1) $K_{ш} = Шф / Шб$, где

$K_{ш}$ – коэффициент широты;

$Шб$ – широта базовая – количество фармакотерапевтических подгрупп в соответствии с АТХ-классификацией;

$Шф$ – широта фактическая – количество фармакотерапевтических подгрупп в соответствии с Государственным реестром ЛС.

2) $K_{п} = Пф / Пб$, где

$K_{п}$ – коэффициент полноты (насыщения);

$Пб$ – полнота (насыщенность) базовая – количество ЛС в данной фармакотерапевтической подгруппе в соответствии с АТХ-классификацией;

$Пф$ – полнота (насыщенность) фактическая – количество ЛС в данной фармакотерапевтической подгруппе в соответствии с Государственным реестром ЛС.

В рамках анализа ассортимента антибактериальных средств для системного применения на фармацевтическом рынке России был проведен анализ внутренней структуры рекомендательных и ограничительных перечней с точки зрения представленности в них антибактериальных средств

для системного применения. Также было проведено сопоставление полученных данных с данными об ассортименте антибактериальных средств для системного применения на фармацевтическом рынке России. Обработка данных включала расчет абсолютных и относительных величин.

Источниками информации для анализа формуляров различного уровня выступили:

1. Перечни жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, утвержденные распоряжениями Правительства РФ от 07.12.2011 № 2199-р, от 30.12.2014 № 2782-р, от 26.12.2015 № 2724-р;

2. Перечни лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций, утвержденные приказом Минздравсоцразвития России от 18.09.2006 № 665, распоряжениями Правительства РФ от 30.12.2014 № 2782-р, от 26.12.2015 № 2724-р;

3. Минимальный ассортимент лекарственных препаратов для медицинского применения, необходимых для оказания медицинской помощи, утвержденный приказом Минздравсоцразвития России от 15.09.2010 №805н, распоряжениями Правительства РФ от 30.12.2014 № 2782-р, от 26.12.2015 № 2724-р;

4. Территориальная программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Саратовской области на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов, утвержденная постановлением Правительства Саратовской области от 25.12.2014 № 710-П;

5. Перечень важнейших лекарственных средств Всемирной Организации Здравоохранения «The WHO Model List of Essential Medicines» 18 издания (апрель 2013) и 19 издания (апрель 2015) [WHO, 2013-2015];

6. Британский национальный формуляр (British National Formulary) 68-го издания [BMJ Group, 2014].

На третьем этапе было проведено фармакоэпидемиологическое исследование моделей поведения потребителей антибактериальных лекарственных препаратов. При этом были обследованы три группы потребителей: конечные потребители лекарственных препаратов – пациенты, промежуточные потребители лекарственных препаратов – врачи и фармацевтические работники. Основной целью исследования выступило выявление устойчивых характеристик промежуточных и конечных потребителей с учетом выбора конкретного антибактериального препарата, а также факторов, влияющих на данный выбор, для разработки мер воздействия на потребительское поведение с целью повышения рациональности использования антибиотиков.

При проведении фармакоэпидемиологического исследования был использован социологический метод сбора первичной информации – анкетирование пациентов, медицинских и фармацевтических работников с использованием специально разработанных авторских анкет. В каждую из анкет были включены 2 блока вопросов. Общие вопросы были направлены на выявление социально-демографических характеристик респондента (пол, возраст, образование, семейное положение) и, при опросе специалистов, – профессионального статуса (специальность/квалификация, стаж работы). Блок специальных вопросов был направлен на выявление типичного поведения респондента (частота приобретения/назначения антибактериальных препаратов; условия покупки/назначения; факторы, определяющие и ограничивающие выбор препарата), а также представлений респондента об исследуемой группе препаратов (ассортимент используемых/рекомендуемых препаратов, особенности их приёма, степень их безопасности).

Фармакоэпидемиологическое исследование поведения врачей было основано на анкетировании специалистов, работающих в различных медицинских организациях (поликлиниках и стационарах) г. Саратова и Саратовской области и имеющих постоянную практику назначения

антибактериальных препаратов. Выбор медицинских организаций и врачей проводился из предварительно подготовленного перечня на основании сгенерированной последовательности псевдослучайных чисел. Анкетирование проводилось с января по май 2015 г. Согласно статистическим данным, численность врачей терапевтического и хирургического профиля в Саратовской области составляет 4727 человек. При этом к врачам терапевтического профиля, помимо врачей-терапевтов, относятся врачи общей практики, врачи-гастроэнтерологи, инфекционисты, кардиологи, нефрологи, пульмонологи, эндокринологи и др. К врачам хирургического профиля, помимо врачей-хирургов, относятся также врачи-урологи, травматологи и ортопеды. Расчет необходимого объема выборки проводился по формуле:

$$n = 1 / (\Delta^2 + 1/N), \text{ где}$$

n – объем выборки;

Δ – величина допустимой ошибки = 0,1 (предельный размер ошибки для получения надежных результатов);

N – объем генеральной совокупности = 4727.

Необходимый объем выборки составил 98 человек. В исследовании приняли участие 120 специалистов, что позволяет обеспечить величину ошибки 0,09.

Фармакоэпидемиологическое исследование поведения фармацевтических работников было основано на анкетировании специалистов, работающих в различных аптечных организациях г. Саратова и Саратовской области. Выбор аптечных организаций проводился из предварительно подготовленного перечня на основании сгенерированной последовательности псевдослучайных чисел. Анкетирование проводилось с января по май 2015 г. Статистические данные о численности фармацевтических работников в Саратовской области в открытых источниках отсутствуют. Численность аптек в Саратовской области составляет 903. При средней численности фармацевтического персонала

5 человек число фармацевтических работников составит 4515 человек. По результатам расчета необходимого объема выборки при величине допустимой ошибки 0,1 (предельный размер ошибки для получения надежных результатов) выборка должна составлять не менее 98 человек. В исследовании приняли участие 302 специалиста, что позволяет обеспечить величину ошибки 0,06.

Фармакоэпидемиологическое исследование поведения конечных потребителей проводилось на базе 10 аптек, находящихся в разных районах г. Саратова, в период с октября 2014 г. по март 2015 г. В ходе исследования специально подготовленные фармацевтические работники осуществляли опрос посетителей аптек, приобретающих антибактериальные препараты для системного использования. Для обеспечения репрезентативности выборки при изучении бесконечно большой генеральной совокупности минимальное количество респондентов составляет 400 человек. В исследовании приняли участие 812 посетителей аптечных организаций.

При обработке полученных данных были использованы программы Microsoft Excel 2010 и Биостатистика (Primer of Biostatistics by Stanton A. Glantz) с применением методов параметрической и непараметрической статистики. Для описания количественных переменных были рассчитаны средние арифметические значения (M), стандартные отклонения (σ) и стандартные ошибки среднего (m), результаты представлены в виде $M \pm \sigma \pm m$. Достоверность различия между средними значениями определялась с помощью t -критерия ($p=0,05$). При обработке оценок по шкале определялись медана (Me) и мода (Mo). Для определения наличия/отсутствия линейной взаимосвязи между количественными переменными рассчитывался линейный коэффициент корреляции. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными (%) частотами. Поскольку при проверке гипотезы о нормальном распределении данных с помощью критерия Колмогорова-Смирнова не все данные имели нормальное распределение, были применены методы

непараметрической статистики. Для определения наличия или отсутствия различий в поведении между разными подгруппами промежуточных и конечных потребителей рассчитывался критерий Пирсона (критерий χ^2). При $p < 0,05$ считали, что группы отличаются по поведению. Для определения наличия/отсутствия линейной взаимосвязи между качественными переменными был рассчитан коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

ГЛАВА 3. РЫНОК СОВРЕМЕННЫХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

3.1. Характеристика мирового рынка антибиотиков

Фармацевтический рынок является одним из самых высокодоходных и быстрорастущих секторов мировой экономики. По оценкам международной аналитической компании IMS Health, в 2014 году объем мирового фармацевтического рынка достиг 1 039 млрд. долл. США, что на 7% больше, чем в 2013 году (рис. 3.1.1).

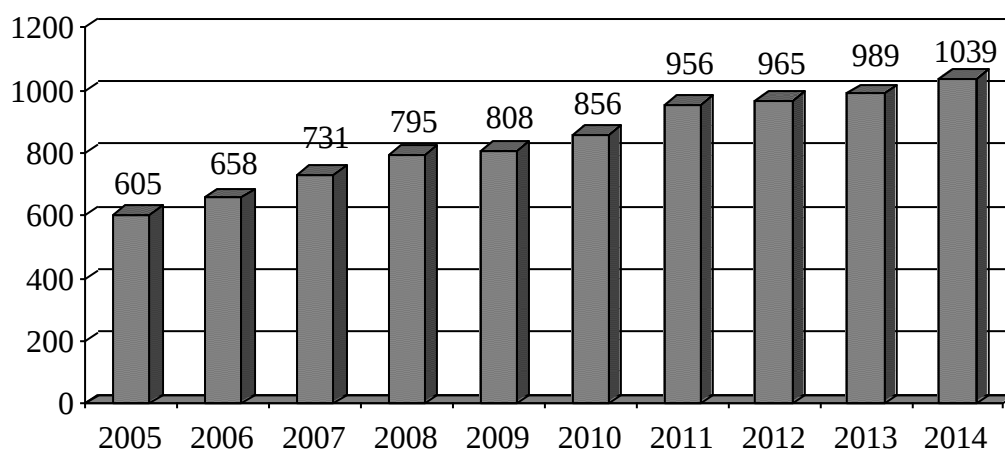


Рис. 3.1.1. Динамика развития мирового фармацевтического рынка в 2005-2014 гг., млрд. долл. США [IMS Health, 2011-2014]

Для мирового фармацевтического рынка характерна неравномерность развития по географическому распределению. Для развитых и развивающихся стран уровни динамики роста рынка существенно отличаются друг от друга. Из 5 регионов мирового фармацевтического рынка наибольшую долю продаж обеспечивают страны Северной Америки, наименьшую – Латиноамериканский регион (рис. 3.1.2) [ГК «Ремедиум, 2012].

По объемам продаж и уровню динамики мировой фармацевтический рынок условно можно разделить на 5 блоков, первые три из которых составляют развитые страны. Крупнейшим блоком является

фармацевтический рынок США, обеспечивший основную долю прироста мирового рынка в 2014 г. (прирост рынка США в 2014 г. составил 12,5%) [Stoehr U., 2015].

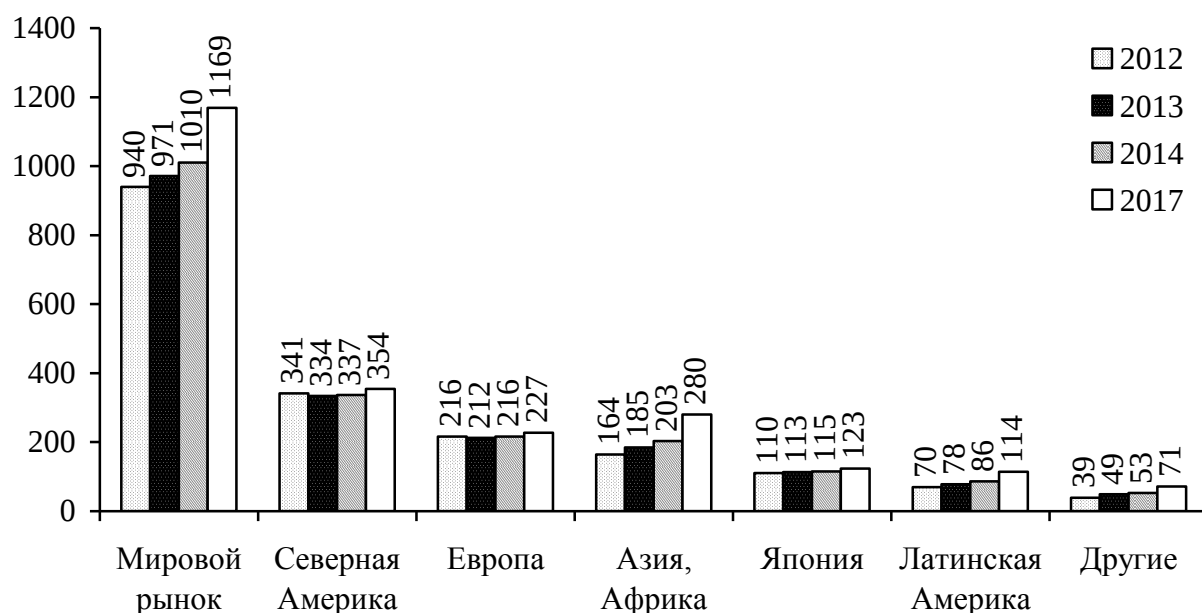


Рис. 3.1.2. Объем и прогноз роста мирового фармацевтического рынка с учетом географического распределения в денежном выражении, млн. долл. США [IMS Health, 2014]

Ко второй группе относятся страны Западной Европы (Германия, Франция, Италия, Испания, Великобритания), к третьей – Япония. Согласно прогнозам аналитических компаний, ежегодный темп прироста рынка стран Западной Европы составит порядка 1-4%, в то время как в некоторых странах будет отмечена отрицательная динамика (Франция, Испания). Рост рынка в развитых странах в значительной мере происходит за счет инновационных нововведений, что не позволяет ожидать от рынка высоких темпов прироста [Уварова Ю., 2011; Stoehr U., 2015].

По динамике роста лидеры мирового рынка значительно уступают странам 4 группы – развивающимся фармацевтическим рынкам («pharmerging markets»), доля которых увеличилась с 24% в 2013 году до 28% в 2014 году. В группу быстроразвивающихся фармацевтических рынков входят Китай (ежегодный прирост на уровне 15-18%), Бразилия, Россия и

Индия (темп роста 9-14%), а также 17 стран, ежегодный темп прироста фармацевтических рынков которых составляет 7-10% (Польша, Аргентина, Турция, Мексика, ЮАР и пр.) [Stoehr U., 2014-2015]. Динамику роста рынка в странах «pharmerging markets» определяют дженерики и небрендируемые препараты. Ожидается, что объем фармацевтических рынков данных стран увеличится с 94,4 млрд. долл. США в 2013 г. до 127 млрд. долл. США в 2017 г. Фармацевтический рынок России в указанный период, согласно прогнозам, будет демонстрировать ежегодный прирост на уровне 5-7% [Stoehr U., 2014-2015].

Доля десятки ведущих мировых фармацевтических производителей в денежном выражении составляет чуть более 42% объема мирового рынка [Уварова Ю., 2011]. США являются ведущим производителем лекарственных препаратов в мире (38%), опережая Европу (36%) и Японию (8%). На 3 региона приходится 82% мирового фармацевтического производства [Кондратьев В.Б., 2011].

Данные об объемах рынка антибиотиков в стоимостном выражении в открытых источниках информации встречаются достаточно редко. Они неоднородны и зачастую несопоставимы, поскольку аналитические компании применяют различные подходы к оценке рынка. По данным Arrowhead Publishers, мировой рынок препаратов для лечения инфекционных заболеваний оценивается в 2007 г. в 66,5 млрд. долл. США, на рынок антибактериальных препаратов приходится порядка 2/3 этого объема. Прирост объема рынка в стоимостном исчислении в 2007 г. составил 17% по сравнению с 2006 г. [Академия конъюнктуры промышленных рынков, 2008]. По оценкам BCC Research, в 2008 г. объем рынка антибиотиков составил около 36 млрд. долл. США, а в 2009 году вырос до 37 млрд. долл. США [BCC Research, 2009]. За период с 2005 по 2011 г. среднегодовой рост рынка составил 6,6% [Академия конъюнктуры промышленных рынков, 2008]. Мировой рынок антибактериальных препаратов для системного применения в 2013 г. оценивается в 39,6 млрд. долл. США и, как ожидается, достигнет

41,2 млрд. долл. США к 2018 году. Рост рынка в ближайшие годы замедлится до 4,6%. BCC Research прогнозирует увеличение объема рынка США с 15,8 млрд. долл. США в 2013 году до 16,4 млрд. долл. США в 2018 году, прогнозируемый среднегодовой темп прироста – 0,7% (с 2013 по 2018 год). Европейский рынок антибиотиков будет расти в среднем на 0,5% с 9,8 млрд. долл. США в 2013 году до 10,1 млрд. долл. США к 2018 году [BCC Research, 2014].

По данным Datamonitor, крупнейшим сегментом мирового рынка антибиотиков являются антибиотики цефалоспоринового ряда, объем продаж которых в коммерческом и госпитальном секторах охватил в 2006 г. 27% общего объема мирового рынка антибиотиков. Вторую позицию в мировых продажах занимают макролиды (20%), третью позицию – хинолоны (18%), четвертую – пенициллины (17%). Совокупный объем продаж антибиотиков 4 основных групп охватывает около 82% мирового объема продаж [Академия конъюнктуры промышленных рынков, 2008].

В натуральном выражении, по оценкам BusinesStat, в 2014 г. мировой объем продаж антибиотиков составил 566,8 тыс. т, что на 23,5% выше уровня 2010 г. Росту продаж способствовало развитие медицинского страхования во многих странах мира. Медицинское обслуживание становится более доступным для различных слоев населения, что положительно влияет на продажи лекарственных средств, в том числе антибиотиков. По итогам 2014 г. наибольшая доля в натуральном объеме продаж антибиотиков приходилась на США – 14,9% от общемирового объема. Ожидается, что в 2015 г. натуральный объем продаж антибиотиков увеличится относительно 2014 г. на 3,6% и достигнет 587,3 тыс. т. Несмотря на ухудшение экономической ситуации в ряде стран мира, рост показателя будет поддерживаться за счет расширения производства дженериков, выхода фармацевтических производителей на рынки развивающихся стран, а также дальнейшего развития медицинского страхования [BusinesStat, 2015].

Стоимостный объем мирового импорта антибиотиков в 2010-2014 гг. демонстрировал разнонаправленную динамику. За 2010-2012 гг. показатель увеличился на 8,1% и в 2012 г составил 21,9 млрд. долл. США. В 2013 г. и 2014 г. отмечалось ежегодное сокращение импорта максимум на 2,5%. В 2014 г. стоимостный объем импорта антибиотиков по всем странам мира уменьшился относительно 2013 г. на 1,8% и достиг 20,9 млрд. долл. По прогнозам, в 2015-2019 гг. стоимостный объем импорта антибиотиков будет расти вслед за ростом цены и натурального объема поставок [BusinessStat, 2015].

Швейцария является одним из лидеров в мировой торговле антибиотиками (табл. 3.1.1). Тем не менее, в 2014 году Швейцария экспортировала 289,6 тонн антибиотиков на общую сумму 1,4 млрд. долл. США (по данным BusinessStat – 1,8 млрд. долл. США), что на 23% ниже уровня предыдущего года. Ее главным торговым партнером стала Германия, куда было поставлено 46,3% от общего объема экспорта антибиотиков в стоимостном выражении (что составляет 77,7% от общего импорта Германии). С 2007 по 2014 год Швейцария стала нетто-экспортером антибиотиков (экспорт стабильно превышал импорт в стоимостном выражении). Однако в натуральном выражении импорт превысил экспорт. Самые высокие темпы роста экспорта с 2007 по 2014 год демонстрировали Китай (+6,3% за год) и Индия (+7,6% за год), эти страны смогли укрепить свои позиции в мировой структуре экспорта [IndexBox Marketing, 2015].

Наиболее крупными фармацевтическими компаниями – производителями антибактериальных препаратов на мировом рынке являются Bayer HealthCare, Roche, Astellas Pharma, Bristol-Myers Squibb, Abbott Laboratories, MiddleBrook Pharmaceuticals, Daiichi Sankyo Company, Cubist Pharmaceuticals, Takeda Pharmaceutical Company, Eli Lilly and Co., GlaxoSmithKline, Kyorin Pharmaceutical, Johnson & Johnson, Pfizer, LG Life Sciences, Novartis, Pliva, Sanofi-Aventis и Toyama Chemical [Transparency Market Research, 2015].

Импорт антибиотиков по странам-лидерам рынка, 2010-2014 гг. (млн. долл.
США) [BusinessStat, 2015]

Место	Страна	2010	2011	2012	2013	2014
1	Швейцария	1 728,6	1 989,4	1 912,0	1 870,5	1 810,9
2	США	1 776,3	1 962,4	1 945,2	1 824,6	1 745,8
3	Саудовская Аравия	1 383,4	1 589,7	1 417,6	1 257,4	1 304,3
4	Бельгия	1 260,2	1 155,1	1 332,5	1 269,7	1 299,4
5	Китай	766,8	912,6	1 086,4	1 130,2	1 213,7
6	Германия	904,2	966,4	891,7	839,9	953,7
7	Российская Федерация	738,6	788,2	794,1	919,1	839,7
8	Франция	1 271,1	1 131,7	916,5	880,3	829,3
9	Великобритания	760,3	796,3	802,2	842,9	809,0
10	Италия	819,4	816,3	1 006,0	883,9	656,5
	Все страны мира	20 239,6	21 558,2	21 868,1	21 333,3	20 945,3

Общий объем глобального потребления антибиотиков за период с 2000 по 2010 г. вырос более чем на 36%, от 54,1 млрд. до 73,6 млрд. стандартных единиц (СЕ). Порядка 55% от общего потребления в 2010 г. приходилось на пенициллины и цефалоспорины. Наибольшее абсолютное увеличение потребления между 2000 и 2010 наблюдалось для цефалоспоринов, пенициллинов и фторхинолонов. Наиболее значительный относительный рост потребления наблюдался для монобактамов (2031%), гликопептидов (233%), цефалоспоринов (93%) и фторхинолонов (64%). Также существенный рост был характерен для объема потребления двух классов антибиотиков второго ряда: карбапенемов (45%) и полимиксинов (13%). Особенно значительный рост розничных продаж карбапенемов наблюдался в Индии, Пакистане и Египте [Van Boeckel T.P. et al, 2014]

Среди потребителей антибиотиков в 2010 лидировали Индия (13 млрд. СЕ), Китай (10 млрд. СЕ) и США (7 млрд. СЕ). Однако при пересчете потребления в этих странах на душу населения лидирующую позицию занимают США – 22 СЕ/чел., по сравнению с 11 СЕ/чел. в Индии и 7 СЕ/чел. в Китае. В целом на США приходится около 10% мирового

потребления антибиотиков. С 1999 по 2010 год в расчете на душу населения амбулаторное назначение антибиотиков в США снизилось на 15% (до 0,81 рецептов на душу населения в 2010 году); однако этот показатель возрос до 0,9 рецептов на душу населения в 2012 году (таким образом, общее снижение назначения с 1999 года составляет лишь 5%). Большинство стран с высоким уровнем дохода сохранило или уменьшило потребление антибиотиков с 2000 по 2010 год. Два исключения составляют Австралия и Новая Зеландия, где потребление антибиотиков значительно выросло (в Австралии – с 25 СЕ/чел. в 2000 г. до 87 СЕ/чел. в 2010 г.; в Новой Зеландии – с 26 СЕ/чел. в 2000 г. до 70 СЕ/чел. в 2010 г.). Пять быстро развивающихся стран, известных как BRICS (БРИКС), демонстрировали наибольший рост использования антибиотиков с 2000 по 2010: 68% в Бразилии, 19% в России, 66% в Индии, 37% в Китае и 219% в Южной Африке. На эти страны приходится 76% общего прироста в мировом потреблении антибиотиков (при том, что на их долю приходится лишь 33% мирового роста населения с 2000 по 2010 гг.). Однако даже с учетом существенного увеличения потребления на душу населения, в странах БРИКС оно по-прежнему ниже, чем в США. В 2010 году в США пенициллины являются наиболее часто назначаемыми антибиотиками (38%), далее следуют цефалоспорины (16%), тетрациклины (15%), макролиды (12%), хинолоны (9%) и триметоприм (10%) [Van Boeckel T.P. et al, 2014].

В разных странах отмечаются различные тенденции для динамики потребления антибиотиков каждого класса. Так, увеличение потребления гликопептидов, карбапенемов, полимиксинов и монобактамов наблюдается во многих странах независимо от их дохода. Напротив, увеличение потребления цефалоспоринов и фторхинолонов наблюдалось в основном в странах со средним уровнем дохода, таких как Индия и Китай. Изменение структуры потребления соответствует изменениям в мировой эпидемиологии антибиотикорезистентности и увеличению числа случаев некоторых инфекций, которые являются эндемичными в развивающихся странах.

Увеличение потребления гликопептидов и карбапенемов отчасти может быть объяснено ростом числа случаев инфекций, вызванных MRSA и грамотрицательными бактериями, продуцирующими β -лактамазы расширенного спектра. Аналогично увеличение использования полимиксинов (класс резервных антибиотиков) может быть частично объяснено увеличением распространенности в мире устойчивых к карбапенемам Enterobacteriaceae и бактерий, обладающих множественной лекарственной устойчивостью (*Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*). Однако причины значительного увеличения использования монобактамов не ясны. Некоторая доля роста потребления антибиотиков, вероятно, обусловлена их ненадлежащим использованием [Van Boeckel T.P. et al, 2014].

Таким образом, наблюдается устойчивый рост рынка антибактериальных препаратов, который, согласно прогнозам аналитических компаний, будет сохраняться на прежнем уровне. Постоянный рост численности пожилых людей вносит существенный вклад в рост тяжести и масштабов бактериальных инфекций среди населения. Дополнительно ситуацию осложняет растущая устойчивость возбудителей заболеваний, приводящая к развитию форм инфекций, трудно поддающихся лечению. Тем не менее, несмотря на тенденции роста мирового рынка антибиотиков, существуют и ограничивающие развитие рынка факторы – устойчивость к антибиотикам и конкуренция. Устойчивость к антибиотикам вынуждает, с одной стороны, вкладывать средства в разработку новых антибиотиков, а с другой стороны – сокращать использование существующих на рынке препаратов, что негативно сказывается на объемах потребления и продаж. Еще один фактор, который может оказать сильное влияние на рынок в ближайшие 5-7 лет – это рост конкуренции в связи с истечением патентных прав на антибиотики компаний-лидеров рынка (Abbott, AstraZeneca, Johnson & Johnson, Merck и Wyeth). Значительного роста рынка, вероятно, следует

ожидать лишь в случае появления на рынке новых поколений антибактериальных средств, в том числе узкого спектра действия.

3.2. Особенности российского и регионального рынка антибактериальных препаратов для системного использования

Российский фармацевтический рынок характеризуется устойчивыми темпами роста и в период с 2010 г. стабильно занимает 7-8 место среди фармацевтических рынков мира. Объем фармацевтического рынка России в 2015 году составил 1 259 млрд. руб. в ценах конечного потребления (рис. 3.2.1). Основную долю рынка составляет коммерческий сегмент (розничные продажи лекарственных препаратов в аптеках), темпы роста которого соответствуют росту рынка в целом (2010, 2013-2015 гг.) или незначительно его опережают (2011-2012 гг.). В то же время в натуральном выражении объем продаж меняется незначительно (табл. 3.2.1). Рост рынка в стоимостных показателях обусловлен ростом цен на лекарственные препараты и перераспределением покупательских предпочтений в сторону более дорогих лекарственных препаратов, которые воспринимаются как более эффективные и качественные [DSM Group, 2010-2015].

таблица 3.2.1

Емкость коммерческого сегмента фармацевтического рынка России

Показатель	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.
Объем продаж, млрд. руб.	406	468	537	609	675	741
Объем продаж, млрд. упаковок	4,4	4,4	4,5	4,4	4,2	4,0

Рынок препаратов АТХ-группы J «Противомикробные препараты для системного использования» характеризуется высокой ёмкостью. По оценкам BusinesStat, с 2006 по 2010 гг. стоимостный объем рынка антибиотиков в России вырос на 90% – с 13,2 до 25,1 млрд. руб. При этом темпы роста стоимостного объема продаж опережали рост рынка в натуральном выражении, что было обусловлено быстрым ростом цен на антибиотики: с

2006 по 2010 гг. средняя цена 1 упаковки антибактериального препарата выросла на 66% – с 55,7 до 92,6 руб. [Клиническая фармация, 2011].

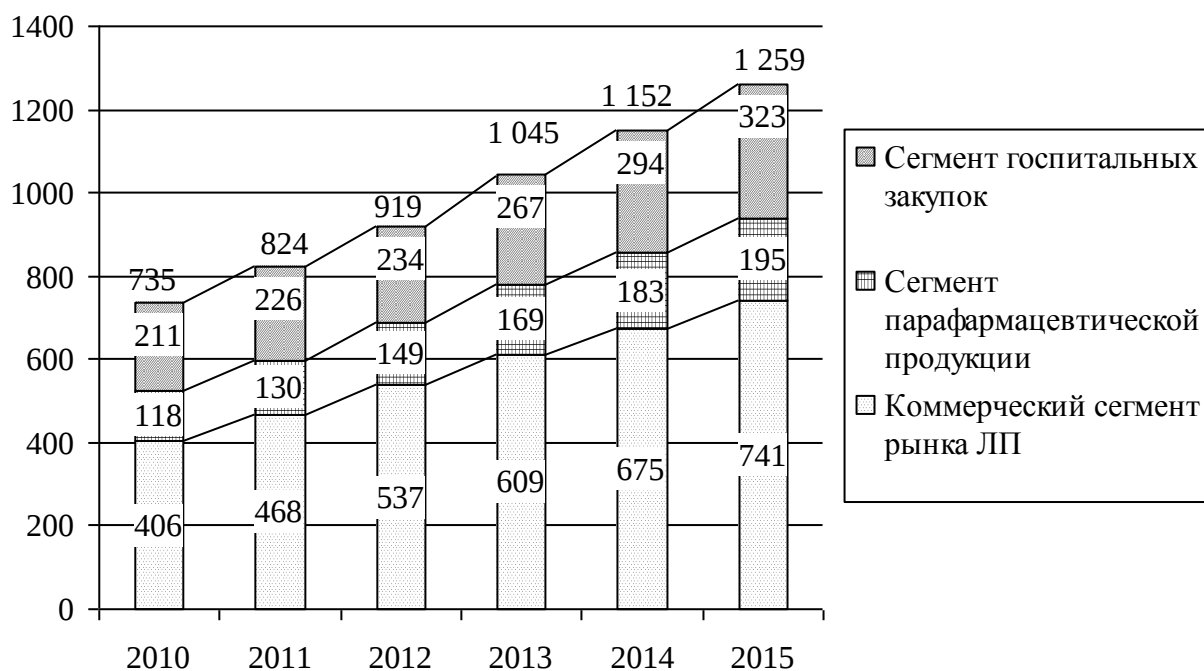


Рис. 3.2.1. Емкость фармацевтического рынка России в ценах конечного потребления, млрд. руб.

По данным исследовательского агентства IMS Health, на рынке системных антибиотиков в 2010 г. было реализовано почти 370 млн. упаковок на сумму более 20 млрд. руб. в оптовых ценах. Среди антибиотиков ведущее место в денежном выражении принадлежит цефалоспорином (22,9%). Вторую позицию занимают полусинтетические пенициллины (18,6%), на третьей позиции находятся фторхинолоны (12,6%). Чуть более 50% продаж антибактериальных препаратов осуществляется в аптеках, остальная часть реализуется через госпитальный сегмент, через программу ОНЛС (ДЛО) – менее 1%. Важной особенностью рынка антибактериальных препаратов является то, что они относятся к категории рецептурных препаратов и должны отпускаться по рецепту врача [Уварова Ю., 2012].

Розничные продажи АТХ-группы J «Противомикробные препараты для системного использования» за период 2010-2014 гг. демонстрируют

постепенный рост (прирост объема продаж 7,0-8,0% в год). Так, за пятилетний период группа переместилась в рейтинге АТХ-групп 1 уровня с 7 на 5 место с объемом продаж 40 911 млн. руб. по итогам 2014 г. В то же время, по итогам 2015 г., несмотря прирост объема продаж в размере 11% (44 867 млн. руб.), позиции группы в рейтинге понизились до 6 места. За период 2010-2014 гг. группа J также демонстрировала прирост объема продаж в натуральных измерителях в размере 5,5-7,0% в год, постепенно укрепляя позиции в рейтинге (перемещаясь с 8 на 6 место). В 2013 г. для группы J «Противомикробные препараты для системного использования» был зафиксирован наибольший прирост аптечных продаж в натуральном выражении – он составил +8%. Лишь в 2015 г. для группы отмечен отрицательный прирост продаж в натуральном выражении (-4%), что привело также к возвращению группы на 7 место рейтинга (табл. 3.2.2) [DSM Group, 2010-2015].

таблица 3.2.2

Характеристики розничных продаж лекарственных препаратов АТХ-группы J «Противомикробные препараты для системного использования»

Показатель	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.
Розничные продажи ЛП группы J, млн. руб.	21 519	25 381	29 644	35 709	40 911	44 867
Доля группы J в стоимостном выражении, %	6,9	7,2	7,3	7,7	8,0	8,0
Место группы в рейтинге АТХ-групп 1 уровня	7	7	6	5	5	6
Розничные продажи ЛП группы J, млн. упаковок	244	252,7	264,2	285,8	290	278
Доля группы J в натуральном выражении, %	5,5	5,7	5,9	6,5	6,9	6,9
Место группы в рейтинге АТХ-групп 1 уровня	8	8	7	7	6	7

Подгруппа J01 «Антибактериальные препараты для системного использования» является наиболее ёмким подсегментом группы J. В рейтинге АТХ-групп 2 уровня за период 2010-2013 гг. она занимала

устойчивые позиции (2-3 место), уступая лишь противовоспалительным и противоревматическим препаратам (M01) и анальгетикам (N02). В 2014 г. подгруппа опустились на более низкие позиции (4 место), демонстрируя незначительную динамику (+3%). Доля подгруппы J01 в общем объеме аптечных продаж постепенно снижается с 4,4% (2011 г.) до 3,7% (2014 г.) за счет уменьшающихся темпов прироста объемов продаж (табл. 3.2.3) [АИРМ, ГК «Ремедиум», 2010-2014].

таблица 3.2.3

Характеристики розничных продаж лекарственных препаратов АТХ-группы J01 «Антибактериальные препараты для системного использования»

Показатель	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.
Доля подгруппы J01 в общем объеме аптечных продаж в стоимостном выражении, %	4,2	4,4	4,3	4,1	3,7
Прирост объема продаж ЛП подгруппы J01 в стоимостном выражении, %	+2,4	+11,4	+8	+4	+3
Место подгруппы J01 в рейтинге АТХ-групп 2 уровня	3	3	3	2	4

Наиболее значимыми представителями группы антибактериальных препаратов для системного использования являются препараты с МНН Азитромицин и Амоксициллин + клавулановая кислота, включенные в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНиВЛП). Оба МНН демонстрируют снижение доли в общем объеме продаж ЖНиВЛП за период с 2011 по 2015 г.: с 2,7% до 1,6% для азитромицина и с 2,4% до 1,7% для комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой. Тем не менее, позиции МНН в рейтинге ЖНиВЛП за изученный период постепенно укреплялись. Амоксициллин+клавулановая кислота за 2010-2015 гг. переместился с 8 места рейтинга на 5-е. Азитромицин переместился с 6 позиции рейтинга (2010 г.) на 4-ю (2013 г.), лишь в 2014 г. вернувшись на 6 место. В 2015 г. препарат был смещен на 7 место (рис. 3.2.2) [DSM Group, 2010-2015].

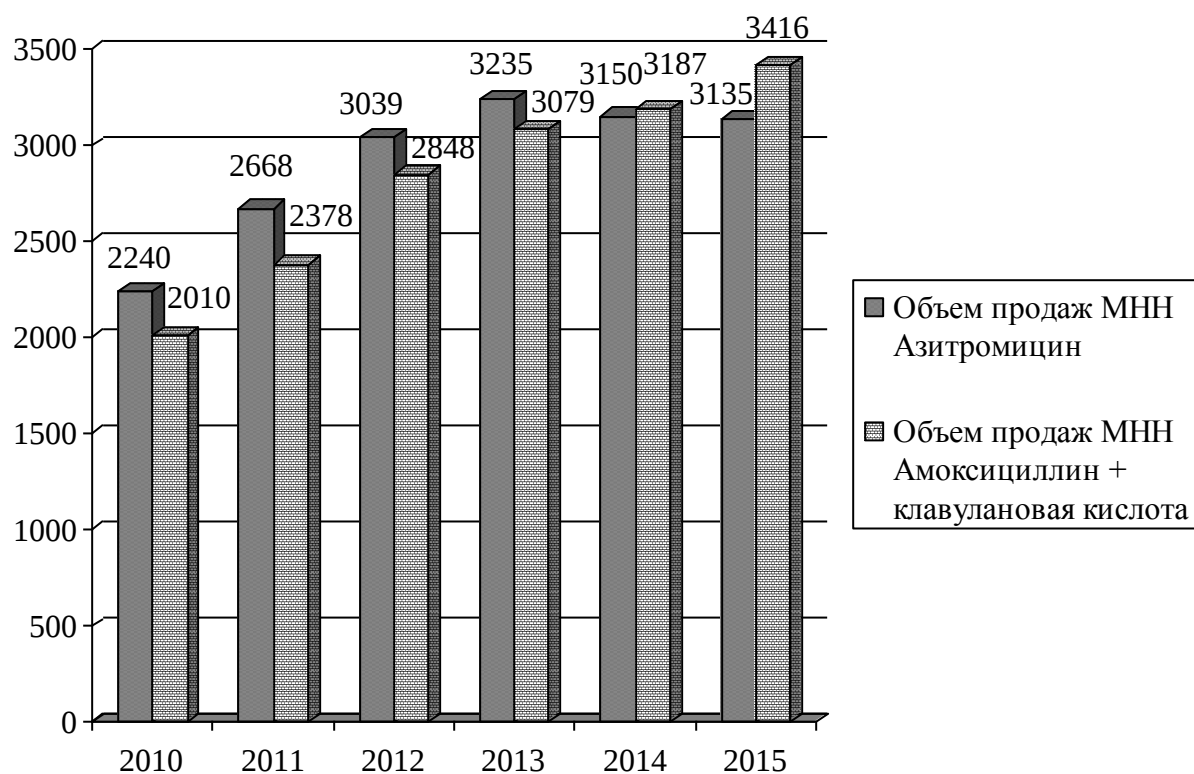


Рис. 3.2.2. Объём продаж наиболее значимых МНН группы J01 «Антибактериальные препараты для системного использования», млн. руб.

Рейтинг лекарственных препаратов по АТХ-группам в сегменте госпитальных закупок существенно отличается от коммерческого рынка. Так, группа J «Противомикробные препараты для системного использования» в этом секторе рынка является бессменным лидером, несмотря на неравномерный прирост объемов продаж (табл. 3.2.4) [DSM Group, 2010-2015].

В госпитальном сегменте подгруппа J01 «Антибактериальные препараты для системного применения» так же, как и в секторе розничных продаж, является наиболее ёмким подсегментом в группе J. Так, в 2010 г. на долю этой подгруппы пришлось 67% стоимостного объема продаж всей группы J, что обусловило общий рост объема продаж противомикробных средств. Падение продаж в группе J в 2011 г., напротив, было обусловлено снижением госпитальных закупок противовирусных препаратов для системного применения J05 (-34% в руб.), вакцин J07 (-64% в руб.) и противотуберкулезных препаратов J04 (-50% в руб.).

таблица 3.2.4

Характеристики госпитальных закупок лекарственных препаратов АТХ-
группы J «Противомикробные препараты для системного использования»

Показатель	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.
Объем сегмента госпитальных закупок, млрд. руб.	142	157	182	209,8	221,9
Прирост сегмента госпитальных закупок в стоимостном выражении, %	+9,0	+11,7	+17,1	+14,8	+6,0
Объем госпитальных закупок ЛП группы J, млн. руб.	40 998,5	58 831,0	61 615,3	73 902,3	78 035,9
Доля группы J в стоимостном выражении, %	28,9	37,4	33,7	35,2	35,2
Прирост объема продаж группы J в стоимостном выражении, %	-26	+45	+12	+19	+6
Место в рейтинге АТХ-групп 1 уровня	1	1	1	1	1

Объем продаж подсегмента антибактериальных препаратов для системного применения J01, на долю которого пришлось 48% стоимостного объема закупок всей группы J, по сравнению с 2010 годом незначительно вырос в денежном выражении (+3%), а в натуральном – снизился на 7%. По итогам 2012 г. в группе J отмечен максимальный прирост продаж среди всех АТХ-групп 1 уровня как в рублях (+45%), так и в упаковках (+21%), хотя рост продаж главным образом был обусловлен увеличением госпитальных закупок противовирусных препаратов для системного применения J05 (+73% в руб.) и противотуберкулезных препаратов J04 (+77% в руб.). Тем не менее, положительный прирост отмечен и для антибактериальных препаратов для системного использования J01 (+34%), на долю которых пришлось в 2012 г. 45% стоимостного объема закупок всей группы J. По сравнению с 2011 г. подсегмент укрепил свои позиции и вырос как в денежном (+34%), так и в натуральном выражении (+14%). В 2013 году темпы роста группы J

значительно замедлились – прирост 12% в рублях и менее 1% в упаковках. Объем продаж антибактериальных препаратов для системного применения J01, на долю которых пришлось в 2013 г. 35% стоимостного объема закупок всей группы J, по сравнению с 2012 г. снизился на 11% в рублях и практически не вырос в упаковках (+0,6%). В 2014 году доля группы J в сегменте госпитальных закупок превысила 35% (+19% в рублях в 2014 году). При этом рост продаж в группе J в 2014 году обусловлен главным образом увеличением госпитальных закупок подгруппы «Противотуберкулезные препараты» J04 (+49% в руб.). Лидер группы J подгруппа J01 «Антибактериальные препараты для системного использования» увеличила свои стоимостные объемы на 6,6% по сравнению с 2013 годом. При этом объемы продаж препаратов группы J01 «Антибактериальные препараты для системного использования» в упаковках сократились на 4,5%. В 2015 г. группа J01 также увеличила свои стоимостные объёмы незначительно (+4% к 2014 году), и продемонстрировала отрицательную динамику в натуральном выражении (-6%) [DSM Group, 2010-2014].

Среди лидеров госпитальных закупок следует отметить лекарственные препараты с МНН Цефтриаксон (Цефсон, Роцефин, Цефтриабол и др.). Так, в 2010 г. на закупку антибиотиков, содержащих в своем составе цефтриаксон, было потрачено больше всего денежных средств – более 15%. В 2012 г. для бренда Цефтриабол был выявлен наибольший прирост продаж, составивший +283,6%. Самым продаваемым брендом среди препаратов группы J01 в 2010-2012 гг. выступил антибиотик-карбапенем Меронем (МНН – Меропенем). В 2013 году падение объемов продаж лидеров 2012 года брендов Цефтриабол (-26% в рублях) и Меронем (-30% в рублях) привело к существенному снижению объемов закупок подгруппы J01 в целом. Данная тенденция сохраняется и в 2014 г.: для бренда Цефтриаксон наблюдается отрицательная динамика объемов продаж в упаковках (-20%). При этом бренд сохранил положительную динамику роста в рублях, увеличив объемы продаж на 19,9%. В 2014 году максимальные темпы роста принадлежат

препаратам Цефотаксим (+86% в рублях) и Цефограм (+147% в упаковках). В 2015 г. наблюдалось сокращение натуральных объёмов закупок антибактериальных препаратов из десятки лидеров: «Бензилпенициллин» (-41%), «Ампициллин» (-29%), «Цефазолин» (-17%) и Цефограм (-15%), что привело к сокращению объема продаж группы J01 в натуральном выражении. Максимальные темпы роста в 2015 году принадлежат препаратам «Цефоперазон+Сульбактам» (+87% в рублях) и «Ципрофлоксацин» (+10% в упаковках) [DSM Group, 2010-2015].

Аптечный рынок г. Саратова за период 2009-2014 гг. демонстрирует устойчивый рост в стоимостных показателях (в розничных ценах), ёмкость рынка за период 9 мес. 2014 г. составляет 3,275 млрд. руб. Тем не менее, объем продаж лекарственных препаратов в натуральных выражении с 2010 г. демонстрирует снижение, что отвечает тенденции, сложившейся на фармацевтическом рынке страны в целом (табл. 3.2.5) [АИРМ, ГК «Ремедиум», 2009-2014].

таблица 3.2.5

Ёмкость фармацевтического рынка г. Саратова

Показатель	9 мес. 2009 г.	9 мес. 2010 г.	9 мес. 2011 г.	9 мес. 2012 г.	9 мес. 2013 г.	9 мес. 2014 г.
Объём продаж в ценах конечного потребления, млрд. руб.	1,724	2,183	2,376	2,665	2,883	3,275
Объём продаж, млн. упаковок	22,6	25,47	24,362	24,482	23,410	23,381

Группа J01 «Антибактериальные препараты для системного применения» занимает устойчивую 2 позицию в региональном рейтинге АТХ-подгрупп 2 уровня (лишь в 2012 г. она занимала 3 место), несмотря на снижение доли в общем объеме продаж и нестабильные показатели динамики (табл. 3.2.6). В 10 ведущих МНН на региональном рынке с 2010 г. входит Азитромицин. Препарат характеризуется устойчивой долей в общем объёме продаж в стоимостном выражении (0,8-0,9%) и постепенно

перемещается в рейтинге с 11 (2009 г.) на 6 место (2013 г.). Лишь в 2014 г. Азитромицин частично потерял свои позиции, вернувшись на 9 строку рейтинга (табл. 3.2.7) [AIPM, ГК «Ремедиум», 2009-2014].

таблица 3.2.6

Характеристики розничных продаж лекарственных препаратов АТХ-группы J01 «Антибактериальные препараты для системного использования» на фармацевтическом рынке г. Саратова

Показатель	9 мес. 2009 г.	9 мес. 2010 г.	9 мес. 2011 г.	9 мес. 2012 г.	9 мес. 2013 г.	9 мес. 2014 г.
Доля группы в общем объеме продаж, %	5,4	4,7	4,8	4,3	4,6	4,1
Прирост объема продаж группы, %	+30	+23	+11	-2	+15	-1
Место группы в рейтинге АТХ-групп 2 уровня	2	2	2	3	2	2

таблица 3.2.7

Характеристики розничных продаж лекарственных препаратов с МНН Азитромицин на фармацевтическом рынке г. Саратова

Показатель	9 мес. 2009 г.	9 мес. 2010 г.	9 мес. 2011 г.	9 мес. 2012 г.	9 мес. 2013 г.	9 мес. 2014 г.
Доля МНН в общем объеме продаж, %	0,8	0,8	0,9	0,8	0,9	0,8
Прирост объема продаж МНН, %		+29	+19	+3	+16	-1
Место в МНН рейтинге	11	9	8	9	6	9

Таким образом, группа антибактериальных препаратов для системного использования является значимым сегментом российского фармацевтического рынка и занимает лидирующие позиции как в секторе розничных продаж, так и в сегменте госпитальных закупок. Несмотря на рост продаж в стоимостном выражении, для коммерческого сегмента рынка антибиотиков характерно постепенное уменьшение темпов прироста объемов продаж. Госпитальные закупки антибиотиков демонстрируют нестабильную динамику как в стоимостном, так и в натуральном выражении, что затрудняет прогнозирование развития данного сегмента.

На розничном рынке антибиотиков г. Саратова наблюдаются характерные для фармацевтического рынка страны тенденции: рост рынка в денежном выражении сочетается со снижением объемов продаж лекарственных препаратов в натуральном выражении. На рынке г. Саратова группа антибактериальных препаратов для системного использования также занимает высокое положение в рейтинге АТХ-групп 2-го уровня. Наиболее значимым препаратом как для регионального рынка, так и для рынка страны в целом является азитромицин.

3.3. Структура российского рынка антибактериальных препаратов для системного использования

Для проведения анализа структуры российского рынка антибактериальных средств для системного применения был использован Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС) [Минздрав России, 2014-2015]. Общее количество позиций антибактериальных средств для системного применения, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, согласно ГРЛС составило 975 позиций. За период проведения исследования (2014-2015 гг.) число позиций антибиотиков для системного применения увеличилось на 47 единиц.

На 01.11.2015 в ГРЛС было зарегистрировано 99 международных непатентованных наименований (МНН) антибактериальных лекарственных средств АТХ-группы J01. За период проведения исследования число представленных на рынке МНН антибиотиков пополнилось на 1 позицию – Цефтриаксон + Сульбактам (зарегистрирован 16.03.2015). Среди антибактериальных средств представлены практически все подгруппы данной группы, выделенные по химической структуре (всего 29 подгрупп из 33 возможных; 87,9%) (рис. 3.3.1). Исключение составляют 4 подгруппы: J01CG «Ингибиторы бета-лактамазы» (самостоятельно не применяются, представлены только как субстанции – сульбактам, клавулановая кислота), J01FG «Стрептограмины», J01EA «Триметоприм и его производные»

(самостоятельно представлены только в форме субстанции триметоприма), J01EC «Сульфаниламиды средней продолжительности действия» (самостоятельно представлены только в форме субстанции сульфаметоксазола).

В структуре ассортимента антибактериальных лекарственных средств для системного использования бóльшую долю составляют средства группы антибиотиков – 73 МНН (73,7%), входящие в общей сложности в 20 подгрупп. Прочие лекарственные средства относятся к синтетическим – 26 МНН (26,3%), 7 подгрупп. 2 подгруппы включают в себя антибактериальные средства, относящиеся как к классу антибиотиков, так и к синтетическим средствам (J01RA «Комбинации антибактериальных препаратов», J01XX «Прочие антибактериальные препараты»).

Выявленные 99 МНН составляют 97 кодов согласно АТХ-классификации. Так, к одному коду J01CE30 относятся комбинации Бензатина бензилпенициллин + Бензилпенициллин прокаина (Бициллин-5) и Бензатина бензилпенициллин + Бензилпенициллин прокаина + Бензилпенициллин (Бициллин-3), а к коду J01CR02 – комбинации Амоксициллин + Клавулановая кислота и Амоксициллин + Сульбактам.

При сравнении числа АТХ-кодов, представленных в ГРЛС, с максимально возможным числом АТХ-кодов (253 кода), выявлена достаточно низкая полнота ассортимента антибактериальных средств (38,3%). Наименьшей полнотой характеризуются такие подгруппы, как J01CA «Пенициллины широкого спектра действия» (9,5%), J01EB «Сульфаниламиды короткого действия» (11,1%), J01EE «Сульфаниламиды в комбинации с триметопримом (включая его производные)» (14,3%). Полностью представлены такие подгруппы, как J01CR «Комбинации пенициллинов (включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз)», J01FF «Линкозамины», J01XC «Антибиотики стероидной структуры», J01XD «Производные имидазола» (табл. 3.3.1).

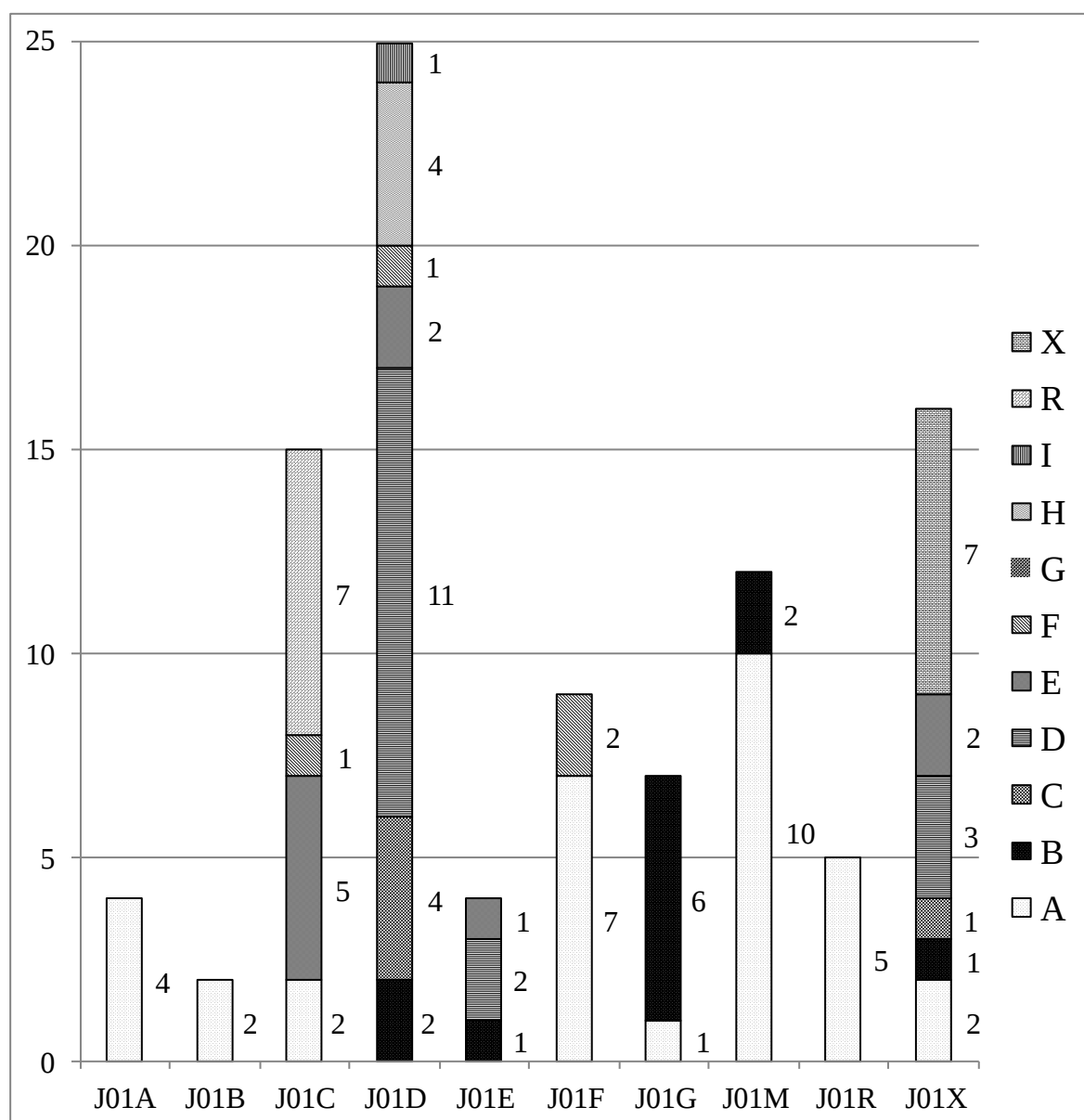


Рис. 3.3.1. Распределение антибактериальных средств по АТХ-подгруппам
(число МНН)

таблица 3.3.1

Структура ассортимента антибактериальных средств для системного
применения

Код АТХ	Наименование подгруппы	Кол-во ТН	Кол-во МНН	Кол-во АТХ-кодов	Макс. кол-во АТХ-кодов	Коэф-т полноты, %
1	2	3	4	5	6	7
J01AA	Тетрациклины	9	4	4	14	28,6
J01BA	Амфениколы	7	2	2	3	66,7
J01CA	Пенициллины широкого спектра действия	12	2	2	21	9,5

1	2	3	4	5	6	7
J01CE	Пенициллины, чувствительные к бета-лактамазам	8	5	4	11	36,4
J01CF	Пенициллины, устойчивые к бета-лактамазам	1	1	1	6	16,7
J01CG	Ингибиторы бета-лактамазы	0	0	0	2	0,0
J01CR	Комбинации пенициллинов (включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз)	41	7	6	6	100,0
J01DB	Цефалоспорины первого поколения	14	2	2	12	16,7
J01DC	Цефалоспорины второго поколения	20	4	4	14	28,6
J01DD	Цефалоспорины третьего поколения	99	11	11	20	55,0
J01DE	Цефалоспорины четвертого поколения	14	2	2	3	66,7
J01DF	Монобактамы	2	1	1	2	50,0
J01DH	Карбапенемы	32	4	4	6	66,7
J01DI	Цефалоспорины другие	1	1	1	3	33,3
J01EA	Триметоприм и его производные	0	0	0	3	0,0
J01EB	Сульфаниламиды короткого действия	2	1	1	9	11,1
J01EC	Сульфаниламиды средней продолжительности действия	0	0	0	4	0,0
J01ED	Сульфаниламиды длительного действия	3	2	2	10	20,0
J01EE	Сульфаниламиды в комбинации с триметопримом (включая его производные)	9	1	1	7	14,3
J01FA	Макролиды	78	7	7	14	50,0
J01FF	Линкозамины	7	2	2	2	100,0
J01FG	Стрептограммины	0	0	0	2	0,0
J01GA	Стрептомицины	1	1	1	2	50,0
J01GB	Прочие аминогликозиды	14	5	5	12	41,7
J01MA	Фторхинолоны	105	10	10	20	50,0
J01MB	Другие хинолоны	3	2	2	7	28,6
J01RA	Комбинации антибактериальных препаратов	6	5	5	13	38,5
J01XA	Антибиотики гликопептидной структуры	10	3	3	5	60,0
J01XB	Полимиксины	1	1	1	2	50,0
J01XC	Антибиотики стероидной структуры	2	1	1	1	100,0
J01XD	Производные имидазола	32	3	3	3	100,0
J01XE	Производные нитрофурана	7	2	2	4	50,0
J01XX	Прочие антибактериальные препараты	18	7	7	10	70,0
Итого		558	99	97	253	

Общее количество зарегистрированных торговых наименований (ТН) антибактериальных средств для системного применения составляет 558 (рис. 3.3.2). За период проведения исследования (2014-2015 гг.) число представленных на рынке ТН антибиотиков увеличилось на 17 позиций. В среднем на 1 МНН приходится 5,64 ТН (в 2014 г. – 5,52 ТН). При этом следует отметить, что значительное число лекарственных средств (38; 38,4% от общего числа МНН) выпускаются лишь под одним торговым наименованием (например, тигециклин, цефаклор, эртапенем, мидекамицин, гемифлоксацин и т.д.). Учитывая данный факт, на каждое из оставшихся 61 МНН в среднем приходится 8,52 ТН (в 2014 г. – 7,92 ТН), что свидетельствует об активном выпуске дженериков антибактериальных средств.

Наибольшее количество ТН наблюдается для таких МНН, как цефтриаксон (31 ТН), азитромицин (31 ТН), кларитромицин (29 ТН), левофлоксацин (27 ТН), ципрофлоксацин (24 ТН), амоксициллин+клавулановая кислота (22 ТН), цефотаксим (21 ТН), офлоксацин (20 ТН), метронидазол (20 ТН).

Антибактериальные препараты для системного использования представлены как инъекционными, так и пероральными лекарственными формами. Инъекционные лекарственные формы зарегистрированы как 509 позиций реестра из 975 (52,2%). Среди инъекционных лекарственных форм наиболее часто встречаются «порошок для приготовления раствора» (333; 65,4%) и «раствор» (133; 26,1%). Реже встречаются «лиофилизат для приготовления раствора» (29; 5,7%), «концентрат для приготовления раствора» (6; 1,2%), «порошок для приготовления суспензии» (6; 1,2%), «порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора» (1; 0,2%), «лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора» (1; 0,2) (рис. 3.3.3).

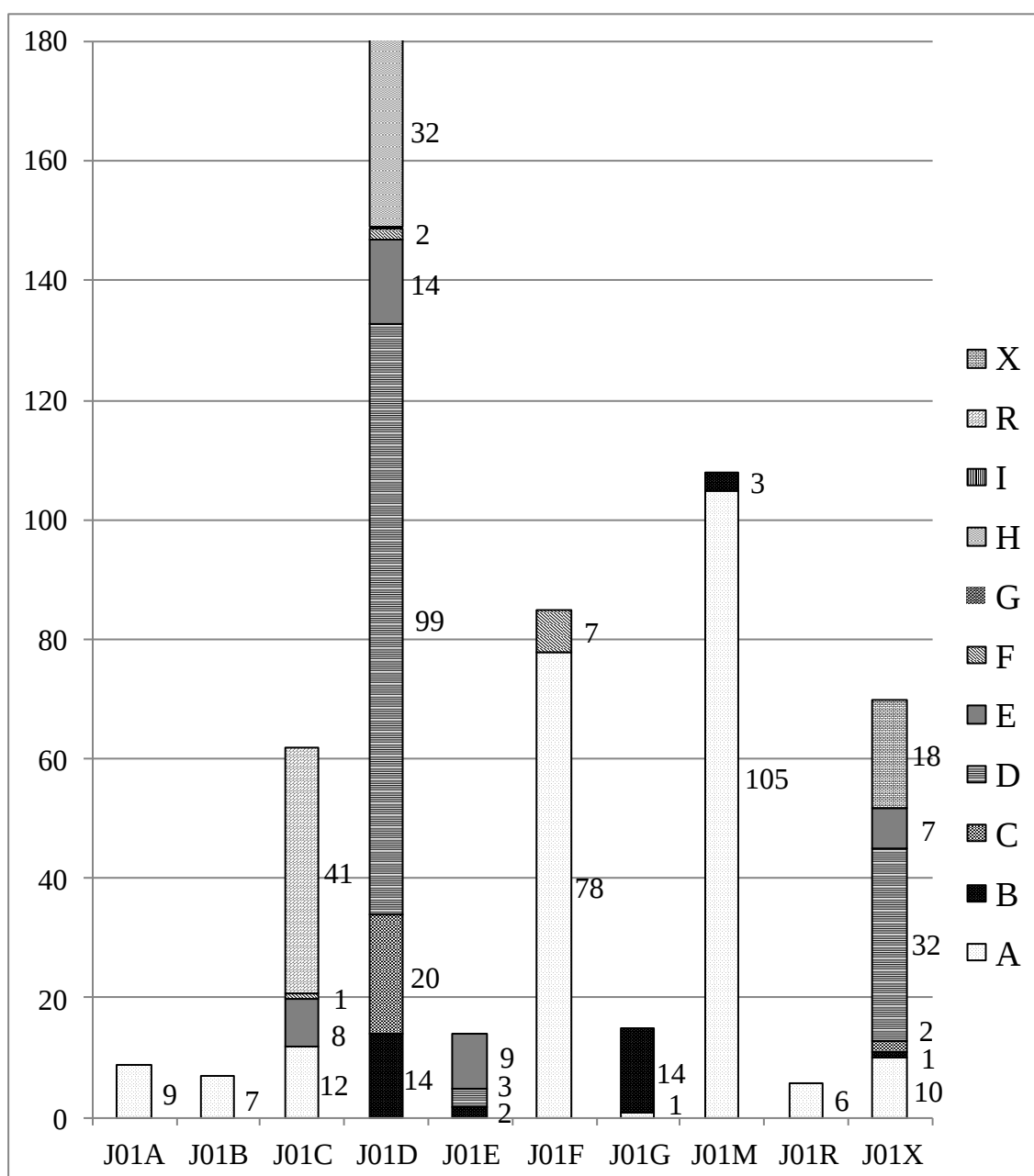


Рис. 3.3.2. Распределение антибактериальных средств по АТХ-подгруппам (число ТН)

В целом в форме полуфабрикатов представлены 376 позиций (73,9% от общего числа инъекционных лекарственных форм), что связано с неустойчивостью большинства антибиотиков в водных растворах. Препараты пролонгированного действия практически отсутствуют, к ним относятся суспензии для внутримышечного введения, представленная на рынке в виде «порошка для приготовления суспензии пролонгированного действия» (1; 0,2%). Как правило, инъекционные формы предназначены для внутривенного, внутримышечного введения или инфузий, однако в

отдельных случаях встречаются формы «для инъекций и ингаляций» (тиамфеникол), «для внутримышечного и подкожного введения» (бензилпенициллин), «для инъекций и местного/наружного применения» (бензилпенициллин, гидроксиметилхиноксалиндиоксид), «для внутривенного и внутриполостного введения» (цефуроксим), «для внутримышечного и внутриполостного введения» (канамицин), «для инъекций и внутриполостного введения» (гидроксиметилхиноксалиндиоксид). Подгруппы J01DE «Цефалоспорины 4 поколения», J01DF «Монобактамы», J01DH «Карбапенемы», J01DI «Цефалоспорины прочие», J01GA «Стрептомицины», J01GB «Прочие аминогликозиды», J01XA «Гликопептиды», J01XB «Полимиксины» представлены исключительно инъекционными лекарственными формами.

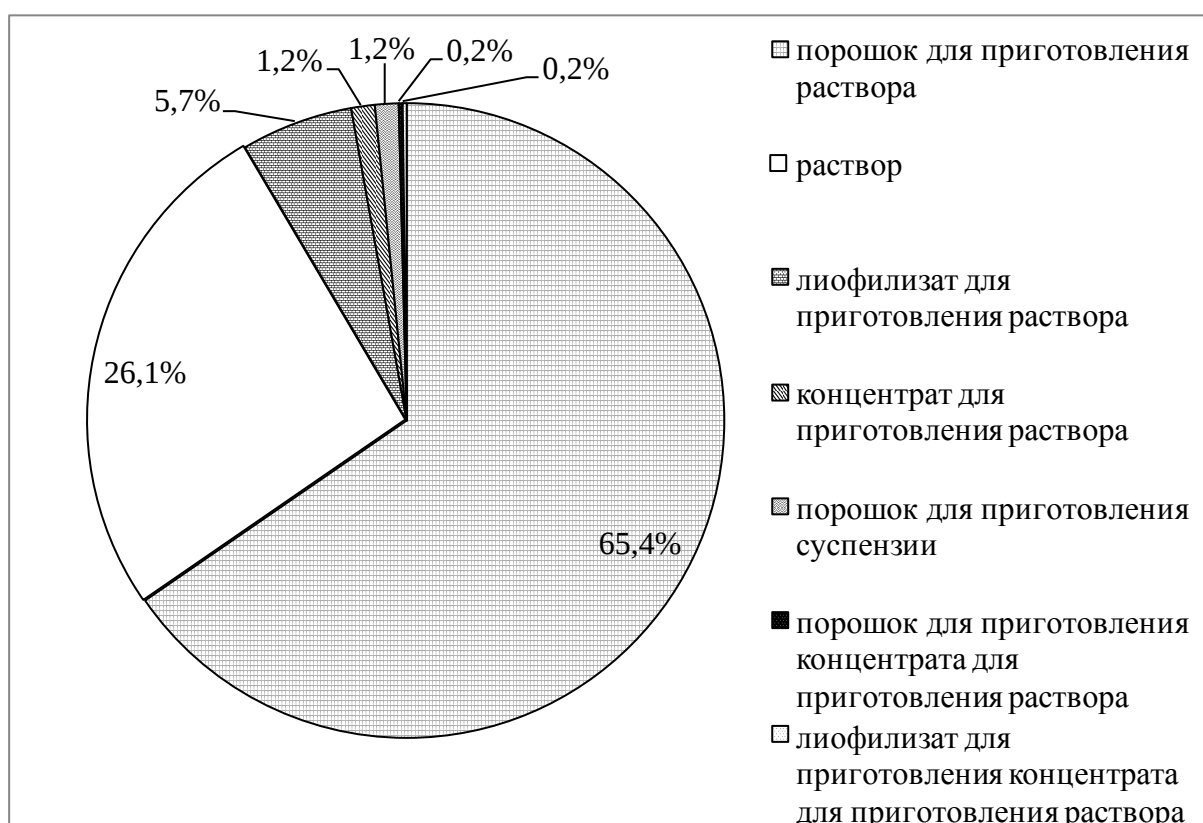


Рис. 3.3.3. Структура ассортимента инъекционных антибактериальных препаратов

Среди пероральных лекарственных форм (466; 47,8% от общего числа позиций) значительно преобладают твердые лекарственные формы: таблетки и капсулы (423; 90,8%). Среди них наиболее распространенной является

лекарственная форма «таблетки» (359; 77,0% от общего числа пероральных лекарственных форм). 74,1% таблеток (266 позиций) покрыты оболочками, что связано с необходимостью предотвратить разрушение антибиотиков в кислой среде желудка. Среди таблеток, покрытых оболочками, 10 позиций относятся к препаратам пролонгированного действия (2,1% от общего числа пероральных лекарственных форм), 1 позиция – к препаратам с модифицированным высвобождением (0,2%). 10 позиций препаратов в форме таблеток занимают промежуточное положение между твердыми и жидкими лекарственными формами, представляя собой полуфабрикаты – таблетки диспергируемые (2,8% от общего числа таблеток). В торговых наименованиях данных лекарственных форм использованы обозначения «солютаб», «квиктаб». Лекарственная форма «капсулы» по распространенности занимает второе место среди пероральных лекарственных форм (64 позиции; 13,7%). Готовые жидкие лекарственные формы (раствор, суспензия) практически отсутствуют. Единственное исключение составляет ко-тримоксазол в ЛФ «суспензия для приема внутрь» (4; 0,9%). В связи с неустойчивостью антибиотиков в водной среде на рынке присутствуют полуфабрикаты для приготовления жидких лекарственных форм. Они представлены такими разновидностями, как «порошок для приготовления суспензии для приема внутрь» (25; 5,4%; в том числе в 1 случае – для приготовления суспензии пролонгированного действия), «порошок для приготовления раствора для приема внутрь» (2; 0,4%), «гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь» (11; 2,4%), «гранулы для приготовления раствора для приема внутрь» (1; 0,2%), а также диспергируемые таблетки (10; 2,1%) (рис. 3.3.4).

В целом среди жидких лекарственных форм и полуфабрикатов суспензия встречается в подавляющем большинстве случаев (93,0% от числа жидких ЛФ и полуфабрикатов), что связано с плохой растворимостью антибиотиков.

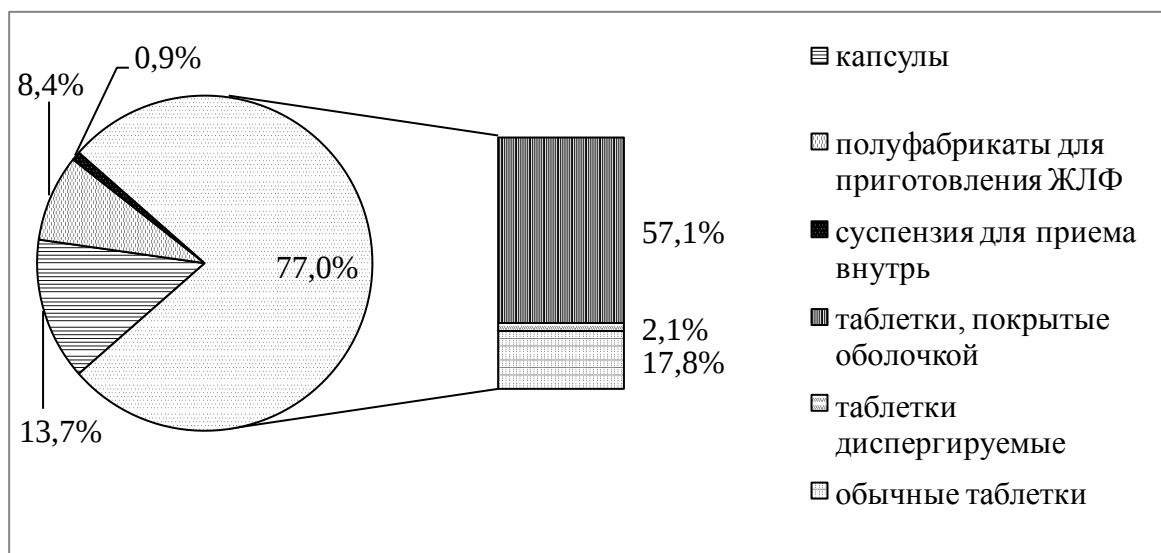


Рис. 3.3.4. Структура ассортимента пероральных антибактериальных ЛП

Пролонгированные препараты среди пероральных лекарственных форм встречаются достаточно редко (11 позиций; 2,4% от общего числа пероральных ЛФ). Подгруппы J01EB «Сульфаниламиды короткого действия», J01ED «Сульфаниламиды длительного действия», J01MB «Другие хинолоны», J01RA «Комбинации антибактериальных препаратов», J01XE «Производные нитрофурана» представлены исключительно пероральными лекарственными формами. Лишь четверть антибактериальных средств (25 МНН, 25,3%) подразумевают как парентеральное, так и внутреннее применение.

Антибактериальные средства для системного использования, представленные на российском фармацевтическом рынке, выпускаются компаниями 36 государств. Препараты отечественного производства преобладают над зарубежными (513/462 позиции; 52,6%/47,4%). Наблюдается рост числа позиций препаратов отечественного производства, что, вероятно, связано с процессом локализации фармацевтических производителей на территории Российской Федерации (рис. 3.3.5).

Среди импортных ЛС наиболее широко представлены препараты производства Индии (189 позиций; 19,4%). На страны Европы в сумме приходится 21,6% препаратов (211 позиций), на страны Азии (за исключением Индии) – 5,6% (55), на страны Северной Америки – 0,5% (5),

Южной Америки – 0,2% (2) (рис. 3.3.6). Некоторые государства представлены на фармацевтическом рынке лишь одним препаратом: Иордания, Корея, Украина, Япония, Бельгия, Ирландия.

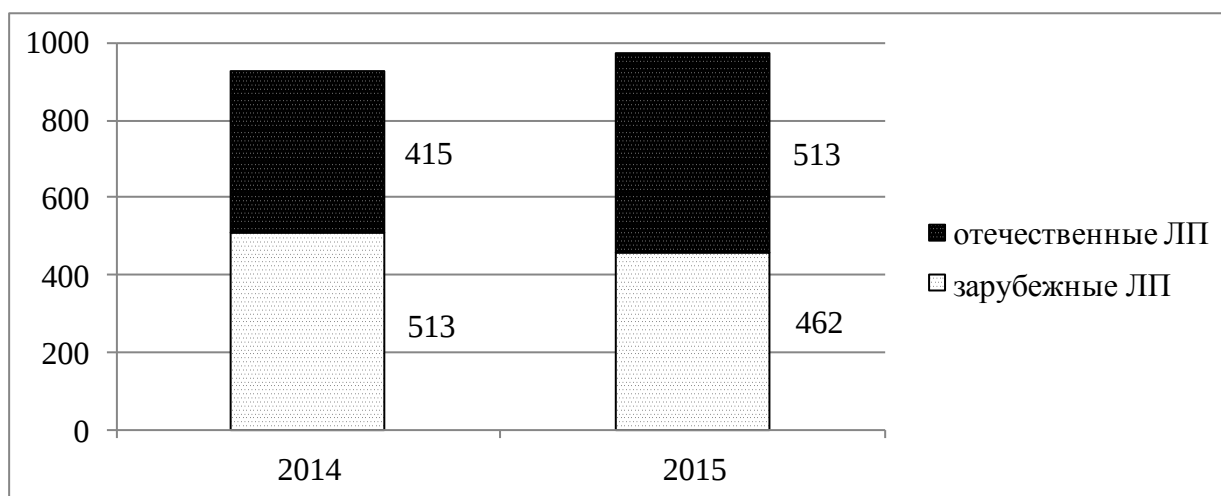


Рис. 3.3.5. Структура ассортимента антибактериальных ЛП по происхождению, 2014–2015 гг.

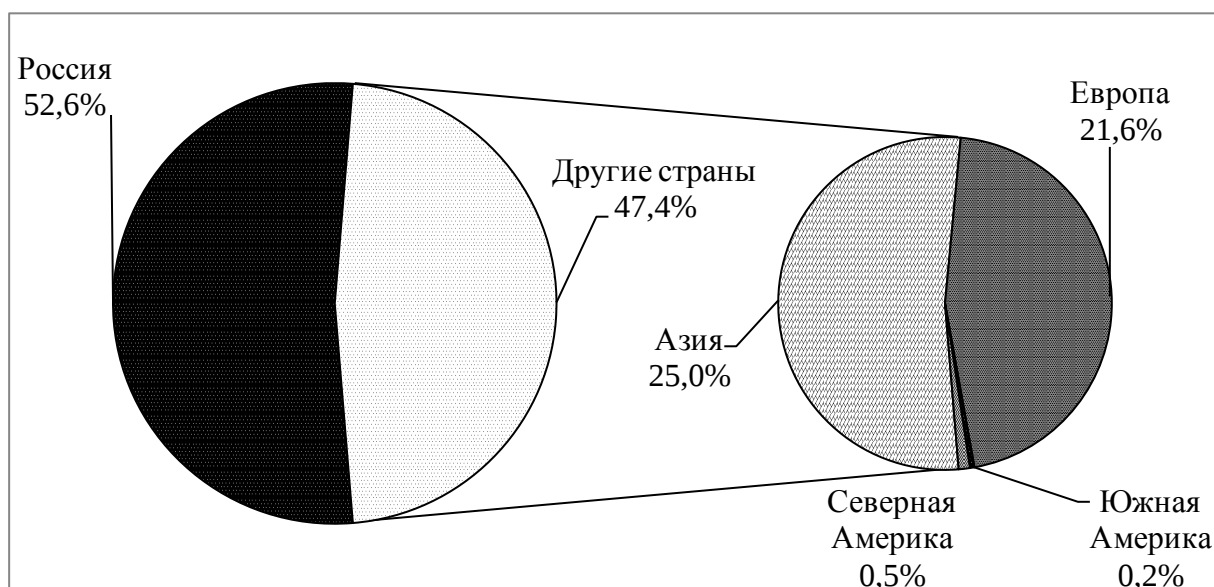


Рис. 3.3.6. Структура ассортимента антибактериальных препаратов по стране происхождения

По времени появления на рынке наиболее старыми из ныне существующих представителями антибактериальных препаратов являются зарегистрированные в 20 в. сульфадиметоксин (ТН – Сульфадиметоксина таблетки, дата регистрации – 18.06.1969, производитель – Усолье-Сибирский ХФЗ), хлорамфеникол (ТН – Левомецетина таблетки, дата регистрации –

12.11.1970, производитель – Тюменский ХФЗ), сульфадимидин (ТН – Сульфадимезина таблетки, дата регистрации – 12.11.1970, производитель – Ирбитский ХФЗ), эритромицин (ТН – Эритромицина таблетки с кишечнорастворимым покрытием, дата регистрации – 08.07.1988, производитель – Тюменский ХФЗ), метронидазол (ТН – Метронидазола таблетки 0,25 г, дата регистрации – 29.07.1994, производитель – Тюменский ХФЗ). Все прочие препараты были зарегистрированы в период с 2005 по 2015 гг. (рис. 3.3.7).

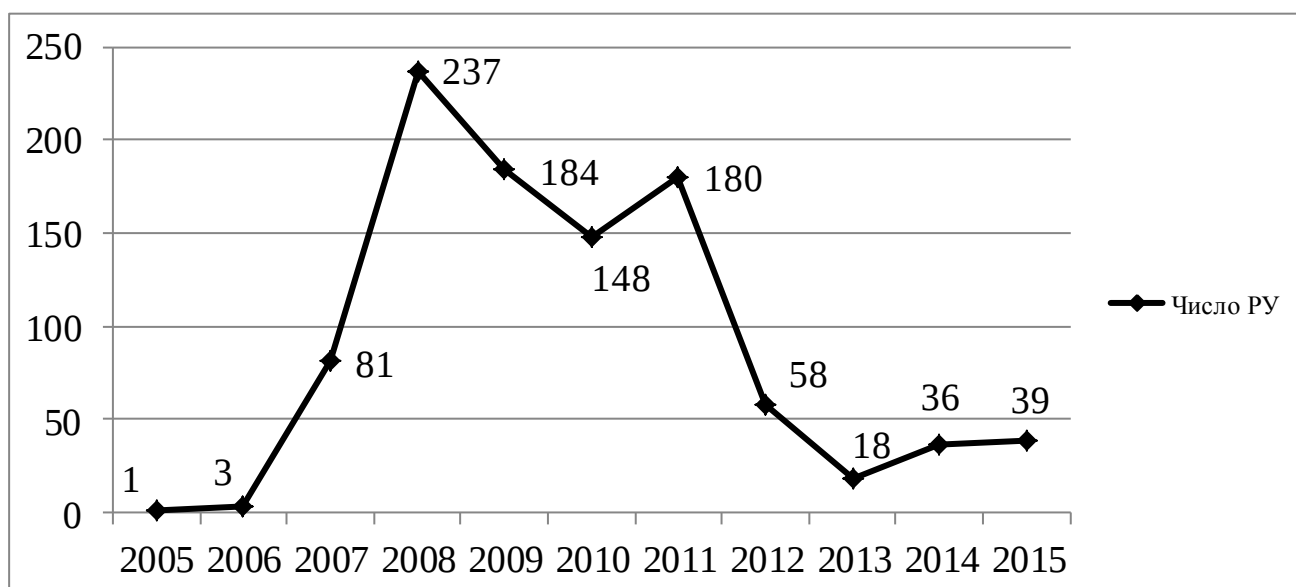


Рис. 3.3.7. Число выданных регистрационных удостоверений за период с 2005 г. по 2015 г.

Большое количество регистрационных удостоверений, выданных в течение 2010-2011 гг., объясняется изменением правил регистрации лекарственных препаратов и необходимостью обновления документов на существующие на рынке препараты. Дальнейшие значения, вероятно, отражают реальный процесс внедрения новых лекарственных препаратов на рынок.

Таким образом, российский рынок антибактериальных лекарственных препаратов для системного применения характеризуется значительным разнообразием лекарственных средств по химическому строению и происхождению (29 ассортиментных подгрупп по АТХ-классификации). При этом высокая широта ассортимента (87,9%) сочетается с низкой полнотой

(38,3%), что говорит о недостаточной насыщенности рынка препаратами-аналогами в рамках ассортиментной подгруппы. В то же время, можно отметить высокие показатели глубины рынка по отдельным ассортиментным позициям, связанные с широкой распространенностью воспроизведенных препаратов (61,6% средств выпускаются под двумя и более ТН, на 1 МНН в среднем приходится 8,52 ТН). Подобная ситуация в сочетании с высокой долей в структуре ассортимента препаратов зарубежного производства (47,4% от общего числа позиций) свидетельствует о высоком уровне конкуренции на данном сегменте рынка.

Структура ассортимента по форме выпуска (преобладание полуфабрикатов среди жидких ЛФ, низкая распространенность препаратов пролонгированного действия) обусловлена особенностями физико-химических свойств антибактериальных ЛС. Низкие темпы расширения числа лекарственных препаратов связаны со сложностями поиска новых фармацевтических субстанций данной группы, а также с длительностью процесса вывода лекарственного препарата на рынок. Тем не менее, данный сегмент рынка представляет интерес для фармацевтических производителей, о чем свидетельствует увеличение числа позиций зарегистрированных антибактериальных препаратов с 928 единиц в 2014 г. до 975 единиц на конец 2015 г.

3.4. Антибактериальные препараты для системного использования в ограничительных перечнях лекарственных препаратов

Одним из этапов формирования лекарственной политики, направленной на рациональное применение антибактериальных средств, является создание и периодический пересмотр ограничительных и рекомендательных перечней в соответствии с актуальными клиническими данными об особенностях каждого лекарственного препарата.

На международном уровне Всемирной Организацией Здравоохранения формируется рекомендательный перечень важнейших лекарственных средств

«The WHO Model List of Essential Medicines» [ВОЗ, 2013-2015]. Одним из наиболее авторитетных международных источников информации о жизненно необходимых препаратах рекомендательного характера является также Британский национальный формуляр (British National Formulary) [BMJ Group, 2014]. В Российской Федерации применяется несколько перечней (Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, Минимальный ассортимент и др.), выполняющих функции по ограничению ассортимента применяемых в различных ситуациях лекарственных средств, в том числе антибактериальных препаратов.

В рамках анализа ассортимента антибактериальных средств для системного применения на фармацевтическом рынке России был проведен анализ внутренней структуры рекомендательных и ограничительных перечней с точки зрения представленности в них антибактериальных средств для системного применения (группа J01).

Перечень ВОЗ «The WHO Model List of Essential Medicines» (19 издание, апрель 2015) содержит 30 МНН антибактериальных средств. По составу включенных в формуляр антибиотиков последняя редакция Перечня не отличается от предыдущей (18 издание, апрель 2013). Лекарственные средства в Перечне разделены, с одной стороны, на β -лактамы (16 МНН) и прочие (14 МНН), и, с другой стороны, на основные (24 МНН) и дополнительные (6 МНН). АТХ-классификация при составлении Перечня ВОЗ не учитывается. При разделении приведенных МНН по АТХ-подгруппам обнаруживается, что в наибольшем количестве представлены лекарственные средства пенициллинового (J01C, 8 МНН; 26,7%) и цефалоспоринового (J01D, 7 МНН; 23,3%) ряда (табл. 3.4.1).

При сопоставлении перечня ВОЗ и данных ГРЛС выявлено, что 3 лекарственных средства Перечня ВОЗ не представлены в ГРЛС. Так, МНН клексациллин, бензилпенициллина прокаин и триметоприм в Российской Федерации не зарегистрированы. Среди лекарственных средств, рекомендованных ВОЗ, не все средства представлены в ГРЛС во всех

указанных лекарственных формах. Хлорамфеникол не зарегистрирован в РФ в форме капсул и масляной суспензии для инъекций, для ряда МНН (хлорамфеникол, ципрофлоксацин, эритромицин, метронидазол, нирофурантоин, клиндамицин) не предусмотрена жидкая лекарственная форма для приема внутрь.

таблица 3.4.1

Антибактериальные средства, представленные в различных перечнях

Код АТХ	Наименование подгруппы	Число МНН антибактериальных средств в перечне									
		ГРДС	Перечень ВОЗ	БНФ	Перечень ЖНиВЛП 2016 г.	Перечень ЖНиВЛП 2012-2014 гг.	Перечень льготных ЛП 2016 г.	Перечень льготных ЛП 2006-2014 гг.	Перечень льготных ЛП Сп. обл. 2016 г.	Минимальный ассортимент	Перечень ЛП для налогового вычета
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
J01AA	Тетрациклины	4	1	7	2	1	1	1	0	1	1
J01BA	Амфениколы	2	1	1	1	1	1	0	0	1	1
J01CA	Пенициллины широкого спектра действия	2	2	4	2	2	2	1	1	2	2
J01CE	Пенициллины, чувствительные к бета-лактамазам	5	4	2	3	4	0	0	0	0	2
J01CF	Пенициллины, устойчивые к бета-лактамазам	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0
J01CG	Ингибиторы бета-лактамазы	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
J01CR	Комбинации пенициллинов (включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз)	7	1	4	1	1	1	1	1	0	1
J01DB	Цефалоспорины первого поколения	2	2	3	2	2	2	1	1	0	0
J01DC	Цефалоспорины второго поколения	4	0	2	1	1	1	0	0	0	2
J01DD	Цефалоспорины третьего поколения	11	4	4	4	4	0	0	0	0	4
J01DE	Цефалоспорины четвертого поколения	2	0	0	1	1	0	0	0	0	1
J01DF	Монобактамы	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
J01DH	Карбапенемы	4	2	3	3	2	0	0	0	0	2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
J01DI	Цефалоспорины другие	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
J01EA	Триметоприм и его производные	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
J01EB	Сульфаниламиды короткого действия	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
J01EC	Сульфаниламиды средней продолжи- тельности действия	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
J01ED	Сульфаниламиды длительного действия	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
J01EE	Сульфаниламиды в комбинации с триметопримом (включая его производные)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
J01FA	Макролиды	7	3	4	3	3	3	5	3	0	5
J01FF	Линкозамиды	2	1	1	1	1	1	0	0	0	1
J01FG	Стрептограмин	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
J01GA	Стрептомицины	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0
J01GB	Прочие аминогликозиды	5	1	4	4	4	0	0	1	0	2
J01MA	Фторхинолоны	10	1	5	7	7	6	5	2	1	3
J01MB	Другие хинолоны	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0
J01RA	Комбинации антибактериальных препаратов	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
J01XA	Антибиотики гликопептидной структуры	3	1	2	1	1	0	0	0	0	1
J01XB	Полимиксины	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0
J01XC	Антибиотики стероидной структуры	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
J01XD	Производные имидазола	3	1	2	1	1	1	1	0	0	0
J01XE	Производные нитрофурана	2	1	1	0	0	0	2	1	0	0
J01XX	Прочие АБП	7	1	5	1	1	0	2	1	0	0
	Прочие ЛП	-	-	-	-	-	-	-	2	-	
Итого		99	30	63	42	40	21	20	15	6	29

Британский национальный формуляр (БНФ) описывает особенности применения 63 антибактериальных препаратов для системного использования. АТХ-классификация при приведении описаний также не используется. Тем не менее, можно отметить, что наиболее широко в формуляре представлены тетрациклины (J01A, 7 МНН), пенициллины (J01C,

11 МНН) и цефалоспорины (J01D, 10 МНН). В то же время, другие группы АБП широкого спектра действия (макролиды, фторхинолоны) представлены значительно меньшим числом альтернатив (4 и 5 МНН соответственно). Среди препаратов, упомянутых в БНФ, отсутствуют цефалоспорины 4 поколения и комбинированные антибактериальные препараты (табл. 3.4.1). Препараты, описанные в БНФ, в основном представлены на российском рынке. Однако исключение составляют 14 МНН, половина из которых – производные тетрациклина (3 МНН) и пенициллины (4 МНН) (рис. 3.4.1).

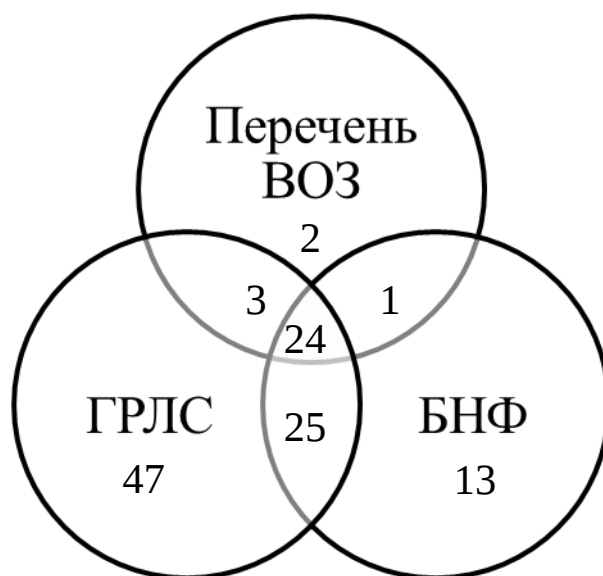


Рис. 3.4.1. Сопоставление международных формуляров и ГРЛС по числу МНН антибактериальных средств

Международные рекомендательные перечни не полностью соответствуют друг другу. Так, среди препаратов, рекомендованных ВОЗ, 5 лекарственных средств в БНФ отсутствуют: клоксациллин, бензатина бензилпенициллин, бензилпенициллина прокаин, цефазолин и спектиномицин. В целом в БНФ антибактериальные средства представлены значительно более подробно, 38 МНН формуляра в Перечне ВОЗ не упоминаются.

Обеспечение пациентов лекарственными препаратами при оказании стационарной медицинской помощи, медицинской помощи в дневных стационарах всех типов, а также скорой и неотложной медицинской помощи в Российской Федерации осуществляется в рамках федеральной и

территориальной программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи с использованием Перечней жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНиВЛП). Перечень ЖНиВЛП на 2016 г. утвержден распоряжением Правительства РФ от 26.12.2015 №2724-р (применяется с 1 марта 2016 г.). В ходе исследования были также изучены предыдущие редакции Перечня: Перечень ЖНиВЛП на 2015 г., утвержденный распоряжением Правительства РФ от 30.12.2014 № 2782-р, и Перечень ЖНиВЛП на 2012 год, утвержденный распоряжением Правительства РФ от 07.12.2011 № 2199-р и применявшийся без изменений (в части, касающейся антибактериальных средств) до 1 марта 2015 г. Перечень ЖНиВЛП построен согласно АТХ-классификации лекарственных средств, содержит информацию о МНН и соответствующих им лекарственных формах.

Территориальная программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи также содержит «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, необходимых для оказания стационарной медицинской помощи, медицинской помощи в дневных стационарах всех типов, а также скорой и неотложной медицинской помощи в рамках программы». Перечень имеет структуру, аналогичную Перечню ЖНиВЛП: построен согласно АТХ-классификации, содержит указание МНН и соответствующих им лекарственных форм. Территориальная программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Саратовской области на 2016 год утверждена постановлением Правительства Саратовской области от 25.12.2015 №654-П и включает Перечень, практически полностью идентичный Перечню ЖНиВЛП на 2016 г. в части антибактериальных лекарственных препаратов. В Перечне ЖНиВЛП Саратовской области отсутствует препарат тигециклин, а также цефтазидим в форме порошка для приготовления раствора для внутривенного введения (хотя присутствует порошок для приготовления раствора для внутривенного и

внутримышечного введения). Кроме того, сверх федерального Перечня ЖНиВЛП в Перечне ЖНиВЛП Саратовской области присутствует препарат оксациллин в форме порошка для приготовления раствора для инъекций (в ГРЛС оксациллин в такой форме не представлен).

Следует отметить, что территориальная программа государственных гарантий на 2015 г. (постановление Правительства Саратовской области от 25.12.2014 № 710-П) включала Перечень ЛП, идентичный Перечню ЖНиВЛП на 2015 г., а территориальная программа государственных гарантий на 2014 г. (постановление Правительства Саратовской области от 26.12.2013 № 743-П) – Перечень ЛП, идентичный Перечню ЖНиВЛП на 2012-2014 гг. Таким образом, на региональном уровне дополнительные позиции, расширяющие программу государственных гарантий, в перечень ЛП не включаются, лекарственное обеспечение фактически осуществляется согласно федеральному Перечню ЖНиВЛП.

Перечень ЖНиВЛП на 2016 г. включает 42 МНН антибактериальных средств АТХ-группы J01 (42,4% от числа МНН на российском рынке). В перечне представлены не все основные подгруппы (21 подгруппа из 33; 63,6%). Так, отсутствуют лекарственные средства подгрупп J01DF «Монобактамы», J01EB, J01EC, J01ED «Сульфаниламиды короткого действия / средней продолжительности действия / длительного действия» (соответственно), J01MB «Другие хинолоны», J01RA «Комбинации антибактериальных препаратов», J01XB «Полимиксины», J01XC «Антибиотики стероидной структуры», J01XE «Производные нитрофурана». МНН группы J01XD «Производные имидазола» метронидазол отнесен к противопротозойным средствам – P01AB (табл. 3.4.1). Последнее изменение числа представленных в Перечне групп произошло в 2011 г. – количество групп было увеличено за счет включения МНН цефтаролина фосамил (ранее отсутствовавшая в Перечне группа J01DI «Цефалоспорины другие»).

Все лекарственные средства, указанные в Перечне ЖНиВЛП, зарегистрированы в ГРЛС. При сравнении с редакцией 2011 г. выявлено, что в 2014 г. из Перечня исключено единственное МНН, для которого зарегистрированные лекарственные препараты отсутствуют – бензатин бензилпенициллин (данное лекарственное средство зарегистрировано лишь как субстанция и стандартный образец). Кроме того, в 2014 г. Перечень был дополнен двумя новыми позициями – эртапенем (группа J01DH «Карбапенемы») и цефтаролина фосамил (группа J01DI «Цефалоспорины другие»), в 2015 г. в Перечень был внесен 1 лекарственный препарат – тигециклин (группа J01AA «Тетрациклины»).

В ходе последовательных редакций Перечня было достигнуто практически полное соответствие указанных в нем МНН и лекарственных форм данным ГРЛС. Так, в редакции Перечня 2011 г. указание лекарственных форм, не зарегистрированных в ГРЛС, наблюдалось для 12 МНН. Для 11 МНН из 12 из нового варианта Перечня отсутствующие в ГРЛС лекарственные формы были удалены и в Перечне ЖНиВЛП на 2015 г. несоответствие наблюдалось лишь для оксациллина – была указана лекарственная форма «порошок для приготовления раствора для инъекций», отсутствующая в ГРЛС. В настоящее время для 5 МНН Перечня на 2016 г. (11,9%) указанные лекарственные формы на российском рынке отсутствуют: цефуроксим и цефтазидим не выпускаются в виде «порошка для приготовления раствора для инфузий», имипенем + циластатин – в виде «порошка для приготовления раствора для внутримышечного введения», джозамицин – в виде «таблеток, покрытых пленочной оболочкой», амикацин – в виде «раствора для инфузий и внутримышечного введения». Данные несоответствия носят технический характер, поскольку все указанные препараты присутствуют в ГРЛС в аналогичных лекарственных формах.

Для некоторых лекарственных средств Перечня лекарственные формы, зарегистрированные в ГРЛС, указаны не в полном объеме. В Перечне 2012-2014 гг. несоответствия такого рода наблюдались для 11 МНН, для

6 МНН они были устранены с принятием в 2014 г. нового варианта документа. Таким образом, несоответствия наблюдались для 5 МНН (23,8%). Кроме того, в Перечень ЖНиВЛП на 2015 г. для 5 МНН были внесены лекарственные формы, отсутствовавшие в ГРЛС, что, вероятно, было связано с опережающим развитием Перечня. Данные изменения носили технический характер (например, для цефтриаксона помимо указанной ранее лекарственной формы «порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения» также была внесена форма «порошок для приготовления раствора для внутримышечного и внутривенного введения»).

Неполное указание лекарственных форм характерно для 11 МНН (26,2%) Перечня на 2016 г. Так, для хлорамфеникола Перечень допускает лишь пероральные формы, в то время как данное средство выпускается также в инъекционной форме (порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения). Для моксифлоксацина не приведена ЛФ «капсулы». Учитывая дату регистрации препарата (16.09.2015), вероятно, следует ожидать включения данной лекарственной формы в следующие редакции Перечня. В остальных случаях отсутствие в Перечне указания на лекарственные формы носит технический характер. Так, для бензилпенициллина, комбинации амоксициллин + клавулановая кислота, цефуроксима, цефотаксима, цефепима, комбинации имипенем + циластатин, меропенема и канамицина инъекционные формы в Перечне присутствуют, однако некоторые конкретные разновидности не отражены. Аналогично для цефуроксима, джозамицина и моксифлоксацина в Перечне обозначена лекарственная форма «таблетки, покрытые пленочной оболочкой», но отсутствует имеющаяся на рынке форма «таблетки покрытые оболочкой». Несмотря на технический характер подобных несоответствий, они могут вызывать сложности для производителей и поставщиков при реализации препаратов, а также для медицинских организаций при организации закупок медикаментов.

При сопоставлении Перечня ЖНиВЛП и перечня ВОЗ, выявлено, что в Перечне ЖНиВЛП не представлены 4 МНН, обозначенные ВОЗ как основные: цефиксим, эритромицин, нитрофурантоин, спектиномицин. Для хлорамфеникола в перечне ВОЗ указана лекарственная форма «порошок для инъекций», зарегистрированная в РФ, но не приведенная в Перечне ЖНиВЛП. Тем не менее, следует отметить, что Перечень ЖНиВЛП содержит большее количество МНН, чем Перечень ВОЗ, что позволяет осуществлять замену не указанных в Перечне основных лекарственных средств.

При анализе БНФ обращает на себя внимание, что ассортимент описанных препаратов значительно превосходит Перечень ЖНиВЛП (на 32 МНН). В то же время, 11 МНН, приведенные в ЖНиВЛП (в том числе 3 МНН цефалоспоринов и 3 МНН фторхинолонов), в БНФ отсутствуют. Сопоставление трех формуляров позволяет выявить 21 МНН наиболее важных антибактериальных препаратов, являющихся представителями 15 различных АТХ-подгрупп (рис. 3.4.2).

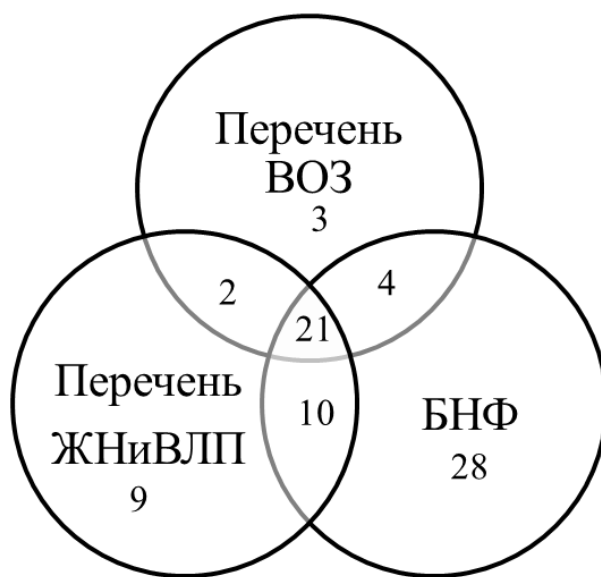


Рис. 3.4.2. Сопоставление международных формуляров и Перечня ЖНиВЛП по числу МНН антибактериальных средств

К таким препаратам относятся: доксициклин, хлорамфеникол, ампициллин, амоксициллин, бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин, амоксициллин + клавулановая кислота, цефалексин, цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон, меропенем, имипенем + циластатин, ко-

тримоксазол, кларитромицин, азитромицин, клиндамицин, гентамицин, ципрофлоксацин, ванкомицин, метронидазол.

Обеспечение амбулаторных пациентов лекарственными препаратами бесплатно и со скидкой осуществляется с использованием Перечня лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан. Перечень на 2016 г. утвержден распоряжением Правительства РФ от 26.12.2015 № 2724-р (применяется с 1 марта 2016 г.). В 2015 г. применялся Перечень, утвержденный распоряжением Правительства РФ от 30.12.2014 № 2782-р, до 1 марта 2015 г. – Перечень, утвержденный приказом Минздравсоцразвития России от 18.09.2006 № 665 «Об утверждении Перечня лекарственных препаратов, в том числе перечня лекарственных препаратов, назначаемых по решению врачебной комиссии лечебно-профилактических учреждений, обеспечение которыми осуществляется в соответствии со стандартами медицинской помощи по рецептам врача (фельдшера) при оказании государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг». Перечень построен по МНН согласно АТХ-классификации лекарственных средств. Перечни на 2015 и 2016 гг., кроме того, содержат информацию о лекарственных формах внесенных в них лекарственных средств, в отличие от предыдущего варианта документа. По сравнению с редакцией 2006 г. Перечень на 2015 г. был значительно расширен. Перечни на 2015 и 2016 гг. полностью идентичны друг другу.

Перечень на 2016 г. включает 21 МНН лекарственных средств группы J01, входящих в 12 подгрупп (метронидазол, аналогично Перечню ЖНиВЛП, отнесен к противопротозойным средствам – P01AB) (табл. 3.4.1). Все препараты относятся к Перечню ЖНиВЛП, что соответствует критерию включения, установленному постановлением Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». По сравнению с приказом Минздравсоцразвития

России № 665 в Перечень на 2015 и 2016 гг. были внесены 4 новых подгруппы: J01BA «Амфениколы», J01CF «Пенициллины, устойчивые к бета-лактамазам», J01DC «Цефалоспорины 2-го поколения», J01FF «Линкозамиды». Перечень был дополнен 8 лекарственными средствами: хлорамфеникол, ампициллин, оксациллин, цефалексин, цефуроксим, клиндамицин, гатифлоксацин, ломефлоксацин. Кроме того, были удалены из Перечня МНН, не указанные в Перечне ЖНиВЛП, – мидекамицин, рокситромицин, норфлоксацин, нитрофурантоин, фуразидин, нитроксолин, фосфомицин (что привело к полному удалению 2 подгрупп: J01XE «Производные нитрофурана» и J01XX «Прочие антибактериальные препараты»).

В Перечне на 2016 г. не представлены многие подгруппы лекарственных средств (указаны 12 подгрупп из 33) (табл. 3.4.1). Для некоторых подгрупп это может быть объяснено выпуском только в инъекционных лекарственных формах, не предназначенных для использования в амбулаторных условиях (аминогликозиды, цефалоспорины 4 поколения). В Перечень включены только лекарственные формы для внутреннего и наружного применения. Единственное исключение составляет МНН цефазолин в формах «порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения» и «порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения».

Лекарственные формы, указанные в Перечне, полностью соответствуют информации в Перечне ЖНиВЛП. С другой стороны, все лекарственные формы для внутреннего и наружного применения, указанные в Перечне ЖНиВЛП, приведены в Перечне лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан.

Территориальная программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Саратовской области содержит «Перечень лекарственных препаратов, отпускаемых населению в соответствии с перечнем групп населения и категорий заболеваний, при

амбулаторном лечении которых лекарственные средства и изделия медицинского назначения отпускаются по рецептам врачей бесплатно, а также в соответствии с перечнем групп населения, при амбулаторном лечении которых лекарственные средства отпускаются по рецептам врачей с пятидесятипроцентной скидкой». В Перечне МНН систематизированы по алфавиту с указанием фармакотерапевтической группы (без применения АТХ-классификации и без указания лекарственных форм). Перечень также включает в себя подраздел – «Препараты, закупаемые по согласованию с главными внештатными специалистами министерства здравоохранения Саратовской области». В Перечне ЛП Саратовской области на 2016 г. к группе «Средства для профилактики и лечения инфекций» относится 15 наименований препаратов, относящихся к 12 АТХ-подгруппам: 14 МНН приведены в общем списке и 1 МНН – в списке ЛП, закупаемых по согласованию с главными внештатными специалистами министерства здравоохранения Саратовской области. Следует, однако, отметить, что два препарата согласно АТХ-классификации не относятся к группе J «Противомикробные препараты для системного использования»: нифуроксазид относится к группе A07AX «Прочие кишечные противомикробные препараты», сульфацетамид – к группе S01AB «Сульфонамиды». При сравнении редакций Перечня на 2014, 2015 и 2016 гг. выявлено, что Перечень не претерпевает существенных изменений. В Перечне на 2015 г. исключено МНН тетрациклин (не относится к ЖНиВЛП); МНН тобрамицин переведено из категории закупаемых по согласованию в категорию закупаемых на общих основаниях; в группу ЛП, закупаемых по согласованию, внесено МНН линезолид. В Перечне на 2016 г. исключены доксициклин и линезолид. В то же время федеральный перечень ЛП для обеспечения отдельных категорий граждан за этот период подвергся значительной редакции, что привело к возникновению расхождений между федеральным и региональным перечнем. Так, из 21 МНН федерального перечня в региональном присутствуют лишь 7 МНН. В то же время, в

региональном перечне присутствуют 8 препаратов сверх федерального перечня. К ним, в частности, относятся препараты, исключенные из федерального перечня в связи с тем, что они не являются жизненно необходимыми и важнейшими: рокситромицин, норфлоксацин, фуразидин, нитроксилин. Кроме того, к этой группе относятся тобрамицин, относящийся к ЖНиВЛП, но не входящий в федеральный перечень.

Обеспечение амбулаторных пациентов за счет личных средств осуществляется в соответствии с текущим ассортиментом аптечных организаций. Для этих целей распоряжением Правительства РФ от 26.12.2015 № 2724-р утвержден Минимальный ассортимент лекарственных препаратов для медицинского применения, необходимых для оказания медицинской помощи (применяется с 1 марта 2016 г.). В 2015 г. применялся Минимальный ассортимент, утвержденный распоряжением Правительства РФ от 30.12.2014 № 2782-р, до 1 марта 2015 г. – Минимальный ассортимент, утвержденный приказом Минздравсоцразвития России от 15.09.2010 № 805н. При сравнении трех вариантов документа отличий в ассортименте антибактериальных средств не выявлено. Однако следует отметить, что новые варианты документа (на 2015 и 2016 г.) составлены в соответствии с АТХ-классификацией, что облегчает работу с данным перечнем. Для аптек готовых лекарственных форм, производственных, производственных с правом изготовления асептических лекарственных препаратов распоряжением Правительства установлено обязательное наличие 6 антибактериальных лекарственных средств для системного применения: амоксициллин, ампициллин, доксициклин, ко-тримоксазол, хлорамфеникол, ципрофлоксацин (табл. 3.4.1). Все лекарственные средства представлены в формах для перорального применения, поскольку инъекционные лекарственные формы не включаются в Минимальный ассортимент. Для аптечных пунктов и индивидуальных предпринимателей, имеющих лицензию на фармацевтическую деятельность, обязательное наличие антибактериальных средств для системного применения не установлено.

Аптечные киоски не имеют права реализовывать рецептурные лекарственные препараты, следовательно, антибактериальные препараты для системного использования не могут быть представлены в их ассортименте.

При лекарственном обеспечении граждан за счет личных средств стоимость некоторых ЛП может быть учтена при расчете суммы социального налогового вычета (уменьшения суммы подоходного налога), что представляет собой одну из разновидностей налоговых льгот. Данный перечень утвержден постановлением Правительства РФ от 19.03.2001 № 201 (с изм. от 26.06.2007) и содержит 30 МНН антибактериальных препаратов с указанием лекарственных форм (15 АТХ-подгрупп). Среди приведенных в перечне препаратов 2 препарата не зарегистрированы в Российской Федерации в настоящее время (карбенициллин, имипенем). ЛП месалазин, присутствующий в перечне, не относится к АТХ-группе J01. Частично данный перечень совпадает с Перечнем ЖНиВЛП, однако 7 позиций перечня не представлены в Перечне ЖНиВЛП (цефаклор, цефоперазон, эритромицин, спирамицин, линкомицин, пefлоксацин, норфлоксацин). Стоит также отметить, что для некоторых ЛП не указаны существующие на рынке пероральные лекарственные формы (амоксциллин + клавулановая кислота, цефуроксим), для других, напротив, не указаны инъекционные ЛФ (спирамицин, кларитромицин, азитромицин).

На основании проведенного анализа рекомендательных и ограничительных перечней можно сделать вывод об их относительной сбалансированности. Так, в Перечень ЖНиВЛП и Перечень лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан на федеральном уровне включены лекарственные средства всех основных подгрупп группы J01 «Антибактериальные средства для системного применения». Развитие перечней происходит в направлении их совершенствования: перечни приводятся в соответствие друг другу и Государственному реестру ЛС, постепенно расширяется ассортимент включенных в Перечни препаратов, структура перечней приводится к единообразной форме, что повышает

удобство работы с документами. Тем не менее, несмотря на положительные тенденции развития ограничительных перечней, следует отметить неполное соответствие ассортимента антибактериальных средств, применяемых в РФ, рекомендательному перечню важнейших лекарственных средств ВОЗ. Несоответствие Перечня ЖНиВЛП рекомендациям ВОЗ, вероятно, компенсируется бóльшим количеством МНН в Перечне ЖНиВЛП по сравнению с перечнем ВОЗ. Однако отсутствие на рынке РФ препаратов, обозначенных ВОЗ как основные, вызывает опасения и требует внимания со стороны государства.

ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭТАПОВ ПОТРЕБЛЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

4.1. Модели поведения и характеристики врачей как промежуточных потребителей антибактериальных лекарственных препаратов

Характеристика врачей, принявших участие в опросе

В исследовании приняли участие врачи различных специальностей медицинских организаций г. Саратова и Саратовской области – всего 120 человек. Большинство опрошенных врачей – женщины (79,2%). Возраст респондентов варьировался от 24 до 67 лет (средний возраст $44,42 \pm 10,97 \pm 1,00$ лет). Большинство респондентов работали терапевтами или врачами общей практики (61,7%), четверть опрошенных составили врачи-хирурги (25,8%), оставшуюся часть (12,5%) – врачи других специальностей (уролог, гастроэнтеролог и пр.). Большая часть врачей работала в поликлиниках (70,0%), 30,0% респондентов были врачами стационаров. Стаж работы опрошенных составил от 1 до 44 лет (средний стаж работы $19,28 \pm 11,14 \pm 1,02$ лет) (табл. 4.1.1). Наблюдалась устойчивая линейная корреляция между возрастом специалиста и стажем его работы ($r=0,959$).

таблица 4.1.1

Характеристика врачей в зависимости от их специальности и стажа работы

Стаж работы, лет	Специальность						Всего	
	Терапия		Хирургия		Другая			
	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %
1	2	3	4	5	6	7	8	9
0-5	7	5,8	6	5,0	1	0,8	14	11,7
6-10	4	3,3	6	5,0	7	5,8	17	14,2
11-15	7	5,8	12	10,0	2	1,7	21	17,5
16-20	9	7,5	5	4,2	3	2,5	17	14,2
21-25	9	7,5	2	1,7	1	0,8	12	10,0
26-30	20	16,7	0	0	0	0	20	16,7

1	2	3	4	5	6	7	8	9
31-35	10	8,3	0	0	1	0,8	11	9,2
36-40	5	4,2	0	0	0	0	5	4,2
свыше 40	3	2,5	0	0	0	0	3	2,5
Всего	74	61,7	31	25,8	15	12,5	120	100,0
Средний стаж	23,77	-	11,48	-	13,20	-	19,28	-

Характеристика поведения врачей при назначении антибиотиков

Все опрошенные специалисты осуществляют назначение пациентам антибактериальных препаратов для системного использования. Половина респондентов (53,3%) отмечают, что назначают антибактериальные препараты периодически. 31,7% опрошенных врачей назначают антибиотики ежедневно, 15,0% специалистов – несколько раз в день.

Поскольку антибактериальные препараты для системного использования являются препаратами рецептурного отпуска, специалистам, работающим в амбулаторном звене, был задан вопрос о степени соблюдения порядка назначения препаратов данной группы. Лишь 6,0% опрошенных врачей поликлиник утверждают, что всегда выписывают рецепты на антибиотики, и 7,1% специалистов делают это часто. Все врачи этих групп – терапевты ($\chi^2=19,456$; $p<0,001$; рис. 4.1.1), женщины со стажем работы более 12 лет. Основная часть респондентов, работающих в поликлинике, отмечают, что выписывают рецепты редко (31,0%) или иногда (20,2%), а 35,7% опрошенных не выписывают рецепты никогда.

В качестве причин, препятствующих выполнению врачами своих обязанностей по выписыванию рецептов, респонденты отмечают нехватку времени (27,8% специалистов, выписывающих рецепты не всегда), отсутствие или недостаточное количество рецептурных бланков (24,1%). Также 26,6% врачей, нарушающих порядок назначения антибиотиков, руководствуются собственным мнением о том, что выписывание рецепта на антибиотик не нужно. 16,5% специалистов в качестве собственного варианта ответа указали, что в аптеке антибиотики отпускают без предъявления рецепта, и потому выписывание рецепта врачом не обязательно. Все врачи

этой группы – терапевты со стажем работы более 17 лет, никогда не выписывающие рецепты или выписывающие их редко.

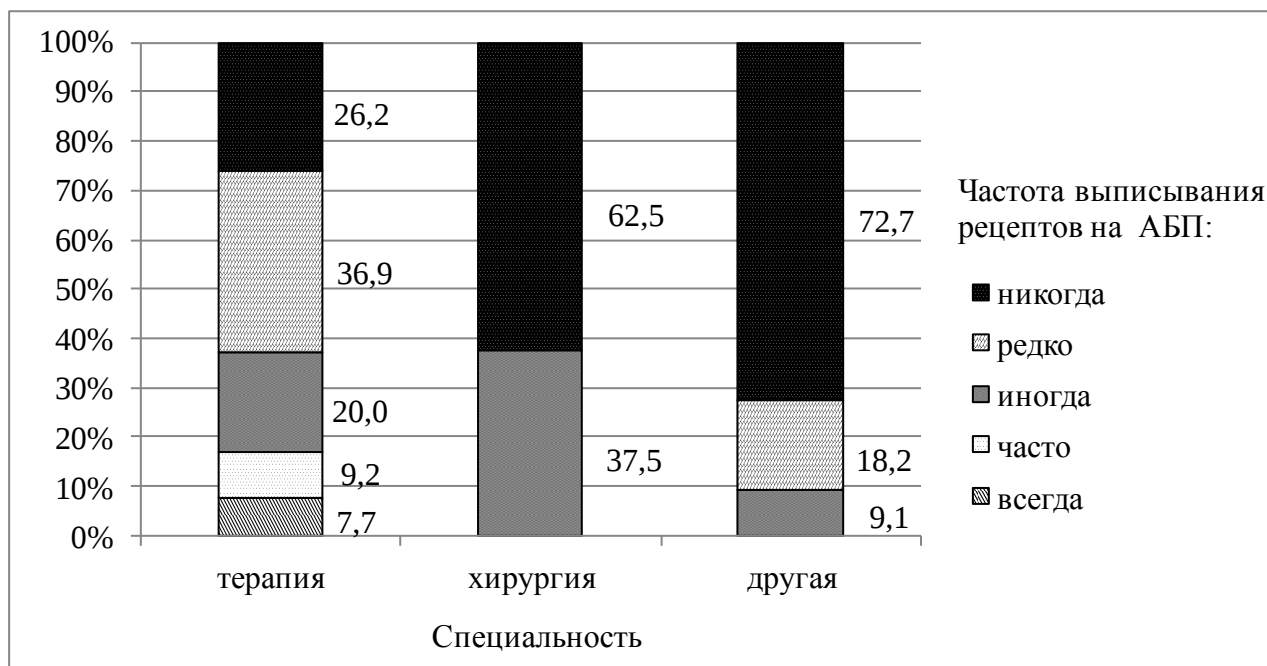


Рис. 4.1.1. Распределение (%) респондентов по частоте выписывания рецептов на АБП в зависимости от специальности

Поведение врачей со стажем работы от 21 до 30 лет отличается от поведения их коллег с другим стажем работы ($\chi^2=14,697$; $p=0,005$): среди специалистов данной группы не оказалось врачей, всегда выписывающих рецепт. В то же время, доля специалистов, никогда не выписывающих рецепт, среди врачей данной группы минимальна (23,1%) (рис. 4.1.2).

При назначении антибиотика врачи чаще всего обращают внимание на показания для применения препарата (82,5%), на особенности режима дозирования, способа введения и продолжительность лечения (79,2%), а также на противопоказания (65,8%). Также часто учитываются особенности применения лекарственного препарата беременными женщинами, женщинами в период грудного вскармливания, детьми, взрослыми, имеющими хронические заболевания (56,7%), возможные побочные действия при применении лекарственного препарата (53,3%), взаимодействие с другими лекарственными препаратами и (или) пищевыми продуктами (49,2%) и состав препарата (46,7%). К менее значимым характеристикам

препарата врачи относят меры предосторожности при применении (30,0%), симптомы передозировки и меры по оказанию помощи при передозировке (16,7%), сведения о производителе (15,8%), условия хранения (9,2%).

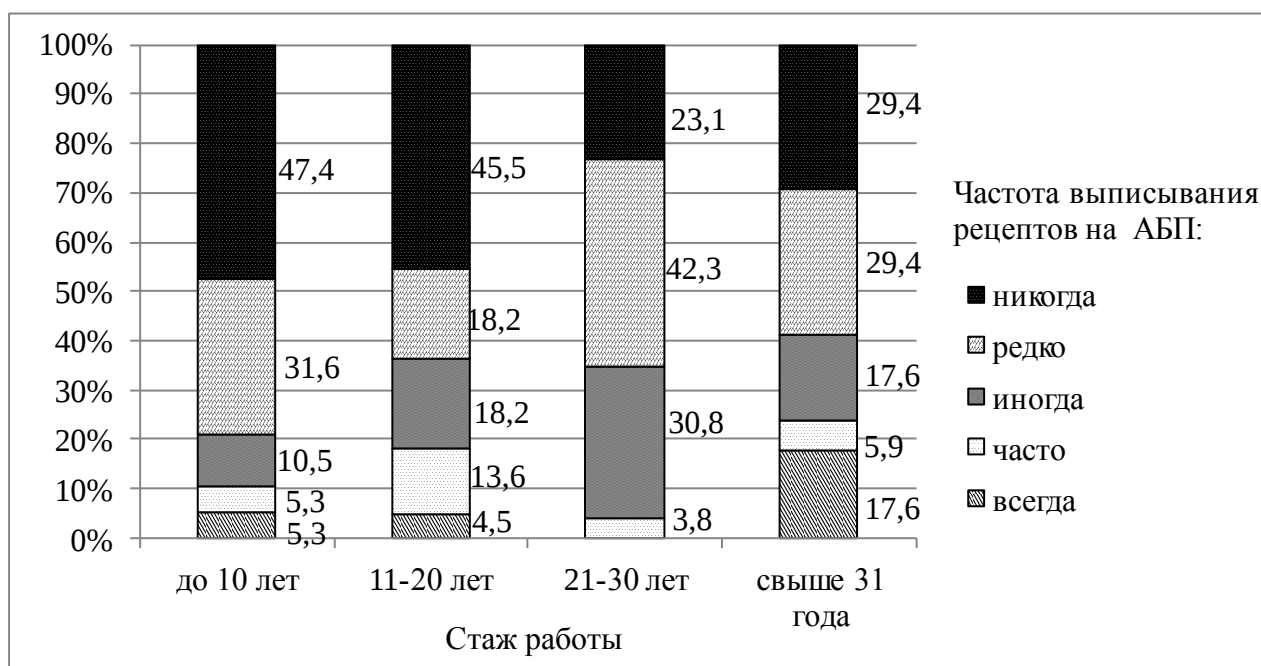


Рис. 4.1.2. Распределение (%) респондентов по частоте выписывания рецептов на АБП в зависимости от стажа работы

Специалистам также было предложено оценить факторы выбора антибиотика для назначения по пятибалльной шкале (1-5). По мнению респондентов, наибольшее значение при выборе антибиотика имеют фармакотерапевтические характеристики препарата: эффективность ($4,86 \pm 0,37 \pm 0,03$) и безопасность ($4,29 \pm 0,89 \pm 0,08$) (рис. 4.1.3). Умеренно влияет на выбор удобство использования препарата ($3,49 \pm 1,10 \pm 0,10$) и его доступность (доступность цены препарата для пациента или наличие препарата в медицинской организации) ($3,30 \pm 1,20 \pm 0,11$). Менее существенными при выборе являются известность производителя и торговой марки ($2,23 \pm 1,21 \pm 0,11$) и рекомендации медицинских представителей и руководства ($1,96 \pm 0,97 \pm 0,09$). Дизайн упаковки практически не влияет на выбор антибиотика ($1,37 \pm 0,77 \pm 0,07$).

При назначении антибиотика врачи, как правило, руководствуются официальными источниками информации: клиническими рекомендациями

(69,2%) и стандартами лечения, утвержденными Минздравом России (48,3%). Однако 12,5% опрошенных специалистов также придерживается собственных или традиционных схем лечения.

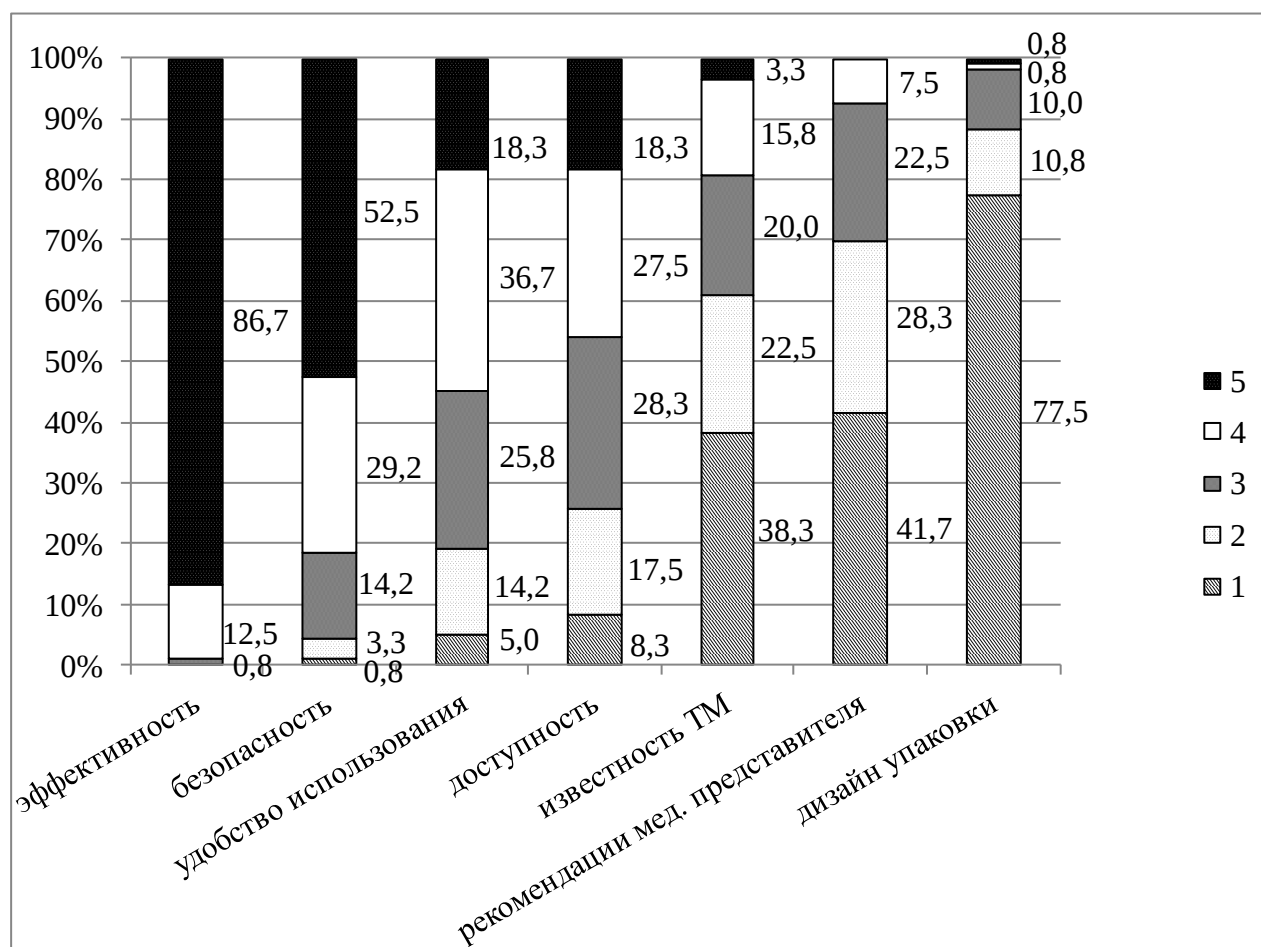


Рис. 4.1.3. Распределение (%) респондентов по оценке значимости отдельных факторов при выборе АБП

Большинство респондентов (88,3%) уверены, что назначение антибиотиков должно осуществляться только врачом. 5,8% опрошенных считают, что фармацевтический работник может рекомендовать антибиотики в некоторых случаях. 5,8% специалистов утверждают, что консультации фармацевта при выборе антибиотика достаточно. Отношение респондентов к безрецептурному отпуску антибиотиков не обнаруживает статистически значимой взаимосвязи со специальностью, местом работы и стажем работы врача.

Структура назначений антибактериальных препаратов по данным опроса врачей

Анализ назначаемых врачами лекарственных препаратов (по данным опроса) позволил выявить, что большинство врачей используют в своей практике препараты таких групп, как пенициллины (84,2%), цефалоспорины (86,7%), макролиды (59,2%). Препараты других групп используются меньшим числом специалистов: аминогликозиды упоминают 50,8% респондентов, карбапенемы – 35,8%, тетрациклины – 24,2%, гликопептиды – 19,2%. Фторхинолоны, полипептиды и оксазолидиноны практически не упоминаются врачами (4,2%, 1,7%, 1,7% соответственно). Препараты группы монобактамов не отметил ни один специалист.

Структура назначений антибактериальных препаратов достоверно отличается для врачей различных специальностей. Так, врачи-терапевты значительно чаще по сравнению с врачами-хирургами отмечают препараты группы макролидов (71,6% и 32,3%; $\chi^2=12,513$; $p<0,001$) и тетрациклинов (33,8% и 9,7%; $\chi^2=5,318$; $p=0,021$). Врачи-хирурги чаще по сравнению с врачами-терапевтами указывают, что используют в своей практике карбапенемы (74,2% и 17,6%; $\chi^2=28,630$; $p<0,001$), аминогликозиды (83,9% и 32,4%; $\chi^2=21,159$; $p<0,001$) и гликопептиды (48,4% и 6,8%; $\chi^2=21,930$; $p<0,001$) (рис. 4.1.4).

Сходные различия в используемых препаратах наблюдаются для врачей, работающих в поликлинике и стационаре. Так, врачи поликлиник чаще по сравнению с врачами стационаров отмечают, что назначают препараты тетрациклинового ряда (32,1% и 5,6%; $\chi^2=8,323$; $p=0,004$). Врачи стационаров чаще по сравнению с врачами поликлиник сообщают об использовании карбапенемов (52,8% и 28,6%; $\chi^2=5,412$; $p=0,020$), аминогликозидов (77,8% и 39,3%; $\chi^2=13,439$; $p<0,001$) и гликопептидов (41,7% и 9,5%; $\chi^2=14,794$; $p<0,001$) (рис. 4.1.5).

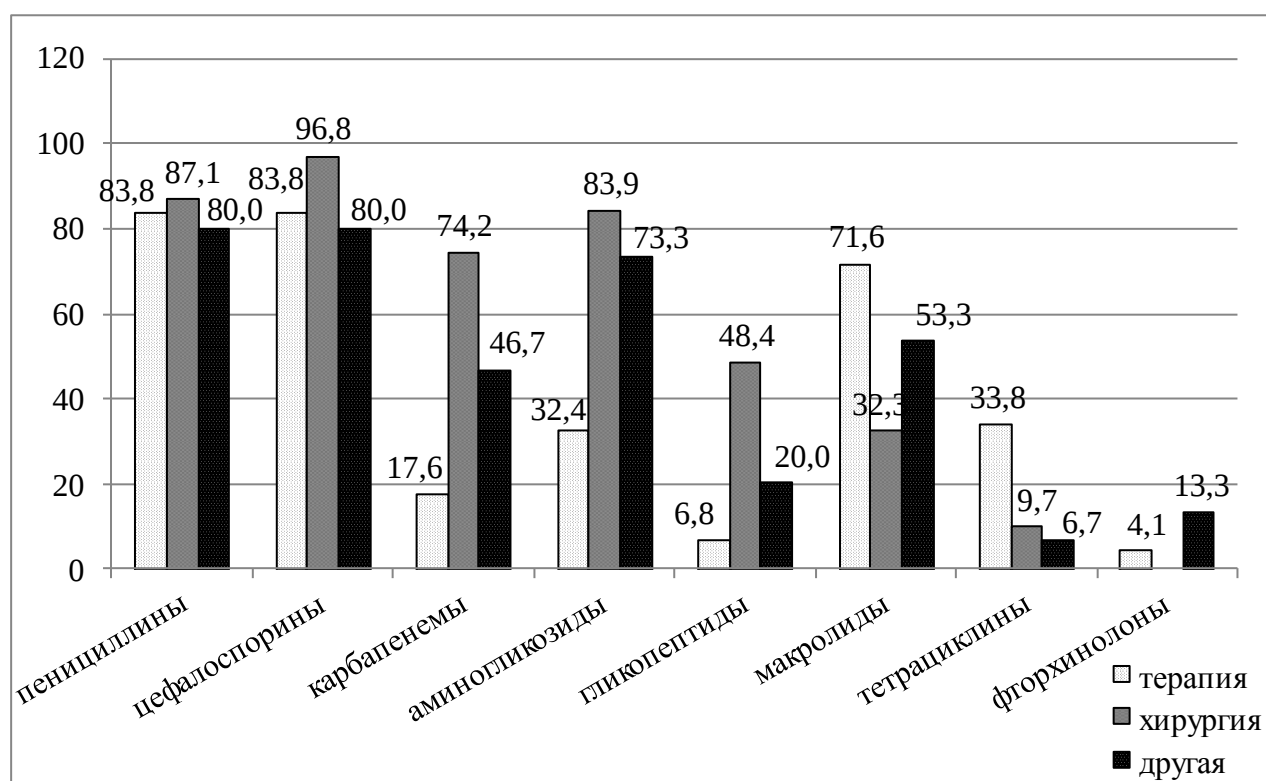


Рис. 4.1.4. Частота (%) использования антибиотиков отдельных групп врачами различных специальностей

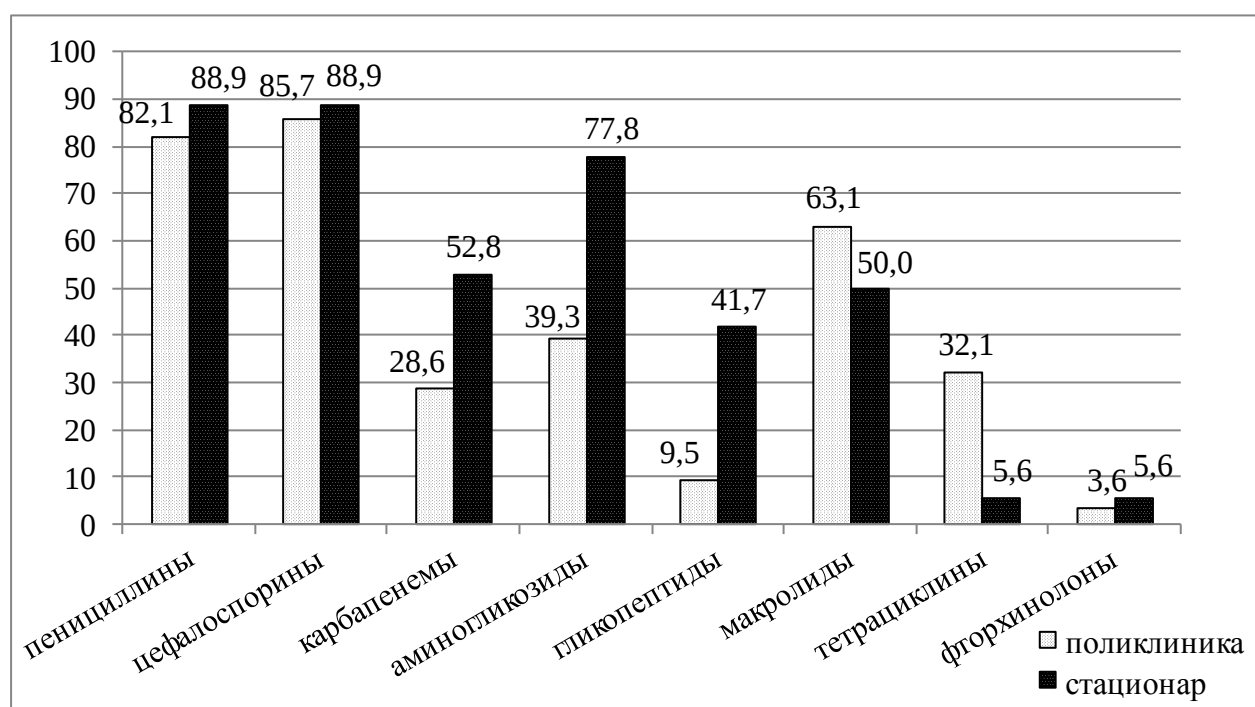


Рис. 4.1.5. Частота использования антибиотиков отдельных групп врачами поликлиник и стационаров (%)

Частота назначений препаратов отдельных групп была оценена врачами по трёхбалльной шкале (0-3). Респонденты отмечают, что чаще

всего они назначают препараты цефалоспоринового ряда ($2,70 \pm 0,60 \pm 0,06$), макролиды ($1,88 \pm 0,95 \pm 0,09$), а также пенициллины ($1,58 \pm 1,21 \pm 0,11$) (табл. 4.1.2). Умеренной частотой назначения характеризуются аминогликозиды ($1,36 \pm 0,92 \pm 0,05$), низкой – карбапенемы ($0,93 \pm 0,86 \pm 0,08$), тетрациклины ($0,57 \pm 0,71 \pm 0,06$), полипептиды ($0,32 \pm 0,59 \pm 0,05$) и другие АБП ($0,42 \pm 0,88 \pm 0,08$). Среди других АБП врачи отмечают в основном группу фторхинолонов (10,0%).

таблица 4.1.2

Оценка врачами частоты назначения АБП

Группа АБП	M±m	Me	Mo
цефалоспорины	$2,70 \pm 0,06$	3	3
макролиды	$1,88 \pm 0,09$	2	3
пенициллины	$1,58 \pm 0,11$	2	3
аминогликозиды	$1,36 \pm 0,05$	1	1
карбапенемы	$0,93 \pm 0,08$	1	1
тетрациклины	$0,57 \pm 0,06$	0	0
полипептиды	$0,32 \pm 0,05$	0	0
другие АБП	$0,42 \pm 0,08$	0	0

Более детальный анализ назначаемых врачами антибиотиков в разрезе отдельных препаратов позволяет выявить препараты, которые используют более половины опрошенных врачей. К ним относятся препараты широкого спектра действия, являющиеся лидерами продаж антибиотиков в розничном и госпитальном сегментах рынка: комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой (66,7%), амоксициллин (59,2%), цефтриаксон (56,7%), азитромицин (52,5%). Кроме того, опрошенные врачи часто отмечают среди используемых такие препараты, как цефазолин (46,7%), цефотаксим (40,0%), кларитромицин (38,3%), ампициллин (36,7%), меропенем (35,0%), гентамицин (30,0%).

Следует отметить, что врачи недостаточно осведомлены о составе ограничительных перечней лекарственных препаратов. Большая часть врачей затрудняются указать, какие препараты нужно включить в состав Перечня ЖНиВЛП и перечня ЛП для обеспечения отдельных категорий граждан, а какие – исключить. Предложения по включению препаратов в Перечень

ЖНиВЛП внесли 22 специалиста (18,3%). 5 человек из них предложили внести в Перечень все антибиотики, что свидетельствует о недостаточно четком понимании функций ограничительного перечня. 1 человек предложил внести антибиотики всех групп. Детальный анализ Перечня показывает, что антибиотики всех основных групп уже входят в его состав. 16 человек предложили внести конкретные препараты или группы, все из которых уже входят в состав Перечня. Данная ситуация свидетельствует о недостаточной осведомленности врачей о составе Перечня ЖНиВЛП.

Предложения исключить препараты из Перечня ЖНиВЛП внесли 17 человек (14,2%). Большая часть предложений (13) касалась препаратов пенициллинового ряда («пенициллин»; феноксиметилпенициллин), в 4 предложениях также упоминался цефазолин, по 3 предложения касались гентамицина и тетрациклинов.

Расширить Перечень лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан предлагают 7 специалистов, из которых 3 человека предлагают включить в Перечень все антибиотики, 1 человек – все группы. Три человека предложили включить в Перечень препараты, которые в него уже включены. Исключить из Перечня предлагают «пенициллин» (2 человека), группу пенициллинов, а также цефалоспорины 1 поколения.

Характеристика знаний врачей об антибиотиках

По результатам самооценки знания респондентов о препаратах группы антибиотиков находятся на среднем уровне. Так, 47,5% специалистов указывают, что знакомы с наиболее часто используемыми препаратами, предлагаемыми на рынке, и их основными особенностями. 27,5% опрошенных считают, что знакомы со структурой предложений и особенностями большей части препаратов. Лишь 11,7% респондентов высоко оценивают свои знания о препаратах группы антибиотиков, утверждая, что в полном объеме знакомы со структурой предложений и особенностями АБП.

13,3% респондентов отмечают, что имеют представление лишь о некоторых препаратах данной группы.

Самооценка знаний об АБП находится в зависимости от пола и стажа работы специалиста. Так, врачи-мужчины более уверены в своих знаниях по сравнению с женщинами ($\chi^2=19,110$; $p<0,001$). Они значительно чаще врачей-женщин указывают, что знакомы с особенностями антибиотиков в полном объеме (36,0% и 5,3% соответственно), и реже отмечают, что знакомы лишь с некоторыми препаратами (4,0% и 15,8% соответственно) (рис. 4.1.6).

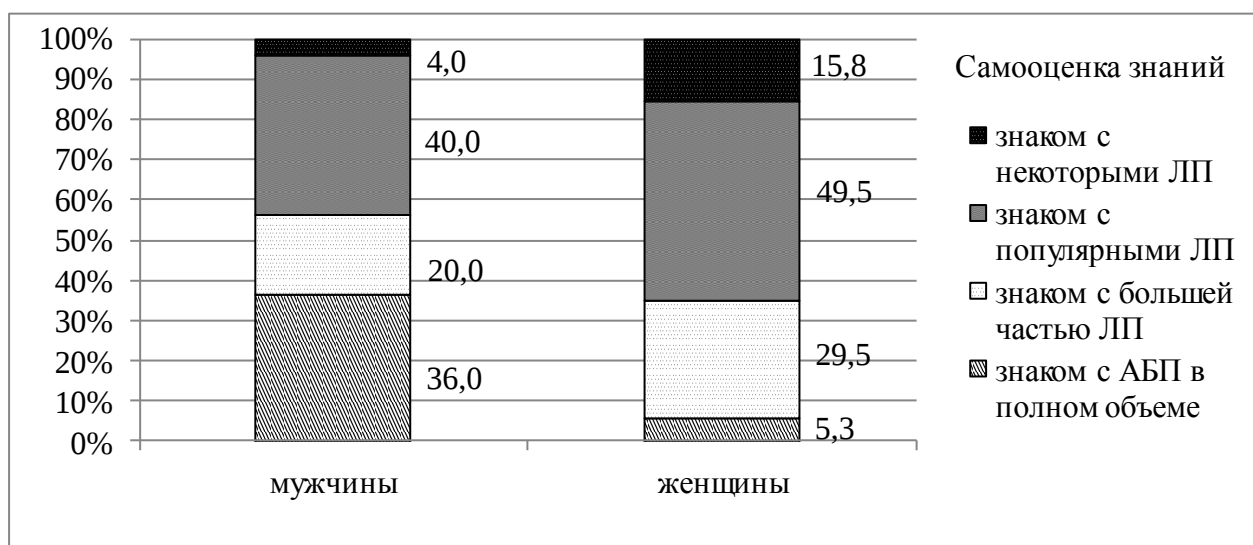


Рис. 4.1.6. Распределение (%) респондентов согласно самооценке знаний об АБП в зависимости от пола

Прямой зависимости между самооценкой знаний об АБП и стажем работы специалистов не наблюдается, однако отличия в самооценке являются статистически значимыми ($\chi^2=16,112$; $p=0,001$). Следует отметить, что среди специалистов с самым высоким стажем работы (свыше 31 года), доля лиц, считающих себя знакомыми лишь с некоторыми антибиотиками, максимальна (31,6%), а лиц, знакомых с особенностями антибиотиков в полном объеме, в данной группе не оказалось (рис. 4.1.7).

Помимо самооценки была также проведена объективная оценка знаний респондентов о свойствах антибактериальных препаратов, в том числе об их безопасности. Для выявления знаний об особенностях антибиотиков респондентам были предложены 13 препаратов и 13 характеристик, между

которыми не было прямого соответствия (каждая характеристика могла относиться как к одному, так и к нескольким препаратам). У 26 респондентов (21,7%) данное задание вызвало значительные затруднения, и они не смогли установить ни одного соответствия. Осведомленность респондентов, попытавшихся выполнить данное задание, об основных свойствах антибиотиков находится на низком уровне. Так, например, большая часть специалистов затрудняются классифицировать антибиотики по характеру антимикробного действия (бактерицидное, бактериостатическое): несмотря на небольшое число ошибок (до 10,6%) верные ответы встречаются не более чем в 28,7% случаев (табл. 4.1.3). Многие специалисты допускают ошибки в определении прочих характеристик антибиотиков: 22,3% ответивших на данный вопрос врачей считают, что карбенициллин устойчив к β -лактамазам, 17,0% – что цефиксим является комбинированным препаратом, 28,7% – что ампициллин разрушается в желудочно-кишечном тракте, 26,6% ответивших приписывают то же свойство комбинации амоксициллин + клавулановая кислота. Доля верных ответов по отдельным характеристикам при этом не превышает 51,1%.

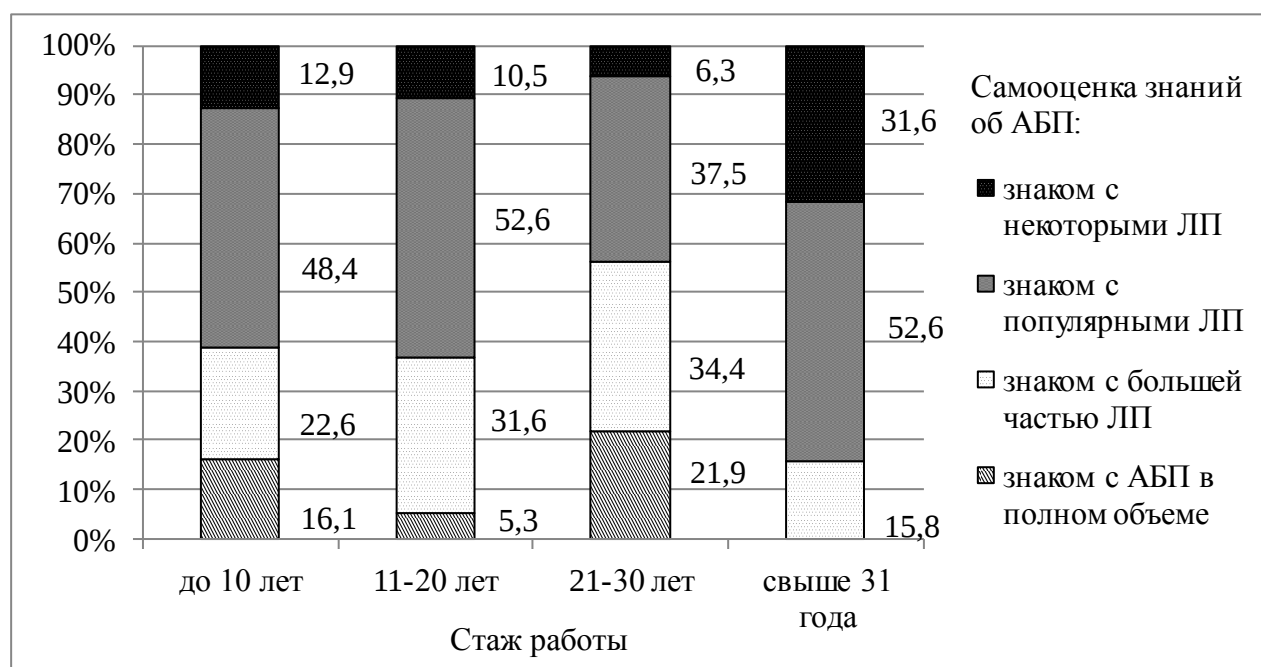


Рис. 4.1.7. Распределение (%) респондентов согласно самооценке знаний об АБП в зависимости от стажа работы

Распределение респондентов по уровню знаний о характере действия АБП

ЛП	Число ответов			
	Бактерицидное действие		Бактериостатическое действие	
	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %
ампициллин	13	13,8	0	0
карбенициллин	7	7,4	4	4,3
амоксциллин+клав.к-та	11	11,7	1	1,1
цефтриаксон	18	19,1	1	1,1
цефиксим	9	9,6	0	0
тиенам	25	26,6	1	1,1
азтреонам	4	4,3	1	1,1
эритромицин	0	0	23	24,5
азитромицин	10	10,6	9	9,6
доксциклин	3	3,2	7	7,4
гентамицин	21	22,3	0	0
амикацин	27	28,7	1	1,1
линезолид	3	3,2	23	24,5

Осведомленность врачей об отдельных аспектах безопасности антибиотиков была изучена на основании их ответов на ряд вопросов. Специалистам было предложено выбрать из списка побочные эффекты, характерные для некоторых антибактериальных средств, расположить группы препаратов и отдельные препараты в ряд в порядке увеличения токсичности, а также самостоятельно указать известные виды токсичности для предложенных групп препаратов. Данные вопросы также вызвали затруднения у значительного числа врачей. Так, с указанием побочных эффектов не справились 16,7% респондентов, расположить группы препаратов в ряд в порядке увеличения токсичности затруднились 29,2% опрошенных. Задание расположить в порядке возрастания токсичности отдельные препараты вызвало затруднения более чем у половины врачей (61,7%). Самостоятельно указать характерные для отдельных групп антибиотиков виды токсичности затруднились 40,0% респондентов.

Знания врачей, попытавшихся справиться с заданием по выбору побочных эффектов антибиотиков (100 человек), находятся на достаточно низком уровне. Специалисты имеют представление о неспецифических побочных реакциях, которые могут возникнуть при приеме любого антибактериального препарата (диспепсия, аллергические реакции, головная боль, кандидоз), однако указывают их не полностью. Наиболее часто среди неспецифических побочных эффектов антибиотиков врачи отмечали диспепсию (26,0%-68,0%) и аллергические реакции (27,0%-72,0%), наименее часто – головную боль (9,0%-16,0%). Для всех приведенных препаратов (7 препаратов) верно указали неспецифические реакции 29,0% респондентов, для отдельных препаратов доля верных ответов варьируется от 35,0% (линезолид) до 90,0% (азитромицин). Полностью все неспецифические побочные эффекты для всех препаратов не указал ни один респондент. Доля полных ответов для отдельных препаратов не превышает 8,0%. При этом знания респондентов о неспецифических побочных эффектах АБП обнаруживают взаимосвязь с врачебной специальностью ($\chi^2=23,950$; $p<0,001$) и частотой назначения антибактериальных препаратов ($\chi^2=11,579$; $p=0,003$), в то время как связь между ответами респондентов и местом их работы ($\chi^2=0,009$; $p=0,926$), стажем работы ($\chi^2=2,425$; $p=0,667$) и самооценкой знаний об антибактериальных препаратах ($\chi^2=6,326$; $p=0,127$) не выявляется.

Опрошенные врачи-хирурги меньше врачей других специальностей осведомлены о неспецифических побочных эффектах антибиотиков (доля верных ответов для всех препаратов – 9,7%), врачи-терапевты также демонстрируют низкую осведомленность (20,3%), лучший результат демонстрируют врачи других специальностей (73,3%) (рис. 4.1.8). Врачи, постоянно назначающие АБП, осведомлены об их побочных эффектах значительно больше (55,6%), чем респонденты, назначающие антибиотики регулярно (21,1%) и периодически (17,2%) (рис. 4.1.9).

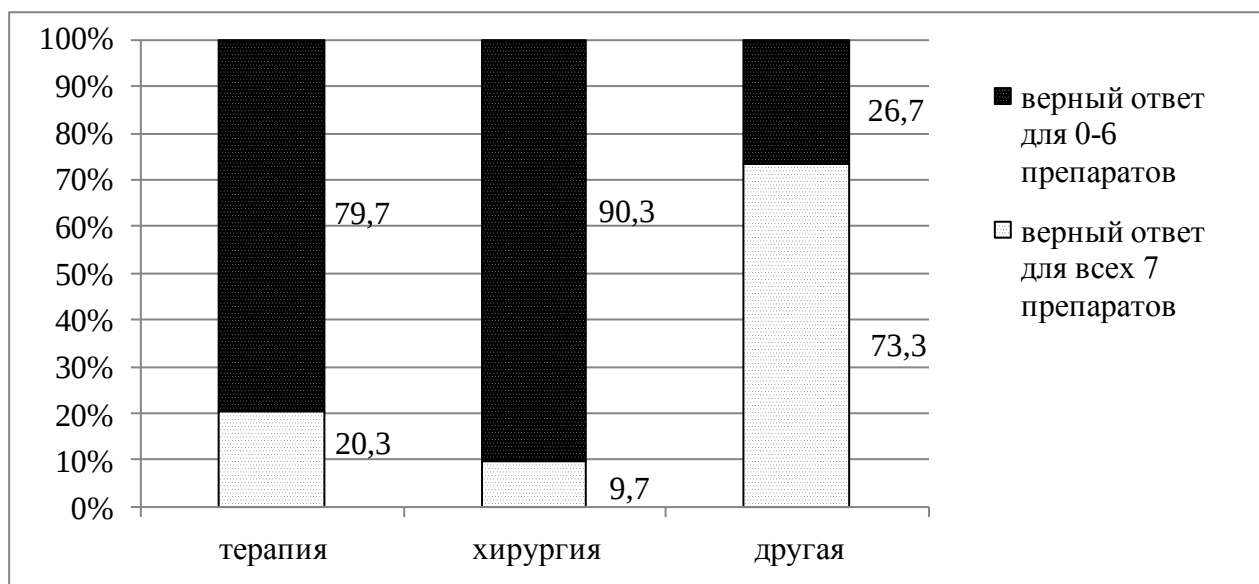


Рис. 4.1.8. Распределение респондентов по осведомленности о неспецифических побочных эффектах АБП в зависимости от специальности (%)

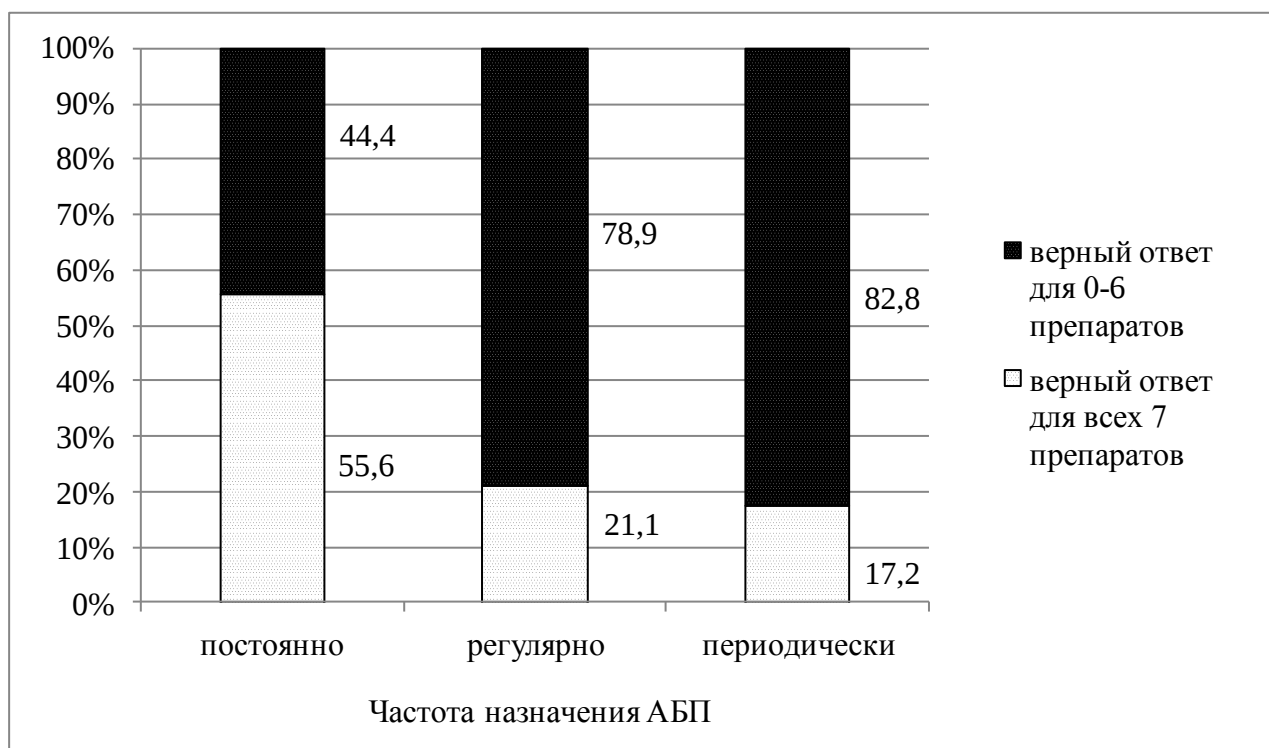


Рис. 4.1.9. Распределение (%) респондентов по осведомленности о неспецифических побочных эффектах АБП в зависимости от частоты их назначения

Респондентов, правильно указавших специфические побочные реакции (нарушение слуха для азитромицина, угнетение кроветворения для линезолида и пр.) для всех представленных антибиотиков, не оказалось. Доля

правильных ответов варьировалась от 5,0% (ампициллин) до 45,0% (цефиксим, доксициклин) (табл. 4.1.4). Результаты оценки знаний показывают, что врачи не обладают достаточной осведомленностью о побочных эффектах антибактериальных препаратов.

таблица 4.1.4

Распределение респондентов по уровню знаний о побочных эффектах АБП

ЛП	Доля верных ответов							
	Неспецифические побочные реакции				Специфические побочные реакции			
	частичный ответ		полный ответ		частичный ответ		полный ответ	
	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %
амоксциллин+клав. к-та	86	86,0	8	8,0	7	7,0	7	7,0
азитромицин	90	90,0	5	5,0	3	3,0	3	3,0
цефиксим	75	75,0	5	5,0	45	45,0	0	0
доксициклин	67	67,0	4	4,0	45	45,0	23	23,0
ампициллин	80	80,0	1	1,0	5	5,0	5	5,0
кларитромицин	53	53,0	0	0	33	33,0	1	1,0
линезолид	35	35,0	2	2,0	26	26,0	26	26,0
все ЛП	29	29,0	0	0	0	0	0	0

Большая часть респондентов (74,2%) отметили, что во время беременности можно применять некоторые антибиотики. При этом 78,7% из них верно указали примеры таких антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины – препараты категории В по FDA), а 21,3% затруднились в приведении примеров. Препараты, противопоказанные при беременности (категория С и D по FDA) не назвал ни один врач. 16,7% от общего числа респондентов отметили, что во время беременности никакие антибиотики применять нельзя. 9,2% врачей указали, что во время беременности можно применять любые антибиотики.

При оценке токсичности различных групп антибиотиков наиболее безопасными врачи посчитали пенициллины (среднее ранговое место $1,22 \pm 0,73 \pm 0,08$ из 8) и цефалоспорины ($2,36 \pm 0,96 \pm 0,10$), наиболее токсичными – аминогликозиды ($6,08 \pm 1,81 \pm 0,20$) и тетрациклины

($5,91 \pm 1,80 \pm 0,20$). При оценке токсичности отдельных препаратов среди наиболее безопасных респонденты указали бензилпенициллин (среднее ранговое место $3,02 \pm 3,12 \pm 0,46$ из 15), ампициллин ($4,09 \pm 4,11 \pm 0,61$) и комбинацию амоксициллин+клавулановая кислота ($4,22 \pm 3,90 \pm 0,57$), среди наиболее токсичных – тетрациклин ($11,33 \pm 3,62 \pm 0,53$) и гентамицин ($11,07 \pm 3,49 \pm 0,51$). Полученные результаты в целом отвечают современным представлениям о безопасности применения антибиотиков в амбулаторной практике [Стецюк О.У. и соавт., 2011].

Таким образом, можно утверждать, что врачи в своей практике регулярно сталкиваются с необходимостью назначения пациентам антибактериальных препаратов, что подразумевает знание их особенностей и установленных правил назначения. Многие врачи недостаточно серьезно относятся к соблюдению порядка назначения антибиотиков и не считают необходимым выписывание рецептов на такие препараты. По результатам самооценки знания врачей об антибиотиках в основном ограничиваются наиболее часто используемыми препаратами. Такие сведения подтверждаются и результатами объективной оценки знаний о свойствах и безопасности антибактериальных препаратов. Представления опрошенных врачей о токсичности антибактериальных препаратов в целом отражают современные данные. Однако многие респонденты затрудняются при ответе на проверочные вопросы, а также допускают грубые ошибки. Среди лиц, выполнивших задания, успешно справляются с ними не более половины респондентов, что свидетельствует о серьезных пробелах в знаниях специалистов. Результаты исследования подтверждают необходимость совершенствования профессиональных знаний врачей по вопросам применения антибиотиков.

4.2. Модели поведения и характеристики фармацевтических работников как промежуточных потребителей антибактериальных лекарственных препаратов

Характеристика фармацевтических работников, принявших участие в опросе

В исследовании приняли участие 302 фармацевтических работника первого стола в возрасте от 20 до 58 лет.

Подавляющее большинство опрошенных фармацевтических работников – женщины (96,7%). Среди респондентов преобладали лица молодого возраста (20-29 лет) – 78,8%, средний возраст специалистов составил $27,91 \pm 7,41 \pm 0,43$ лет. Большинство респондентов имели среднее фармацевтическое образование и квалификацию «фармацевт» (77,8%). Стаж работы опрошенных составил от 0,5 до 36 лет (средний стаж работы $6,72 \pm 6,88 \pm 0,40$ лет). Большую часть опрошенных составили лица со стажем работы до 5 лет (61,6%) (табл. 4.2.1). Наблюдалась устойчивая линейная корреляция между возрастом специалиста и стажем его работы ($r=0,937$).

таблица 4.2.1

Характеристика фармацевтических работников в зависимости от их квалификации и стажа работы

Стаж работы, лет	Квалификация				Всего	
	Фармацевт		Провизор			
	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %
0-5	152	50,3	34	11,3	186	61,6
6-10	55	18,2	19	6,3	74	24,5
11-15	10	3,3	7	2,3	17	5,6
16-20	0	0	2	0,7	2	0,7
21-25	6	2,0	3	1,0	9	3,0
26-30	8	2,7	1	0,3	9	3,0
31-35	3	1,0	1	0,3	4	1,3
свыше 35	1	0,3	0	0	1	0,3
Всего	235	77,8	67	22,2	302	100,0

Характеристика поведения фармацевтических работников при отпуске антибиотиков

Почти все специалисты (97,0%) отмечают, что ежедневно сталкиваются с ситуацией отпуска антибактериальных препаратов. При этом 56,3% фармацевтических работников указали, что каждый день в аптеку по поводу отпуска антибиотиков обращаются несколько пациентов. Таким образом, ситуация отпуска антибактериальных препаратов является типичной в повседневной работе фармацевтического специалиста.

Все фармацевтические работники сталкиваются с обращением пациента за антибиотиком без рецепта врача. В практике работы значительной части респондентов (76,2%) подобная ситуация возникает часто. 13,9% специалистов указали, что пациенты всегда обращаются в аптеку без рецепта для покупки препаратов данной группы. 7,9% фармацевтических работников отмечают, что иногда сталкиваются с данной проблемой, и лишь 2,0% опрошенных сталкиваются с ней редко.

Несмотря на частое обращение пациента за антибиотиками, всегда требуют предъявить рецепт врача менее половины опрошенных (45,7%). 49,0% лишь иногда уточняют у пациента наличие рецепта на препарат. 5,3% специалистов никогда не спрашивают у покупателей рецепт на антибиотик (табл. 4.2.2).

таблица 4.2.2

Характеристика фармацевтических работников в зависимости от их квалификации и частоты требования предъявить рецепт

Частота требования предъявить рецепт	Квалификация						Всего	
	Фармацевт			Провизор				
	Абс.	Отн. (груп- па), %	Отн. (общ.), %	Абс.	Отн. (груп- па), %	Отн. (общ.), %	Абс.	Отн., %
всегда	111	47,2	36,8	27	40,3	8,9	138	45,7
иногда	110	46,8	36,4	38	56,7	12,6	148	49,0
никогда	14	6,0	4,6	2	3,0	0,7	16	5,3
Всего	235	100,0	77,8	67	100,0	22,2	302	100,0

Достоверных различий между поведением фармацевтических работников с различной квалификацией ($\chi^2=2,463$; $p=0,292$) и стажем работы ($\chi^2=9,316$; $p=0,054$) не выявлено. Тем не менее, обращает на себя внимание тот факт, что доля специалистов, систематически недобросовестно исполняющих свои обязанности, среди фармацевтов была в 2 раза выше, чем среди провизоров. В то же время наблюдается статистически значимая связь между частотой обращения пациентов за антибиотиком без рецепта врача (по оценкам фармацевтических работников) и частотой, с которой фармацевтический работник требует предъявить рецепт ($\chi^2=12,664$; $p=0,013$). Так, среди фармацевтических работников, отмечающих, что пациенты всегда обращаются за антибиотиком без рецепта врача, доля специалистов, всегда требующих предъявить рецепт, ниже (26,2%), чем среди других групп специалистов (48,3%; 50,0%; 66,7%), что свидетельствует о наличии системного дефекта в процессе отпуска антибактериальных препаратов (рис. 4.2.1).

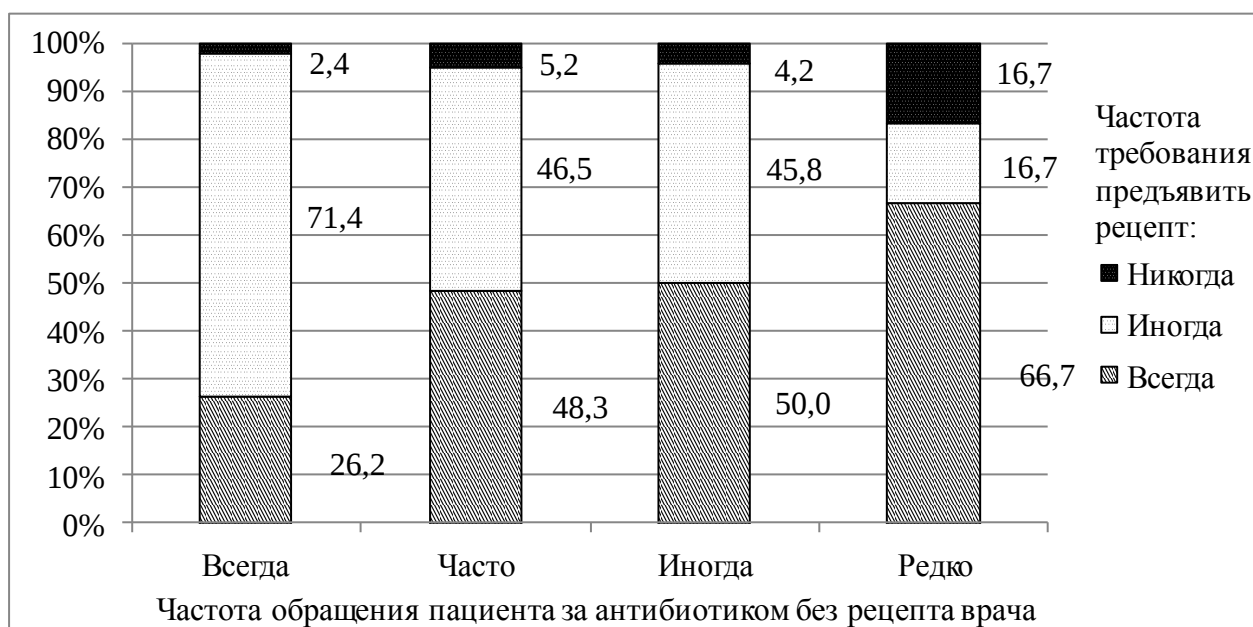


Рис. 4.2.1. Распределение фармацевтических работников по частоте требования предъявить рецепт при продаже АБП (%)

Большинство респондентов (63,6%) утверждают, что назначение антибиотиков должно осуществляться только врачом. 25,5% опрошенных считают, что фармацевт может рекомендовать антибиотики в некоторых

очевидных случаях. В качестве примеров подобных случаев специалисты указывают «типичное течение заболевания», наличие у пациента хронических заболеваний и соответствующего опыта приема препарата, ситуации, когда пациент не может попасть к врачу (выходные, праздничные дни и пр.). Кроме того, отдельными респондентами были названы «высокая температура в течение недели», «гнойная ангина», «простудные заболевания», «цистит, инфекции кожи», «заболевания верхних и нижних дыхательных путей». 10,9% специалистов уверены, что консультации фармацевта при выборе антибиотика достаточно. Следует отметить, что специалисты со стажем работы более 10 лет чаще указывают на недопустимость отпуска АБП без назначения врача (81,0%) ($\chi^2=13,426$; $p=0,009$). Наименее важным назначение врача считают фармацевтические работники со стажем работы 6-10 лет: безрецептурный отпуск АБП считают допустимым 51,4% респондентов данной группы (рис. 4.2.2).

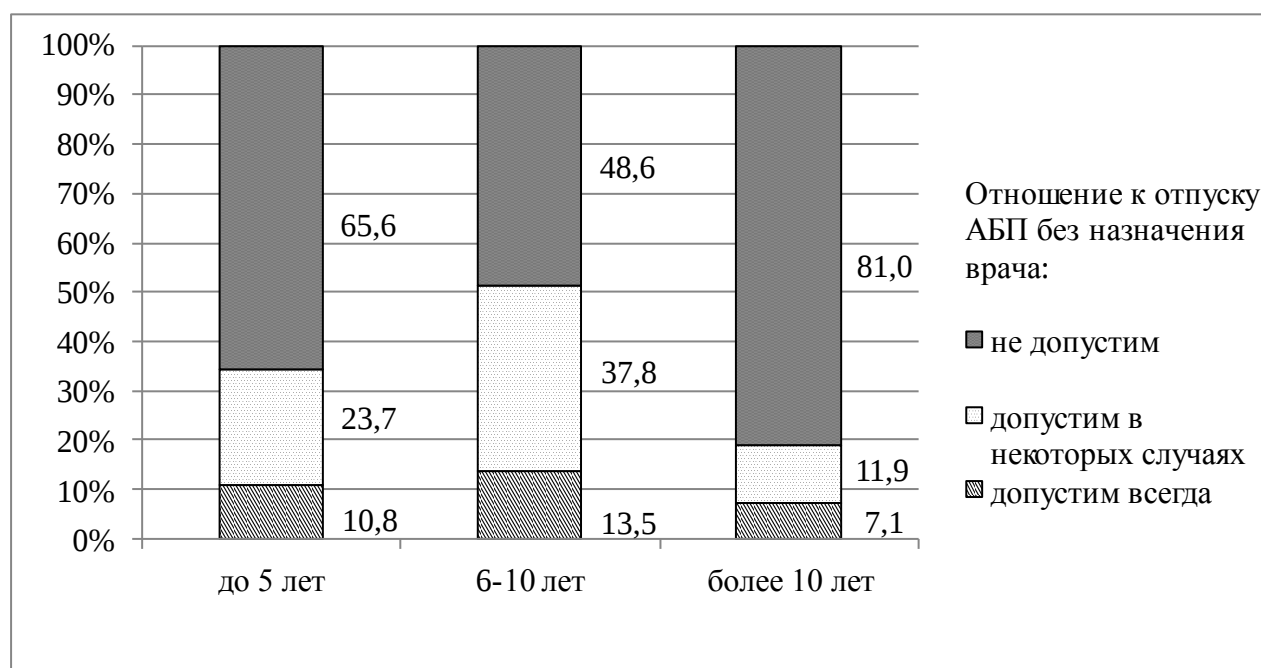


Рис. 4.2.2. Распределение респондентов по отношению к отпуску АБП без назначения врача в зависимости от стажа работы

Отношение фармацевтических работников к отпуску АБП без рецепта проявляется через требование предъявить рецепт врача ($\chi^2=9,550$; $p=0,049$). Так, фармацевтические работники, считающие отпуск АБП без назначения

врача допустимым, чаще отмечают, что никогда не требуют у пациента предъявления рецепта на антибиотик (15,2%), по сравнению со специалистами, указывающими на недопустимость отпуска АБП без назначения врача (3,6%) (рис. 4.2.3).

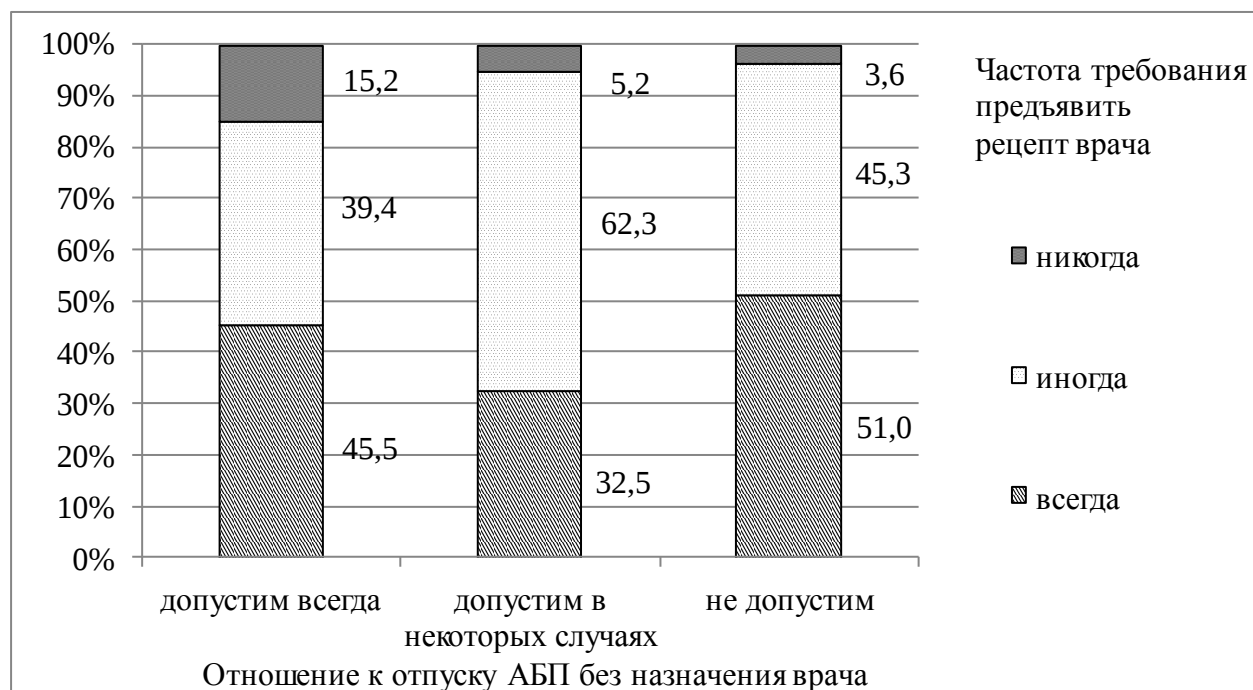


Рис. 4.2.3. Распределение респондентов по отношению к отпуску АБП без назначения врача и частоте требования предъявить рецепт на АБП (%)

Все опрошенные, за исключением 1 специалиста, отметили, что пациенты обращаются к ним за консультацией по поводу выбора и особенностей приема антибиотика (99,7%). Четверть опрошенных (25,8%) всегда консультируют пациентов, приобретающих антибиотик; 73,8% респондентов проводят консультации в некоторых случаях отпуска антибактериальных препаратов. Можно утверждать о наличии взаимосвязи между частотой обращения пациентов за консультацией и возрастом фармацевтического работника ($\chi^2=8,646$; $p=0,044$): доля специалистов, всегда консультирующих пациентов при покупке антибиотика, возрастает с 23,1% в возрастной группе 20-29 лет до 60,0% в возрастной группе 50-59 лет (рис. 4.2.4). Вероятно, подобное поведение пациентов связано с бóльшим доверием к специалистам старшего возраста, имеющим больший опыт работы.

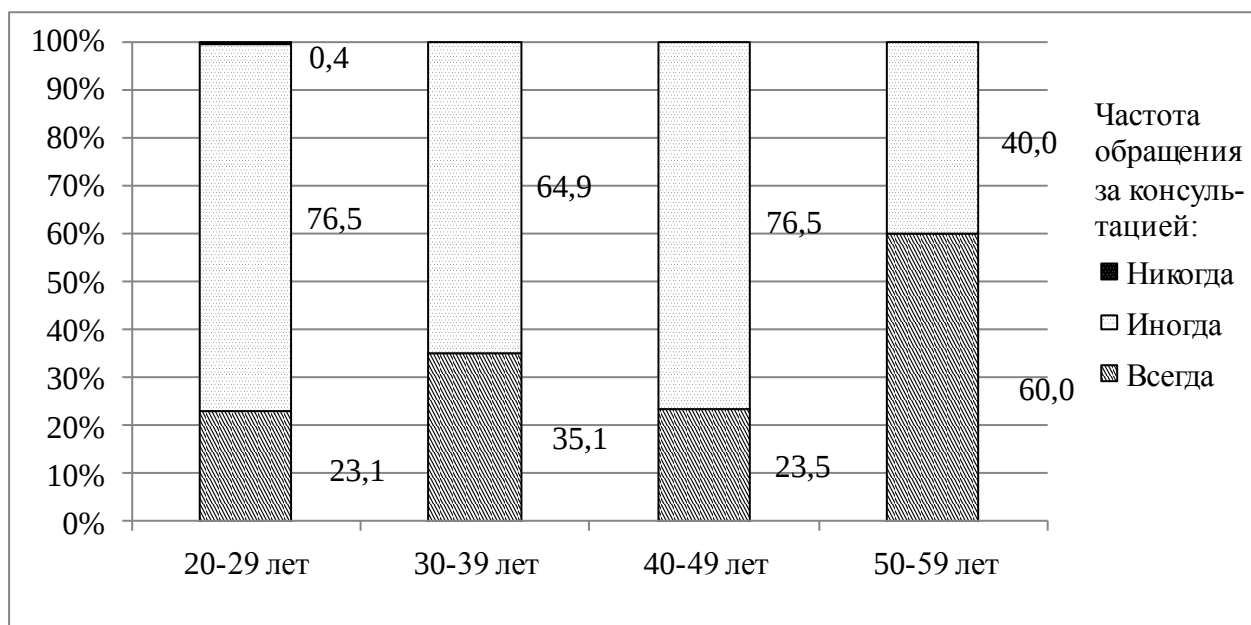


Рис. 4.2.4. Распределение фармацевтических работников по частоте обращения пациентов за консультацией (%) в зависимости от возраста

Наблюдается статистически значимая связь между частотой обращения пациентов за антибиотиком без рецепта врача и частотой предоставляемых консультаций ($\chi^2=54,138$; $p<0,001$). На основании опроса фармацевтических работников можно утверждать, что, чем чаще пациенты обращаются за антибиотиком без рецепта, тем чаще фармацевтическому работнику приходится консультировать пациента по поводу выбора и особенностей приема антибиотика (рис. 4.2.5). Кроме того, наблюдается зависимость между частотой обращения пациента за консультацией и требованием фармацевтического работника предъявить рецепт ($\chi^2=10,753$; $p=0,029$): к работникам, всегда требующим предъявить рецепт, пациенты, по их мнению, обращаются за консультацией реже, чем к специалистам, не требующим предъявления рецепта (рис. 4.2.6). Вероятно, это связано с психологическими особенностями пациента, которому специалист, не требующий предъявления рецепта, кажется более доступным для общения.

В процессе консультации фармацевтические работники чаще всего обращают внимание пациента на особенности режима дозирования, способа введения и продолжительность лечения (78,1%), на показания (74,2%) и противопоказания (70,5%) для применения препарата.

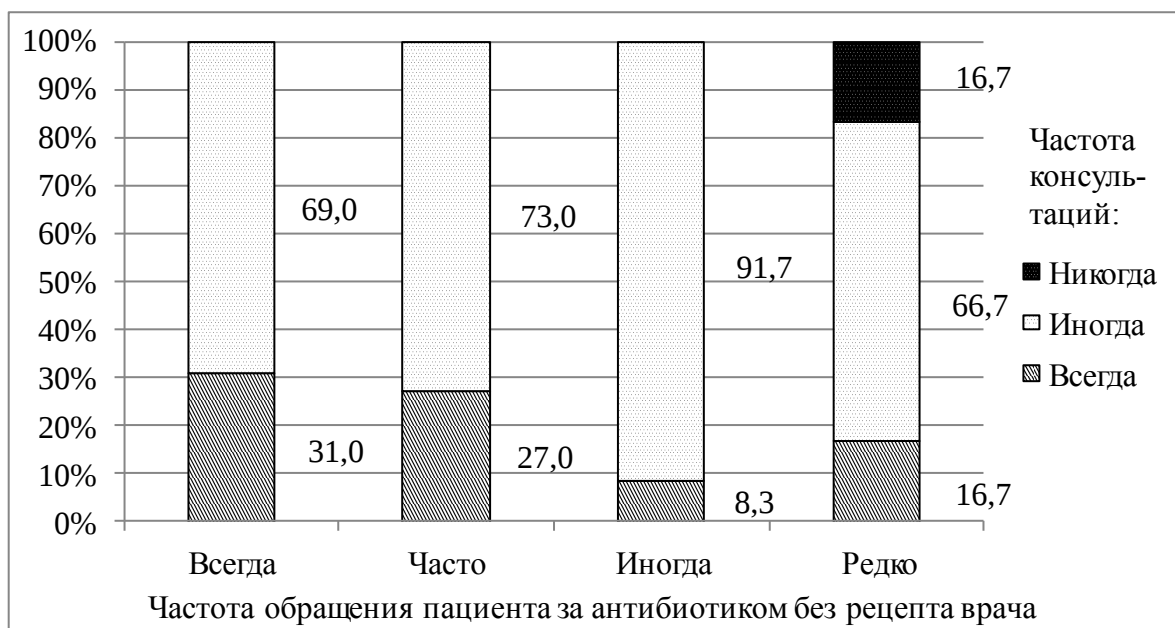


Рис. 4.2.5. Распределение фармацевтических работников по частоте обращения пациента за антибиотиком без рецепта врача и частоте оказываемых консультаций (%)

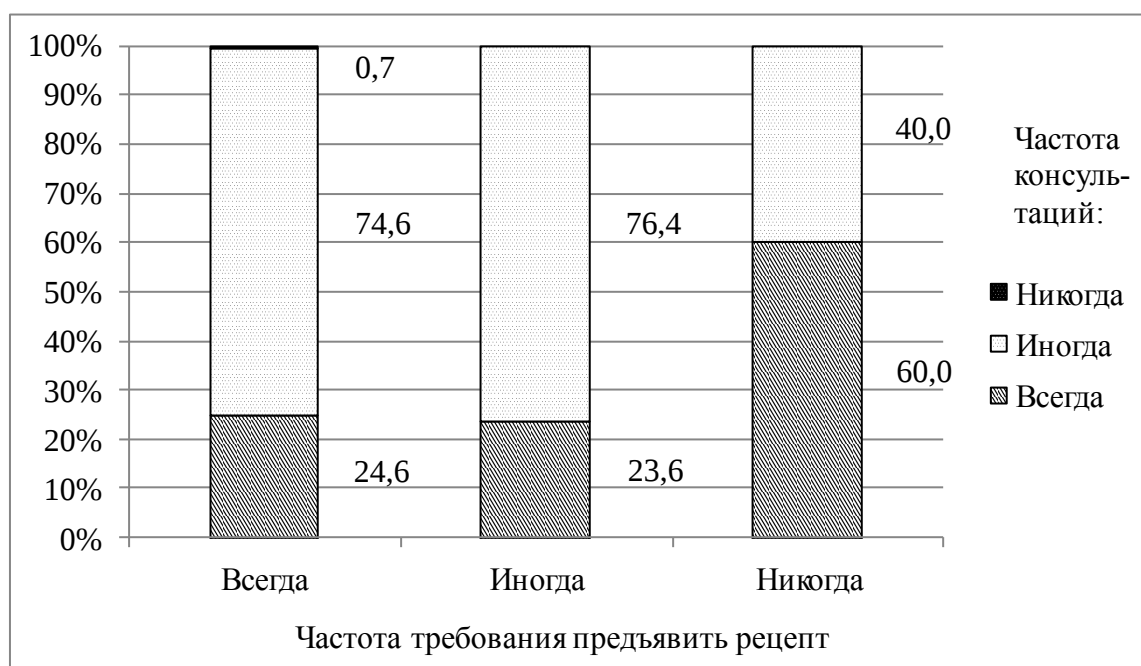


Рис. 4.2.6. Распределение фармацевтических работников по частоте требования предъявить рецепт врача и частоте оказываемых консультаций (%)

Также часто освещаются особенности применения лекарственного препарата беременными женщинами, женщинами в период грудного вскармливания, детьми, взрослыми, имеющими хронические заболевания

(67,5%), возможные побочные действия при применении лекарственного препарата (51,3%) и его состав (49,0%). К менее значимым характеристикам препарата можно отнести взаимодействие с другими лекарственными препаратами и (или) пищевыми продуктами (38,7%), меры предосторожности при применении (32,5%), условия хранения (22,2%). Такая информация о препарате, как симптомы передозировки и меры по оказанию помощи при передозировке (4,0%) и сведения о производителе (14,6%), редко упоминается в процессе консультирования.

Половина специалистов (51,0%) обращают внимание пациента на 4-6 различных характеристик антибактериального препарата в процессе консультации, четверть опрошенных (25,2%) ограничивается упоминанием 1-3 характеристик. Полную консультацию (10-11 характеристик) дают лишь 3,3% респондентов. При этом линейная корреляция между глубиной консультации и стажем работы специалиста отсутствует ($r = -0,114$).

В ходе обработки данных путем расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена выявлена положительная корреляционная зависимость средней силы между стажем работы респондентов и частотой упоминания таких характеристик лекарственного препарата, как состав ($\rho = 0,672$; $\rho_{\text{крит}} = 0,72$; $t_{\text{эмпир}} = 2,9974$; $t_{\text{табл}} = 2,447$) и возможные побочные действия при применении лекарственного препарата ($\rho = 0,672$; $t_{\text{эмпир}} = 2,9974$). Фармацевтические работники с бóльшим стажем работы придают большее значение информации о побочных действиях препарата и его составе и чаще обращают внимание пациента на эти свойства препарата. Кроме того, отмечается сильная отрицательная корреляция между стажем работы и частотой упоминания таких характеристик, как показания для применения ($\rho = -0,769$; $t_{\text{эмпир}} = 4,609$), взаимодействие с другими лекарственными препаратами и (или) пищевыми продуктами ($\rho = -0,849$; $t_{\text{эмпир}} = 7,4666$), условия хранения ($\rho = -0,769$; $t_{\text{эмпир}} = 4,6032$). Вероятно, с увеличением стажа работы специалиста данная информация представляется ему менее значимой, что приводит к снижению частоты ее упоминания. Статистически значимой

взаимосвязи между стажем работы сотрудников и частотой упоминания прочих характеристик не выявлено (противопоказания для применения препарата: $\rho = -0,466$; $t_{\text{эмпир}} = 1,4586$; режим дозирования, способ введения и продолжительность лечения: $\rho = 0,049$; $t_{\text{эмпир}} = 0,1200$; меры предосторожности при применении: $\rho = -0,526$; $t_{\text{эмпир}} = 1,7811$; симптомы передозировки и меры по оказанию помощи при передозировке: $\rho = -0,613$; $t_{\text{эмпир}} = 2,4049$; особенности применения лекарственного препарата беременными женщинами, женщинами в период грудного вскармливания, детьми, взрослыми, имеющими хронические заболевания: $\rho = -0,562$; $t_{\text{эмпир}} = 2,0115$; сведения о производителе $\rho = -0,302$; $t_{\text{эмпир}} = 0,8148$). Существенных различий в поведении фармацевтических работников с различной квалификацией не наблюдалось (рис. 4.2.7).

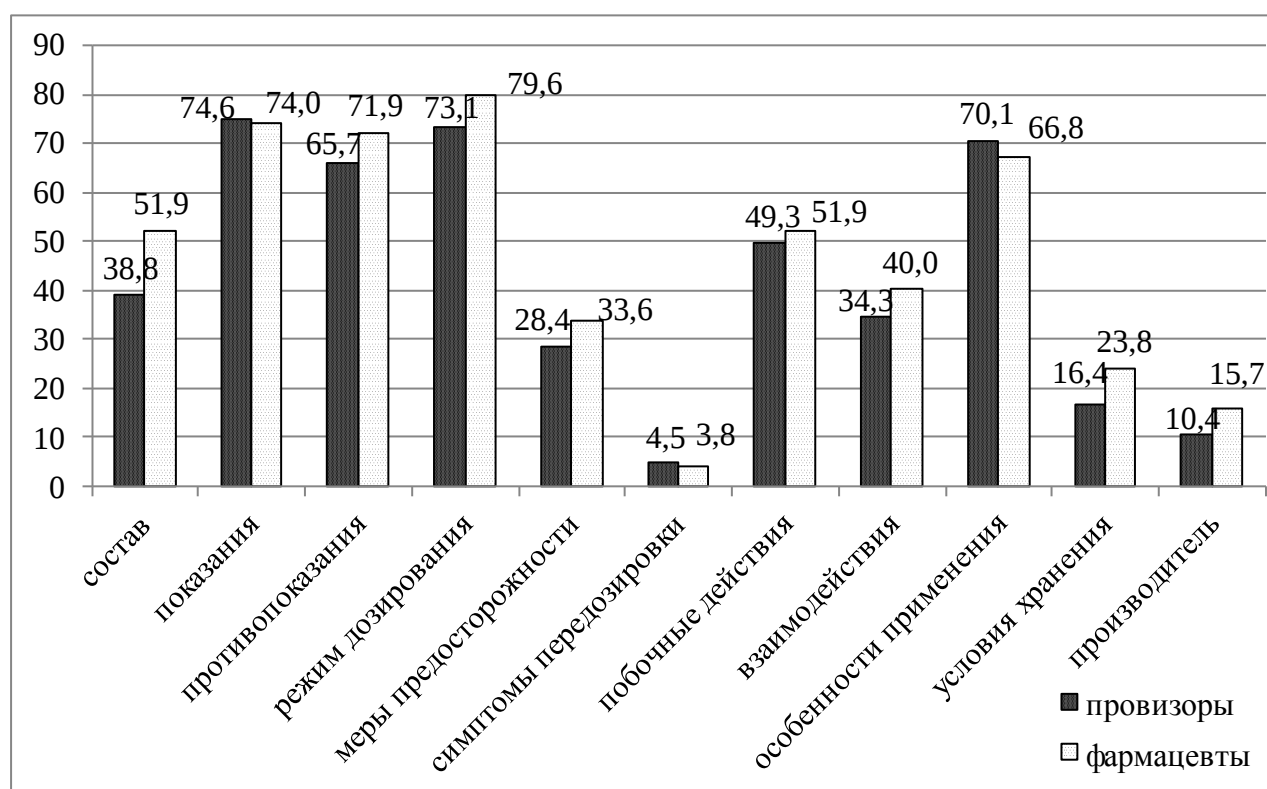


Рис. 4.2.7. Распределение фармацевтических работников по частоте упоминания отдельных характеристик лекарственного препарата в ходе консультации (%)

Кроме того, с помощью критерия χ^2 было оценено наличие взаимосвязи между частотой упоминания каждой из характеристик при консультации и частотой обращения пациента в аптеку за антибиотиком, частотой обращения

за антибиотиком без рецепта врача, частотой требования предъявить рецепт и частотой консультаций (частоты были представлены по данным оценки фармацевтических работников). Частота упоминания отдельных характеристик не обнаруживает статистически достоверной взаимосвязи с частотой обращения пациента в аптеку за антибиотиком и частотой предоставления консультаций. В то же время, частота упоминания информации о противопоказаниях для применения лекарственного препарата связана с частотой обращения пациента за антибиотиком без рецепта врача ($\chi^2=10,063$; $p=0,023$): к фармацевтическим работникам, упоминающим о противопоказаниях для применения, пациенты реже обращаются без рецепта врача. Так, среди специалистов, отмечающих, что пациент всегда обращается за АБП без рецепта, о противопоказаниях упоминают 57,1% респондентов, среди фармацевтических работников, иногда сталкивающихся с подобной ситуацией, на противопоказания внимание пациента обращают 91,7% опрошенных. Взаимосвязь между частотой обращения пациента за АБП без рецепта и частотой упоминания иных характеристик препарата в ходе консультации не является статистически значимой.

Частота упоминания информации о составе лекарственного препарата связана с частотой требования фармацевтического работника предъявить рецепт врача ($\chi^2=9,626$; $p=0,008$). Доля фармацевтических работников, доводящих до сведения пациента данную информацию, выше среди специалистов, всегда требующих предъявить рецепт (58,70%), по сравнению с респондентами, никогда не требующими предъявить рецепт (37,50%).

Характеристика ассортимента антибактериальных препаратов,
приобретаемых в аптеках, на основании опроса фармацевтических
работников

Частота назначений врачами препаратов отдельных групп была оценена фармацевтическими работниками по трёхбалльной шкале (0-3). Специалисты отмечают, что врачи чаще всего назначают препараты

цефалоспоринового ряда ($2,51 \pm 0,72 \pm 0,04$), макролиды ($2,40 \pm 0,77 \pm 0,04$), а также пенициллины ($2,02 \pm 1,05 \pm 0,06$) (табл.4.2.3). Умеренной частотой назначения характеризуются аминогликозиды ($1,48 \pm 0,93 \pm 0,05$) и тетрациклины ($1,40 \pm 0,90 \pm 0,05$). Карбапенемы ($1,13 \pm 0,88 \pm 0,05$), полипептиды ($0,87 \pm 0,81 \pm 0,05$) и другие АБП ($0,64 \pm 0,97 \pm 0,06$), по мнению фармацевтических работников, врачи назначают редко. Среди других АБП фармацевтические работники отмечали в основном группу фторхинолонов (7,0%).

таблица 4.2.3

Оценка фармацевтическими работниками частоты назначения АБП врачами

Группа АБП	$M \pm m$	Me	Mo
цефалоспорины	$2,02 \pm 0,06$	2	3
макролиды	$2,51 \pm 0,04$	3	3
пенициллины	$1,13 \pm 0,05$	1	1
аминогликозиды	$2,40 \pm 0,04$	3	3
тетрациклины	$1,48 \pm 0,05$	1	1
карбапенемы	$1,40 \pm 0,05$	1	1
полипептиды	$0,87 \pm 0,05$	1	0
другие АБП	$0,64 \pm 0,06$	0	0

В большинстве случаев среди наиболее часто назначаемых врачами средств были названы препараты азитромицина (74,2%), комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой (60,9%), а также амоксициллин (45,7%). Кроме того, опрошенные отмечают относительно частое назначение врачами цефтриаксона (26,5%), цефиксима (23,8%), ципрофлоксацина (18,9%), кларитромицина (15,9%). В целом среди наиболее часто назначаемых препаратов в 81,5% случаев упоминаются макролиды, в 80,5% случаев – пенициллины, что соответствует полученным выше балльным оценкам частоты назначения препаратов различных групп. Несмотря на высокую оценку частоты назначения цефалоспоринов, фармацевтические работники называют конкретные препараты цефалоспоринового ряда лишь в 45,4% случаев. Фторхинолоны упоминают 29,5% фармацевтических работников, тетрациклины – 10,3% специалистов.

Аминогликозиды и полипептиды среди наиболее часто назначаемых препаратов названы не были.

Частота собственных рекомендаций фармацевтических работников также была оценена ими по трехбалльной шкале (0-3). Большинство специалистов (77,2%) рекомендуют посетителям аптеки антибиотики, не направляя их к врачу. Тем не менее, частота рекомендаций фармацевтических работников по данным самооценки существенно ниже, чем частота назначений препаратов врачами. Чаще всего фармацевтические работники, как и врачи, рекомендуют пациентам макролиды ($1,51 \pm 1,10 \pm 0,06$), цефалоспорины ($1,40 \pm 1,09 \pm 0,06$) и пенициллины ($1,29 \pm 1,14 \pm 0,07$). Препараты других групп практически не рекомендуют (табл. 4.2.4).

таблица 4.2.4

Оценка фармацевтическими работниками частоты собственных рекомендаций АБП

Группа АБП	$M \pm m$	Me	Mo
цефалоспорины	$1,29 \pm 0,07$	1	0
макролиды	$1,40 \pm 0,06$	2	2
пенициллины	$0,59 \pm 0,04$	0	0
аминогликозиды	$1,51 \pm 0,06$	2	2
тетрациклины	$0,81 \pm 0,05$	1	0
карбапенемы	$0,62 \pm 0,05$	0	0
полипептиды	$0,47 \pm 0,04$	0	0
другие АБП	$0,25 \pm 0,04$	0	0

Наиболее часто фармацевтические работники рекомендуют азитромицин (46,0%), амоксициллин в комбинации с клавулановой кислотой (38,7%), амоксициллин (24,5%). В целом среди наиболее часто рекомендуемых препаратов в 51,7% случаев упоминаются пенициллины, в 49,0% случаев – макролиды, что соответствует полученным выше балльным оценкам частоты назначения препаратов различных групп. Аналогично оценке частоты врачебных назначений, фармацевтические работники относительно высоко оценили частоту рекомендаций цефалоспоринов, однако конкретные препараты цефалоспоринового ряда назвали лишь в

12,6% случаев. Фторхинолоны упоминают 14,2% фармацевтических работников. 22,8% опрошенных указали, что не рекомендуют антибиотики посетителям аптеки.

Респондентам также было предложено оценить факторы выбора препарата для рекомендации по пятибалльной шкале (1-5). По мнению опрошенных, при выборе антибиотика наибольшее значение имеют фармакотерапевтические характеристики препарата: эффективность ($4,66 \pm 0,59 \pm 0,03$) и безопасность ($4,26 \pm 0,92 \pm 0,05$) (рис. 4.2.8).

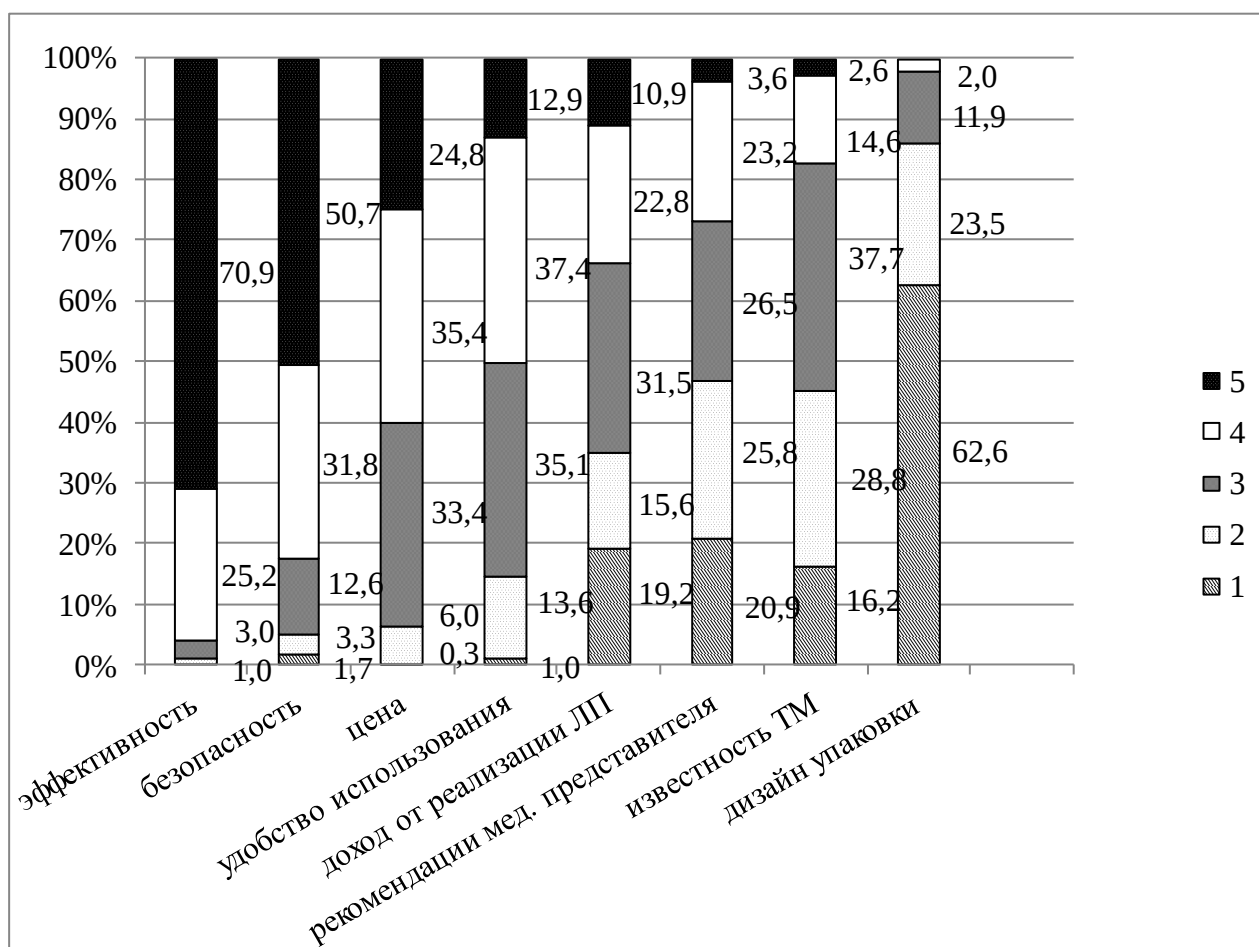


Рис. 4.2.8. Распределение респондентов по оценке значимости отдельных факторов при выборе АБП (%)

Умеренно влияет на выбор также удобство использования препарата ($3,48 \pm 0,92 \pm 0,05$). Вторыми по значимости выступают экономические характеристики: доступность цены препарата для пациента ($3,78 \pm 0,90 \pm 0,05$) с одной стороны и доход от реализации препарата ($2,91 \pm 1,26 \pm 0,07$) – с другой. Менее существенными при выборе являются известность производителя и

торговой марки ($2,59 \pm 1,01 \pm 0,06$) и рекомендации медицинских представителей и руководства ($2,63 \pm 1,16 \pm 0,07$). Поскольку специалисты руководствуются собственными знаниями, мало ориентируясь на рекомендации третьих лиц, повышаются требования к их осведомленности об антибактериальных препаратах. Дизайн упаковки практически не влияет на выбор антибиотика ($1,53 \pm 0,78 \pm 0,04$). При анализе средних оценок специалистов с высшим и средним образованием с помощью t-критерия достоверные различия обнаружены не были. Линейная корреляция между оценками специалиста и стажем его работы также не была установлена.

Характеристика знаний фармацевтических работников об антибиотиках

По результатам самооценки знания респондентов о препаратах группы антибиотиков находятся на среднем уровне. Так, 42,1% опрошенных отмечают, что знакомы с ассортиментом и особенностями большей части препаратов. 36,4% специалистов знакомы с ассортиментом наиболее часто используемых препаратов и их основными особенностями. Лишь 15,2% респондентов оценивают свои знания о препаратах группы антибиотиков на самом высоком уровне, указывая, что в полном объеме знакомы с ассортиментом и особенностями препаратов. 6,3% респондентов отмечают, что имеют представление лишь о некоторых препаратах данной группы.

Самооценка знаний об АБП находится в зависимости от стажа работы специалиста ($\chi^2=10,583$; $p=0,032$): доля лиц, считающих себя знакомыми с особенностями большей части антибиотиков, возрастает с 36,6% среди специалистов со стажем работы до 5 лет до 54,8% среди специалистов со стажем работы более 10 лет (рис. 4.2.9).

Кроме того, самооценка знаний об АБП обнаруживает статистически достоверную взаимосвязь с частотой обращения пациента в аптеку за антибиотиком ($\chi^2=15,285$; $p=0,004$). Так, фармацевтические работники, постоянно (несколько раз в день) осуществляющие отпуск АБП, более

уверены в своих знаниях. 52,0% респондентов данной группы считают себя знакомыми с особенностями большей части антибиотиков. В то же время, среди специалистов, отпускающих АБП периодически (не каждый день), таких лишь 11,1% (рис. 4.2.10).

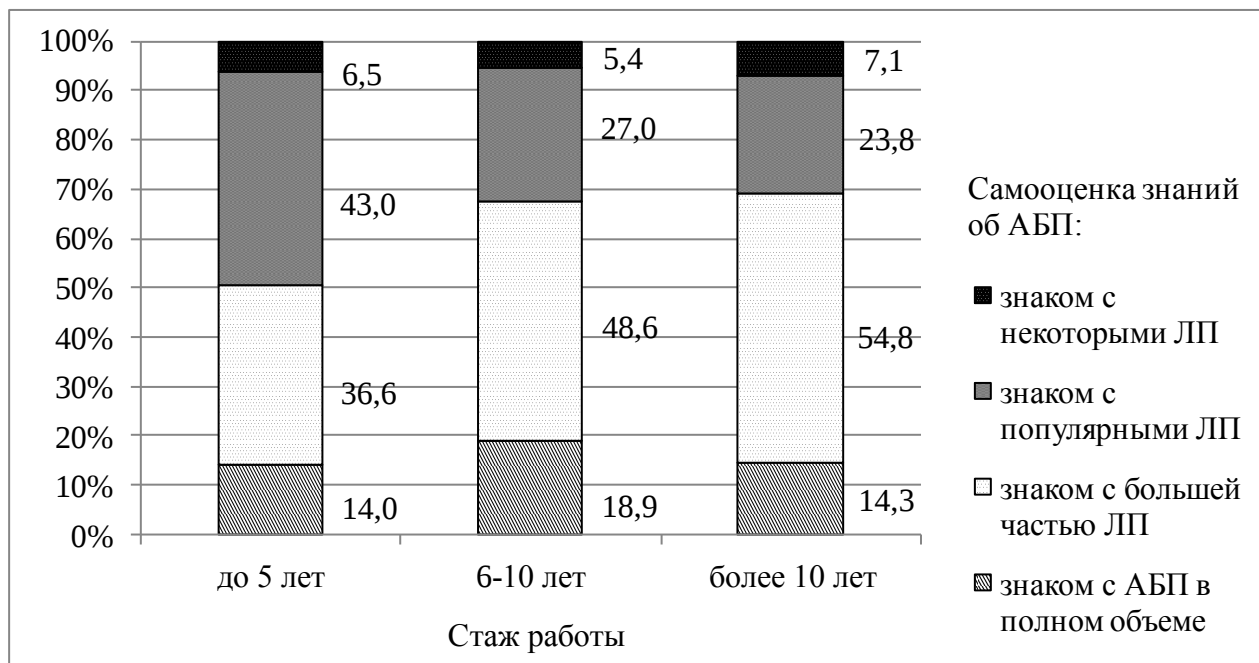


Рис. 4.2.9. Распределение респондентов согласно самооценке знаний об АБП в зависимости от стажа работы (%)

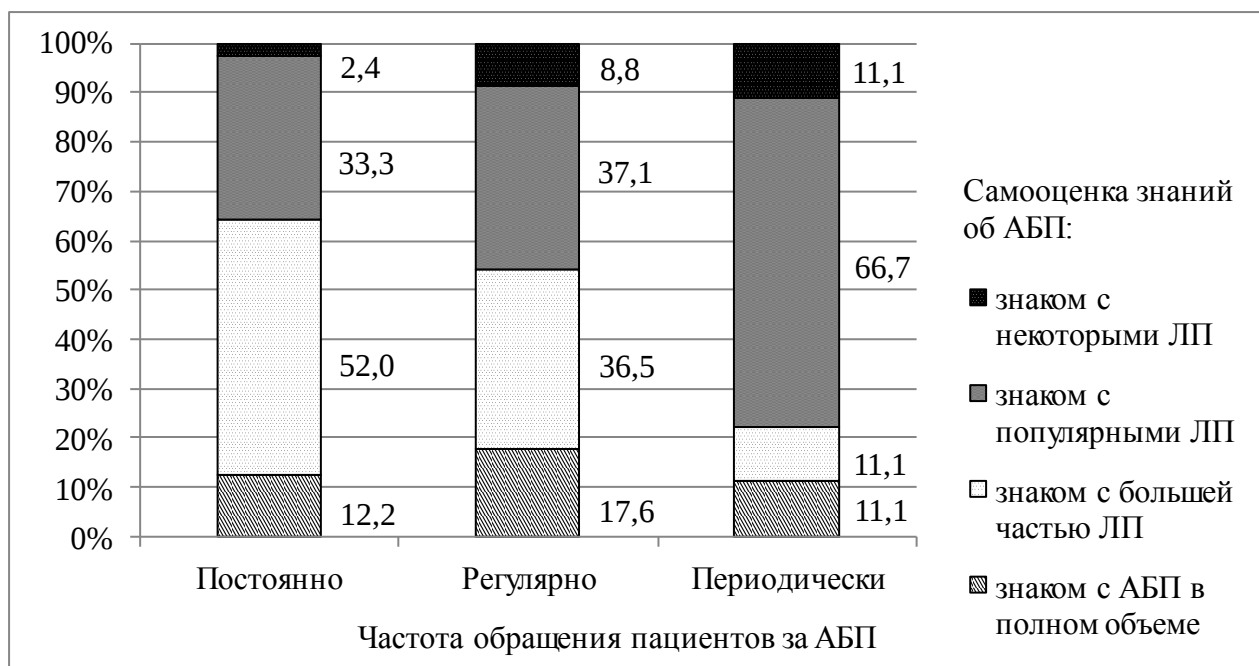


Рис. 4.2.10. Распределение респондентов согласно самооценке знаний об АБП в зависимости от частоты обращения пациента за АБП (%)

Помимо самооценки была также проведена объективная проверка знаний респондентов о безопасности антибактериальных препаратов. С целью выявления знаний о побочных эффектах антибиотиков фармацевтическим работникам было предложено сопоставить наиболее часто назначаемые препараты и соответствующие им побочные реакции, расположить препараты и группы препаратов в ряд по степени токсичности, указать, какие антибиотики можно применять при беременности. Указание побочных эффектов вызвало затруднения у 11,6% фармацевтических работников, расположить группы препаратов в ряд в порядке увеличения токсичности затруднились 12,9% опрошенных. С заданием расположить в порядке возрастания токсичности отдельные препараты не справились 19,2% специалистов. Знания фармацевтических работников в основном ограничиваются представлениями о неспецифических побочных реакциях, которые могут возникнуть при приеме любого антибактериального препарата (диспепсия, аллергические реакции, головная боль, кандидоз). Наиболее часто среди неспецифических побочных эффектов респонденты указывали аллергические реакции (58,3-74,8%), наименее часто – головную боль (21,9-29,1%). Для всех приведенных препаратов (7 препаратов) верно указали неспецифические реакции 58,3% респондентов, для отдельных препаратов доля верных ответов варьируется от 69,2% (линезолид) до 85,1% (амоксциллин+клавулановая кислота). При этом взаимосвязь между ответами респондентов и их квалификацией ($\chi^2=0,167$; $p=0,683$), стажем работы ($\chi^2=3,623$; $p=0,412$) и самооценкой знаний об антибактериальных препаратах ($\chi^2=1,113$; $p=1,000$) не выявлена. Респондентов, правильно указавших специфические побочные реакции (нарушение слуха для азитромицина, угнетение кроветворения для линезолида и пр.) для всех представленных антибиотиков, не оказалось. Доля правильных ответов варьировалась от 5,6% для комбинации амоксициллин+клавулановая кислота до 43,0% для цефиксима и доксициклина (табл. 4.2.5). При этом взаимосвязь между знаниями респондентов и частотой рекомендаций препаратов

соответствующей группы установить не удалось. Результаты оценки знаний демонстрируют, что фармацевтические специалисты не обладают достаточными знаниями о безопасности антибактериальных препаратов, в особенности о специфических побочных реакциях при их применении.

таблица 4.2.5

Распределение респондентов по уровню знаний о побочных эффектах АБП

ЛП	Доля верных ответов							
	Неспецифические побочные реакции				Специфические побочные реакции			
	частичный ответ		полный ответ		частичный ответ		полный ответ	
	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %
амоксциллин+клав.к-та	257	85,1	33	10,9	17	5,6	17	5,6
азитромицин	244	80,8	34	11,3	50	16,6	50	16,6
цефиксим	240	79,5	28	9,3	130	43,0	10	3,3
доксциклин	223	73,8	28	9,3	130	43,0	65	21,5
ампициллин	237	78,5	32	10,6	41	13,6	20	6,6
кларитромицин	242	80,1	16	5,3	64	21,2	10	3,3
линезолид	209	69,2	24	7,9	67	22,2	49	16,2
все ЛП	176	58,3	7	2,3	0	0,0	0	0,0

Половина респондентов (50,0%) верно указали антибиотики, которые можно применять во время беременности (категория В по FDA). 42,4% респондентов отметили, что во время беременности никакие антибиотики применять нельзя. Лишь 2,0% опрошенных в числе прочих назвали препараты, противопоказанные при беременности (категория С и D) – гентамицин, доксициклин, цiproфлоксацин.

При оценке токсичности различных групп антибактериальных препаратов наиболее безопасными фармацевтические работники считают макролиды (среднее ранговое место $2,50 \pm 2,04 \pm 0,12$ из 8), цефалоспорины ($2,88 \pm 2,09 \pm 0,12$) и пенициллины ($3,08 \pm 2,89 \pm 0,17$), наиболее токсичными – тетрациклины ($4,83 \pm 2,77 \pm 0,15$). Следует отметить близкие значения полученных средних ранговых мест, что говорит о серьезных различиях в оценках отдельных специалистов. При оценке токсичности отдельных

препаратов наиболее безопасными опрошенные сочли комбинацию амоксициллин+клавулановая кислота (среднее ранговое место $3,21 \pm 3,53 \pm 0,20$ из 15) и ампициллин ($5,08 \pm 4,49 \pm 0,26$), наиболее токсичными – тетрациклин ($10,01 \pm 5,22 \pm 0,30$) и гентамицин ($10,45 \pm 5,29 \pm 0,30$). Подобное распределение в целом отвечает представлениям о безопасности антибиотиков в амбулаторной практике [Стецюк О.У. и соавт., 2011].

Таким образом, отпуск антибактериальных препаратов и консультирование пациента по вопросам применения антибиотика являются элементами повседневной работы фармацевтического специалиста, что требует от него высокого уровня квалификации. Некоторые фармацевтические работники недостаточно серьезно относятся к применению препаратов группы антибиотиков и считают возможным самостоятельно рекомендовать антибиотики и отпускать препараты без рецепта врача. По результатам самооценки специалисты не обладают обширными знаниями об особенностях препаратов данной группы. Данные самооценки подтверждаются результатами объективной оценки знаний фармацевтических специалистов о побочных эффектах и токсичности антибактериальных препаратов. Представления фармацевтических работников о безопасности антибиотиков соответствуют современным данным об особенностях их применения. Однако детальный анализ демонстрирует, что такие представления не подкреплены четким знанием свойств каждого конкретного препарата и являются скорее интуитивными. Результаты исследования подтверждают необходимость повышения рациональности применения антибиотиков в амбулаторных условиях и совершенствования профессиональных знаний фармацевтических работников по данному вопросу.

4.3. Модели поведения и характеристики конечных потребителей антибактериальных лекарственных препаратов

Характеристика потребителей лекарственных препаратов, принявших участие в опросе

В исследовании приняли участие 812 посетителей аптечных организаций, приобретавших антибактериальные препараты для системного использования. Среди респондентов преобладали женщины (73,3%). Возраст потребителей варьировался от 16 до 82 лет. Половину опрошенных составили лица молодого возраста (25-44 лет) – 48,5%, средний возраст потребителей составил $36,40 \pm 13,13 \pm 0,46$ лет (табл. 4.3.1).

таблица 4.3.1

Половозрастная структура опрошенных посетителей аптечных организаций

Возраст, лет	Пол				Всего	
	Мужчины		Женщины			
	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %
до 25	48	5,9	144	17,7	192	23,6
25-44	99	12,2	295	36,3	394	48,5
45-59	58	7,1	127	15,6	185	22,8
60-74	9	1,1	24	3,0	33	4,1
75-89	3	0,4	5	0,6	8	1,0
всего	217	26,7	595	73,3	812	100,00

Посетители аптек с высшим образованием составили более половины опрошенных (56,5%) (табл.4.3.2).

таблица 4.3.2

Структура конечных потребителей антибактериальных препаратов по
уровню образования

Образование	Пол				Всего	
	Мужчины		Женщины			
	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %
высшее	122	15,0	337	41,5	459	56,5
среднее специальное	72	8,9	193	23,8	265	32,6
среднее	23	2,8	65	8,0	88	10,8
Всего	217	26,7	595	73,3	812	100,0

Большая часть респондентов (65,6%) состоит в браке. Число членов семьи опрошенных варьируется от 1 до 14 человек (Me=3 чел.).

Характеристика приобретенных респондентами антибактериальных препаратов

Опрошенные посетители аптечных организаций приобретали различные антибактериальные препараты для системного использования – всего 41 МНН. Среди приобретаемых препаратов наибольшим числом наименований были представлены антибиотики широкого спектра действия: пенициллины (7 МНН, что составляет 17,1% от общего числа МНН), цефалоспорины (8 МНН; 19,5%), макролиды (6 МНН; 14,6%), фторхинолоны (6 МНН; 12,2%) (рис. 4.3.1).

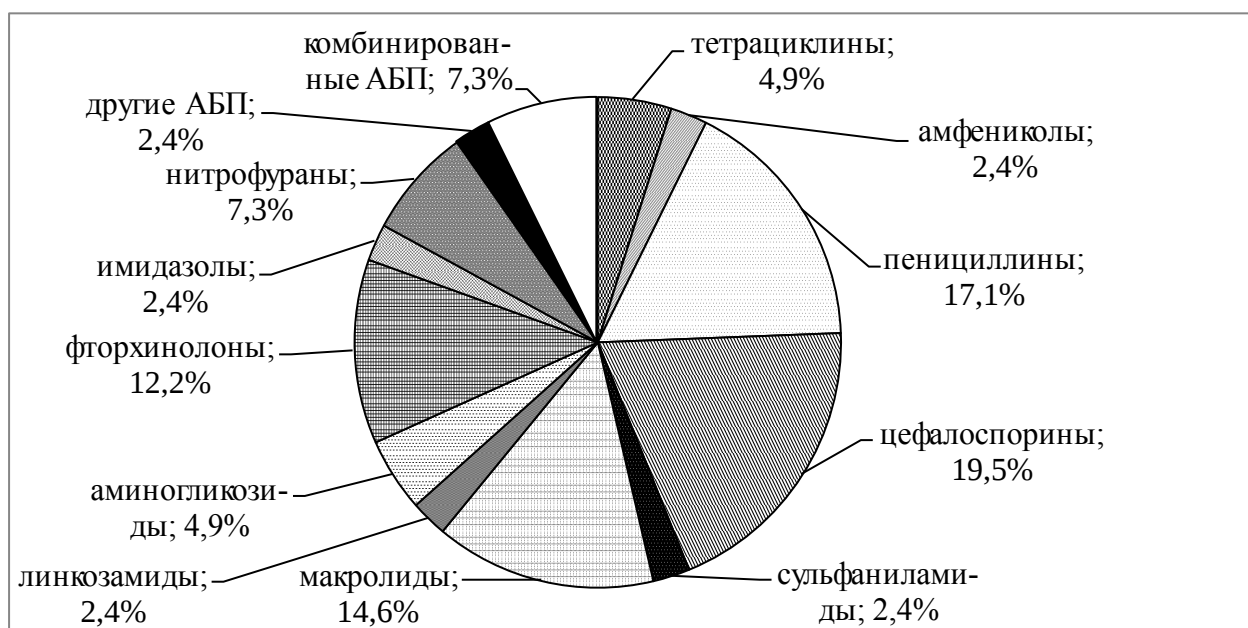


Рис. 4.3.1. Группы приобретаемых антибактериальных препаратов по числу МНН

Частота приобретения антибиотиков различных групп значительно варьируется. Наиболее часто приобретались пенициллины (32,0%), макролиды (27,5%), цефалоспорины (16,5%), фторхинолоны (10,1%), а также тетрациклины (6,2%). Прочие препараты приобретались в единичных случаях, частота покупки препаратов прочих групп не превышает 2% для каждой группы (рис. 4.3.2).

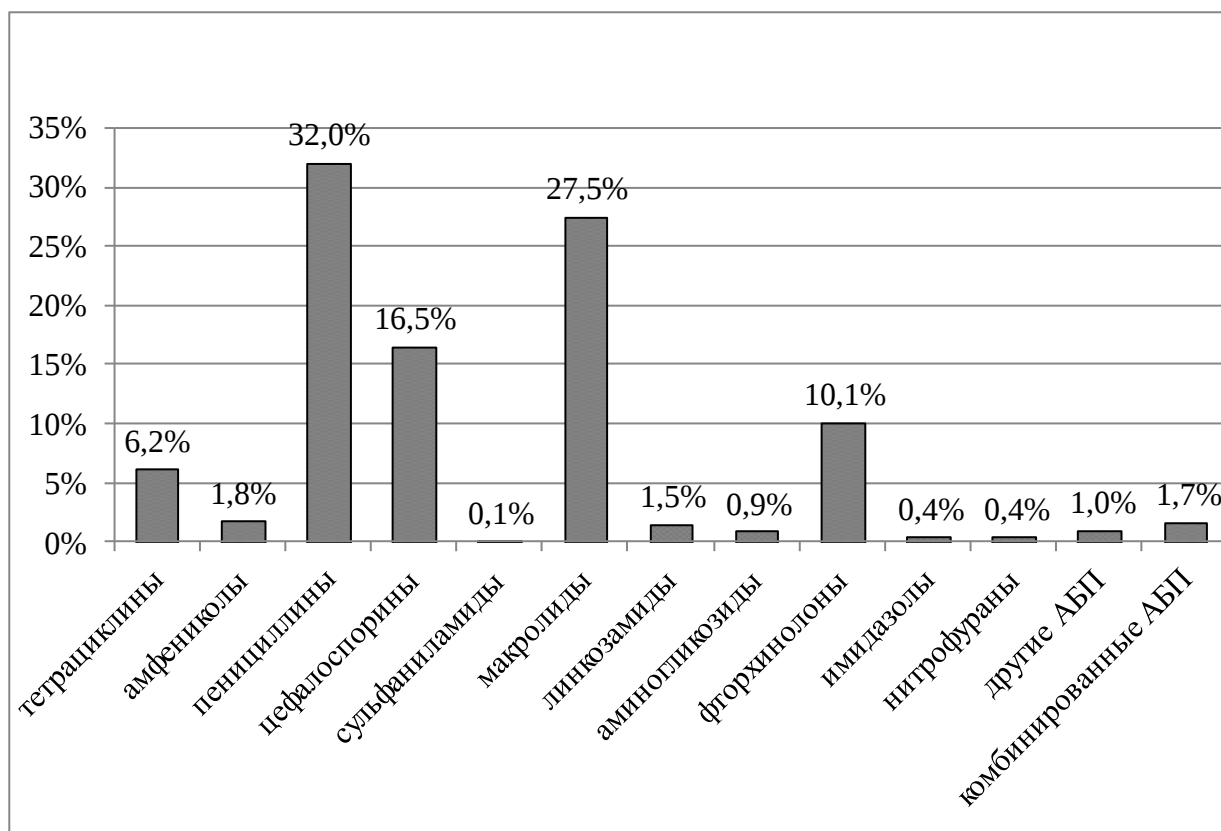


Рис. 4.3.2. Частота (%) приобретения антибактериальных препаратов различных групп

Среди индивидуальных МНН основную долю составляет азитромицин (21,4%), что согласуется с литературными данными о состоянии регионального рынка лекарственных препаратов [АИРМ, ГК «Ремедиум», 2009-2014]. Кроме того, значительную долю среди приобретаемых антибиотиков составляют амоксициллин (15,0%), амоксициллин+клавулановая кислота (12,6%), цефтриаксон (8,1%), ципрофлоксацин (4,8%) (рис. 4.3.3). Частота покупки прочих препаратов не превышает 3,5% для каждого отдельного МНН. Большая часть препаратов (24 МНН) приобретается в единичных случаях (менее 10 случаев, т.е. менее 1,0%).

Большинство посетителей аптек, обратившихся за антибактериальными препаратами, приобретают их для себя (71,3%). 15,1% респондентов покупали антибиотики для детей, 13,5% опрошенных – для иных родственников. Для детей антибактериальные препараты чаще приобретают лица в возрасте 25-44 лет (20,8%). Респонденты в возрасте до 25 лет, а также

лица пожилого (60-74 лет) и старческого (75-89 лет) возраста чаще приобретают лекарственные препараты для себя (80,2%; 81,8%; 100,0%) по сравнению с людьми молодого (25-44 лет) и среднего (45-59 лет) возраста (65,5%; 71,4%) (рис. 4.3.4). Выявленные различия в поведении респондентов являются статистически значимыми ($\chi^2=27,627$; $p<0,001$). В то же время статистически значимых различий в поведении лиц разного пола в отношении цели приобретения антибиотиков не выявлено ($\chi^2=4,819$; $p=0,090$).

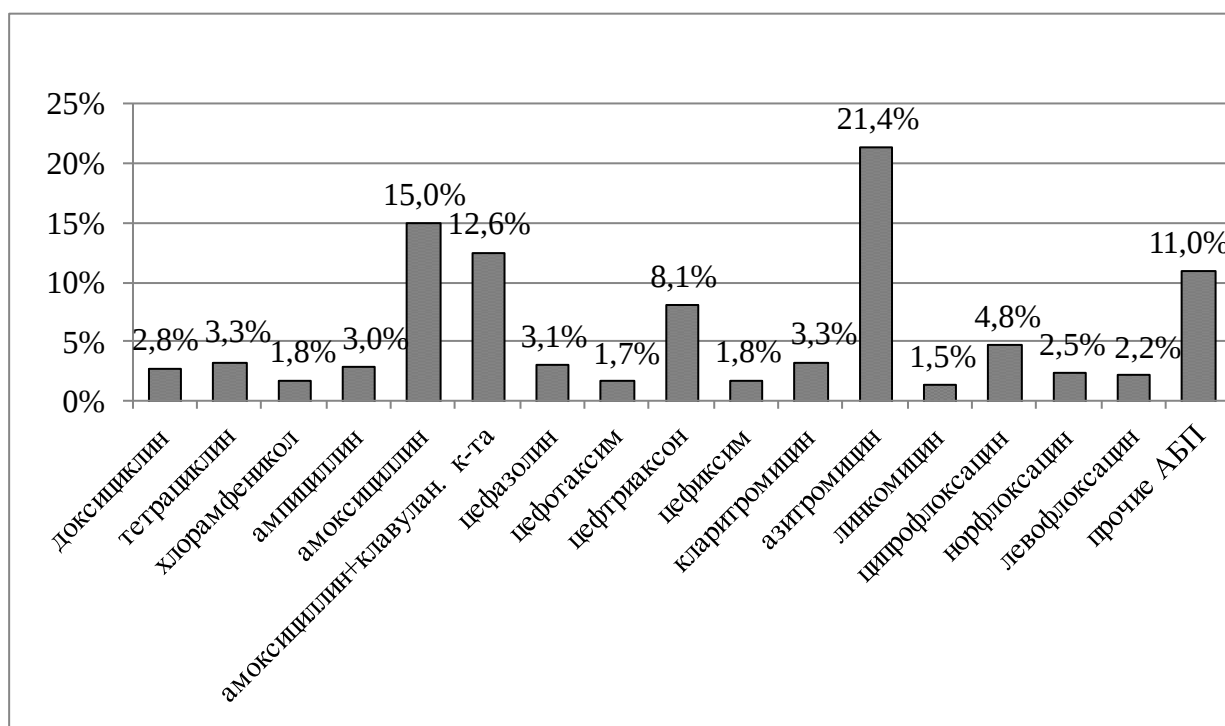


Рис. 4.3.3. Частота (%) приобретения отдельных антибактериальных препаратов

Лица со средним образованием чаще приобретают антибиотики для себя (85,2%) по сравнению с респондентами с высшим (71,9%) и средним специальным образованием (65,7%) (рис. 4.3.5). Выявленное различие в поведении респондентов статистически значимо ($\chi^2=13,256$; $p=0,010$). Вероятно, оно связано с тем, что группа потребителей со средним образованием представлена в основном лицами молодого возраста (до 25 лет), не имеющими детей.

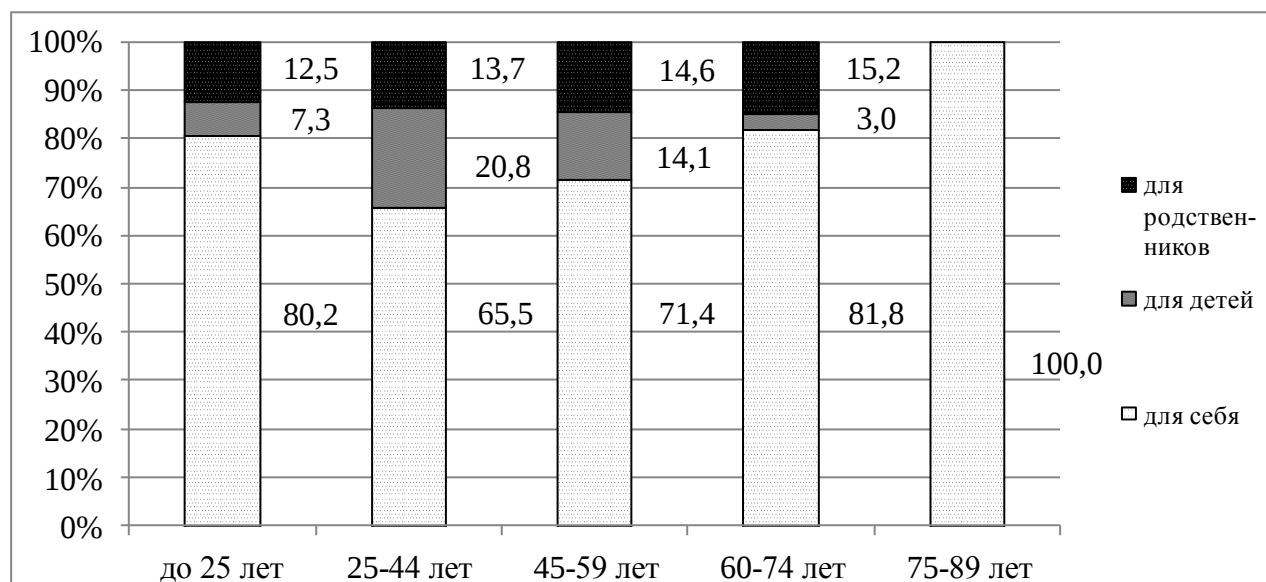


Рис. 4.3.4. Распределение пациентов по цели покупки антибактериального препарата в зависимости от возраста, %

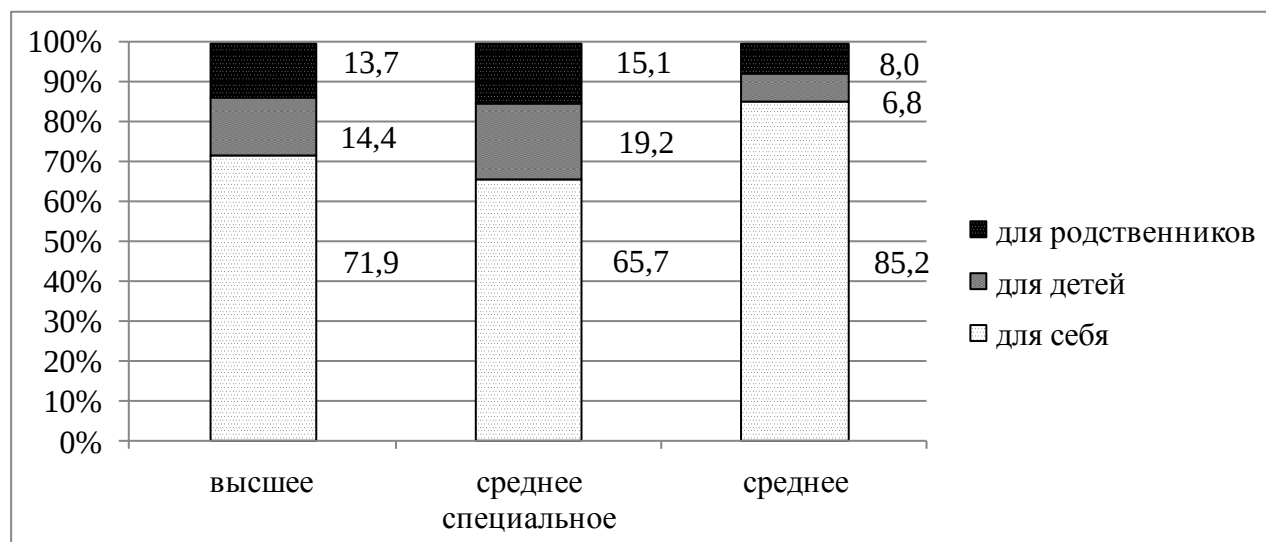


Рис. 4.3.5. Распределение пациентов по цели покупки антибактериального препарата в зависимости от образования, %

Кроме того, наблюдаются статистически значимые различия между поведением при покупке антибактериального препарата лиц, состоящих и не состоящих в браке ($\chi^2=51,046$; $p<0,001$). Так, женатые/замужние респонденты чаще приобретают препараты для детей и родственников (36,8%), чем лица, не состоящие в браке (13,3%) (рис. 4.3.6).

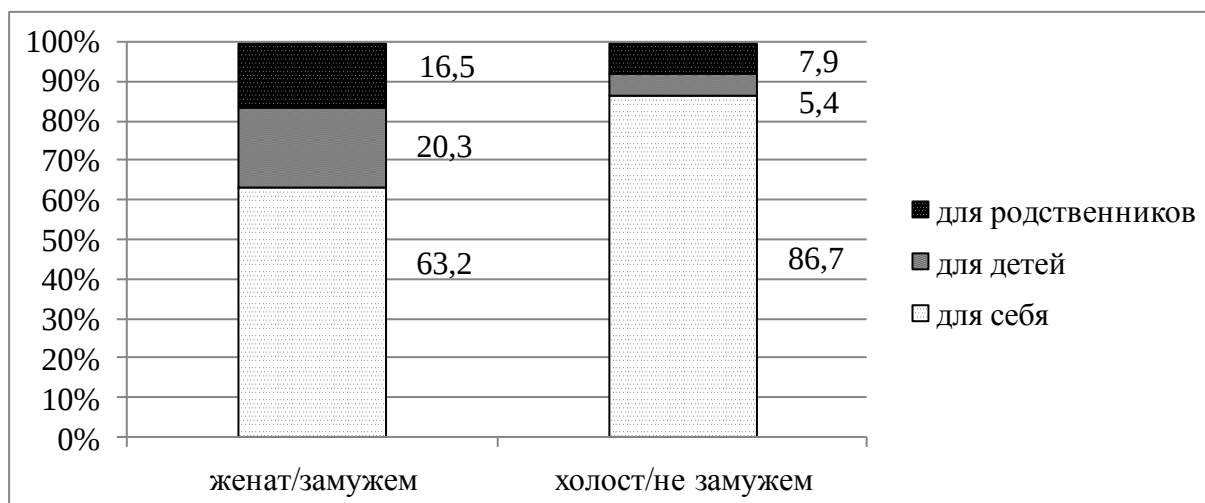


Рис. 4.3.6. Распределение пациентов по цели покупки антибактериального препарата в зависимости от семейного положения, %

Чаще всего посетители аптек приобретали антибактериальные препараты по назначению врача (59,5%). В то же время, 19,2% опрошенных принимали решение о покупке препарата самостоятельно, основываясь на предыдущем опыте использования препарата; 11,3% потребителей руководствовались советами родственников и знакомых. Лишь 10,0% респондентов приобретали антибактериальный препарат по рекомендации фармацевтического работника. Следует отметить, что мужчины чаще полагаются на советы родственников и знакомых, чем женщины (19,8% и 8,2% соответственно). Женщины чаще выбирают препарат самостоятельно по сравнению с мужчинами (11,5% и 22,0% соответственно) (рис. 4.3.7). Выявленная закономерность статистически значима ($\chi^2=28,920$; $p<0,001$). В то же время достоверные различия в поведении респондентов в зависимости от возраста, образования и семейного положения не выявлены.

На процесс принятия решения о покупке влияет то, для кого приобретается антибактериальный препарат. Так, препараты для детей чаще приобретаются по назначению врача (75,6%), чем препараты для личного использования (56,0%) или для родственников (60,0%). Для себя потребители выбирают препараты самостоятельно чаще (22,1%), чем для детей (10,6%) или иных родственников (13,6%). Выявленные различия в поведении потребителей статистически значимы ($\chi^2=21,546$; $p<0,001$) (рис. 4.3.8).

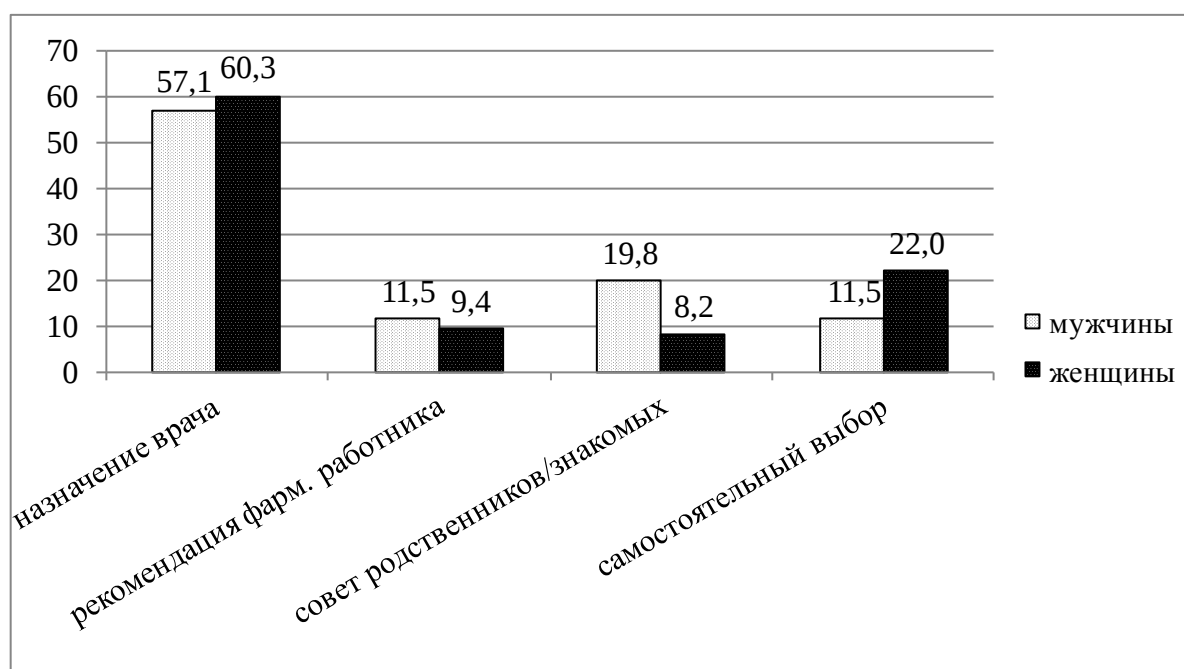


Рис. 4.3.7. Распределение пациентов по особенностям принятия решения о покупке препарата в зависимости от пола, %

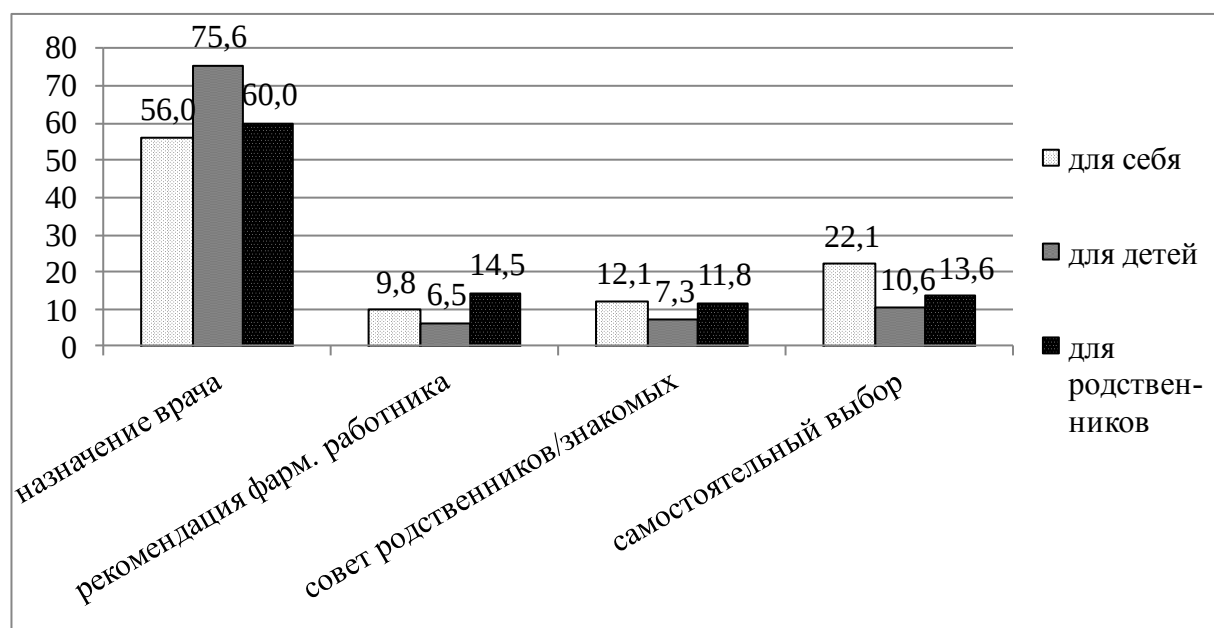


Рис. 4.3.8. Распределение пациентов по особенностям принятия решения о покупке антибактериального препарата в зависимости от цели его применения, %

В случаях, когда препарат был приобретен по назначению врача, основная доля приходится на назначения врача-терапевта (47,4% от числа покупок, совершенных по назначению врача), оториноларинголога (18,0%), педиатра (15,3%), уролога (8,5%). Доля назначений врачей других

специальностей (стоматолог, гинеколог, хирург и пр.) не превышает 4% для каждой отдельной специальности.

По результатам анализа данных о покупках антибиотиков, врачи, как правило, назначают препараты широкого спектра действия: пенициллины, макролиды, цефалоспорины, фторхинолоны. Препараты других групп назначаются крайне редко (0,0-8,7%). Педиатры назначают пенициллины значительно чаще (60,8%), чем терапевты (31,4%), оториноларингологи (28,7%) и урологи (19,5%). Врачи-урологи практически не назначают цефалоспорины (2,4%), но значительно чаще врачей других специальностей используют в своей практике фторхинолоны (51,2%). Рекомендации фармацевтических работников по структуре воспроизводят назначения врачей-терапевтов. Советы родственников и знакомых и самостоятельный выбор респондентов в основном приходятся на пенициллины и макролиды. Тем не менее, порядка 20% покупок, не основанных на рекомендации специалистов, приходится на препараты других фармакотерапевтических групп (тетрациклины, амфениколы, комбинированные препараты) (рис. 4.3.9).

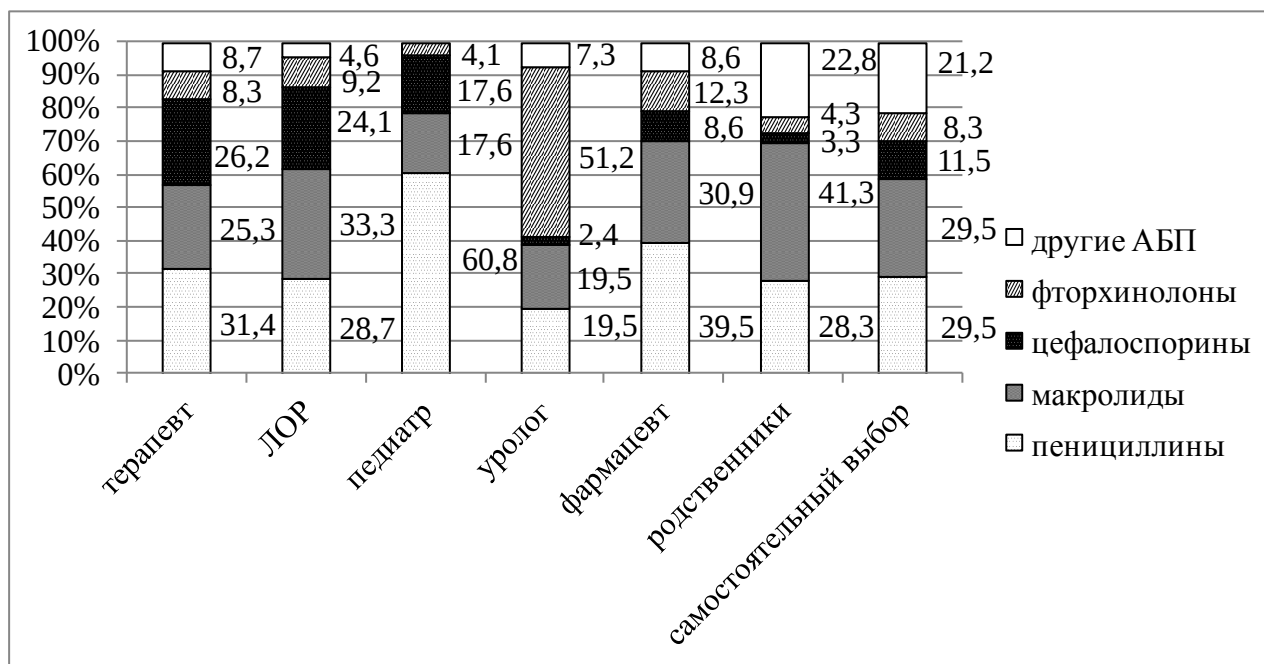


Рис. 4.3.9. Частота (%) приобретения антибактериальных препаратов при различных способах принятия решения о покупке препарата

Необходимость покупки АБП у посетителей аптек была вызвана, как правило, респираторными заболеваниями: инфекциями верхних дыхательных путей (ангина, гайморит, ларингит, синусит, тонзиллит, фарингит, трахеит, а также «насморк», «боль в горле», «грипп», «ОРЗ», «ОРВИ», «простуда») (49,8%) и инфекциями нижних дыхательных путей (бронхит, пневмония, «кашель») (26,0%). Кроме того, значимыми являются инфекции мочевыводящих путей (уретрит, цистит, пиелонефрит) (8,1%) и желудочно-кишечного тракта (гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, «диарея») (4,6%). Следует отметить, что многие из приведенных заболеваний и симптомов имеют или могут иметь вирусную (ОРВИ, простуда) или неинфекционную (диарея) природу и, соответственно, не всегда требуют применения антибиотиков. Как правило, терапевт, оториноларинголог и педиатр назначали препараты при респираторных инфекциях (91,3%, 87,4%, 94,6%), уролог – при инфекциях мочевыводящих путей (85,37%). Рекомендации фармацевтических работников, аналогично назначениям терапевтов, приходились в основном на инфекции дыхательных путей (86,4%). Схожую структуру имеют также советы родственников/знакомых и случаи самостоятельного выбора препарата. Однако следует отметить, что в структуре советов родственников и знакомых существенную долю (17,4%) занимают случаи заболеваний желудочно-кишечного тракта, а в структуре ситуаций самостоятельного выбора препарата – инфекции мочевыводящих путей (9,6%) (рис. 4.3.10).

Большая часть респондентов (92,4%) при покупке антибактериального средства имеют представление о режиме приема препарата. Тем не менее, 7,6% опрошенных не знают, как принимать купленный препарат, ссылаясь на инструкцию по применению или советы родственников. Следует отметить, что инструкции по применению антибактериальных препаратов, как правило, не содержат чётких указаний о режиме приема препарата. Схема лечения значительно варьирует в зависимости от возбудителя, локализации инфекции

и тяжести ее протекания, что требует обязательного участия медицинского работника в принятии решения о режиме приема препарата.

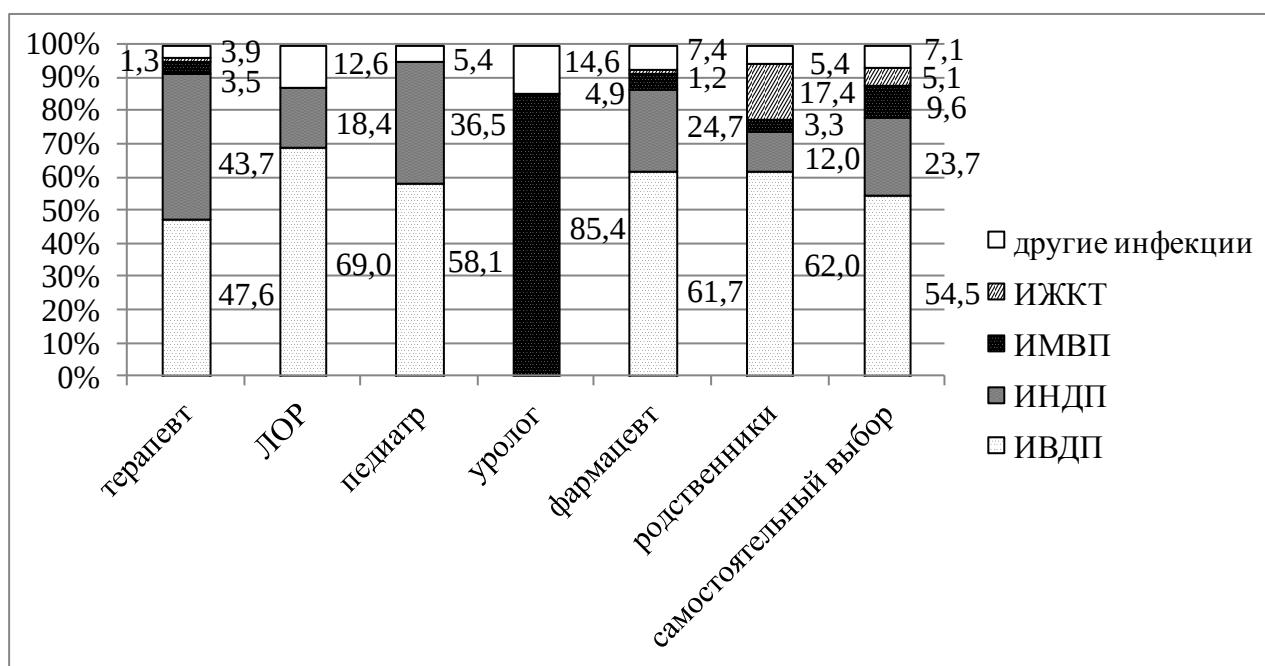


Рис. 4.3.10. Частота обращения пациентов с различными заболеваниями (%) к различным источникам для принятия решения о покупке препарата

Респондентам предлагалось указать известные им побочные эффекты приобретенного препарата. Большая часть респондентов (58,6%) имеют представление о побочных эффектах антибиотиков. В подавляющем большинстве случаев опрошенные указывали неспецифические побочные эффекты, характерные для всех антибактериальных препаратов: аллергические реакции, головная боль, диспептические расстройства, нарушение нормальной микрофлоры. В единичных случаях были указаны характерные для отдельных препаратов побочные эффекты: нарушения кроветворения, нарушения функций почек, окрашивание мочи, светочувствительность, нарушение сердечного ритма, окрашивание зубов и пр. При этом значительная часть опрошенных (41,4%) указали, что не знают о побочных эффектах купленных АБП.

Характеристика представлений конечных потребителей антибактериальных препаратов об особенностях их применения

Основная часть респондентов приобретает АБП 1 раз в 1-2 года (47,7%) или реже (33,9%). Часто (несколько раз в год) приобретают антибиотики 18,5% опрошенных. Женщины приобретают антибиотики чаще мужчин ($\chi^2=15,815$; $p<0,001$): доля респондентов, приобретающих антибиотики реже 1 раза в 2 года, среди мужчин (44,2%) выше, чем среди женщин (30,1%) (рис. 4.3.11).

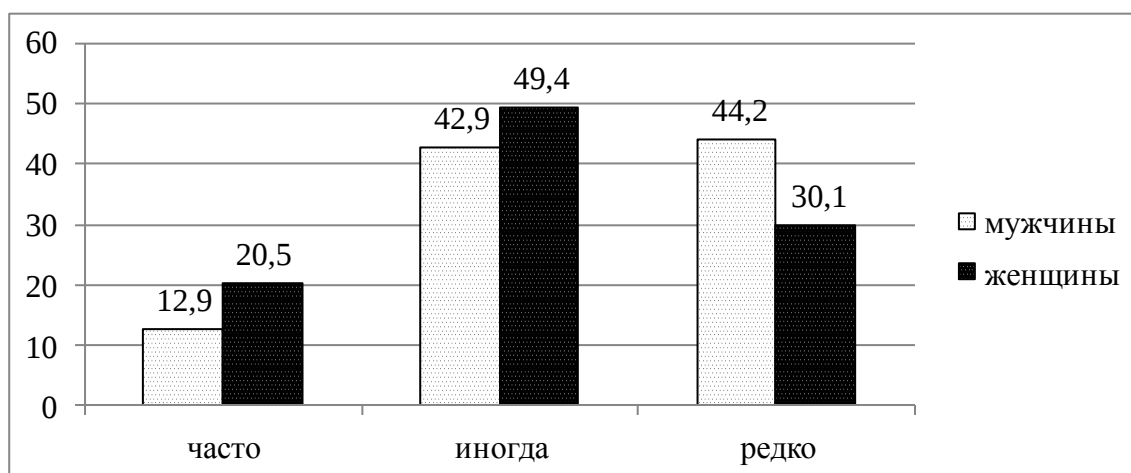


Рис. 4.3.11. Распределение респондентов по частоте покупки антибактериальных препаратов (%) в зависимости от пола

Также выявлены статистически значимые различия в поведении лиц разного возраста в отношении частоты приобретения антибактериальных препаратов ($\chi^2=11,734$; $p=0,019$). Единая тенденция не прослеживается, однако можно отметить, что лица среднего и пожилого возраста приобретают АБП несколько реже респондентов молодого и старческого возраста: доля респондентов, приобретающих антибиотики реже 1 раза в 2 года, среди лиц в возрасте 45-59 лет (35,1%) и 60-74 лет (36,4%) несколько выше, чем среди опрошенных в возрасте 25-44 лет (31,2%) и 75-89 лет (25,0%) (рис. 4.3.12).

В отношении лиц с разным уровнем образования единую тенденцию в поведении выявить также не удалось, однако различия в поведении являются статистически значимыми ($\chi^2=12,950$; $p=0,012$). Респонденты со средним специальным образованием приобретают АБП чаще лиц с высшим и средним

образованием: доля респондентов, приобретающих антибиотики реже 1 раза в 2 года, среди лиц со средним специальным образованием (22,8%) ниже, чем среди опрошенных с высшим (32,2%) или средним образованием (35,2%) (рис. 4.3.13).

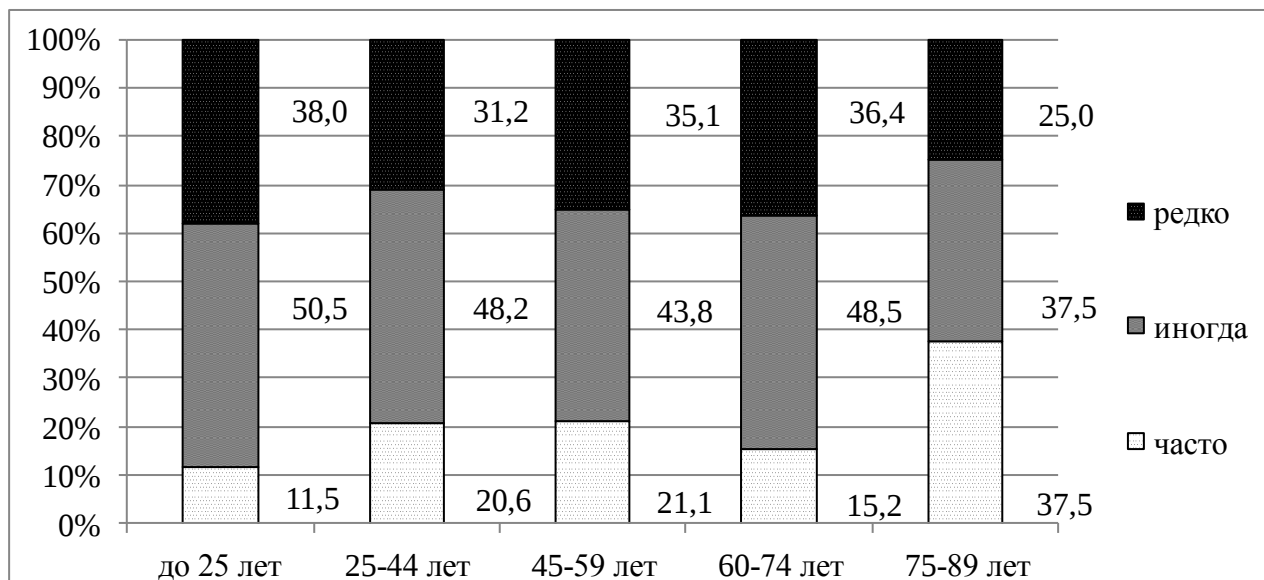


Рис. 4.3.12. Распределение респондентов по частоте покупки антибактериальных препаратов (%) в зависимости от возраста

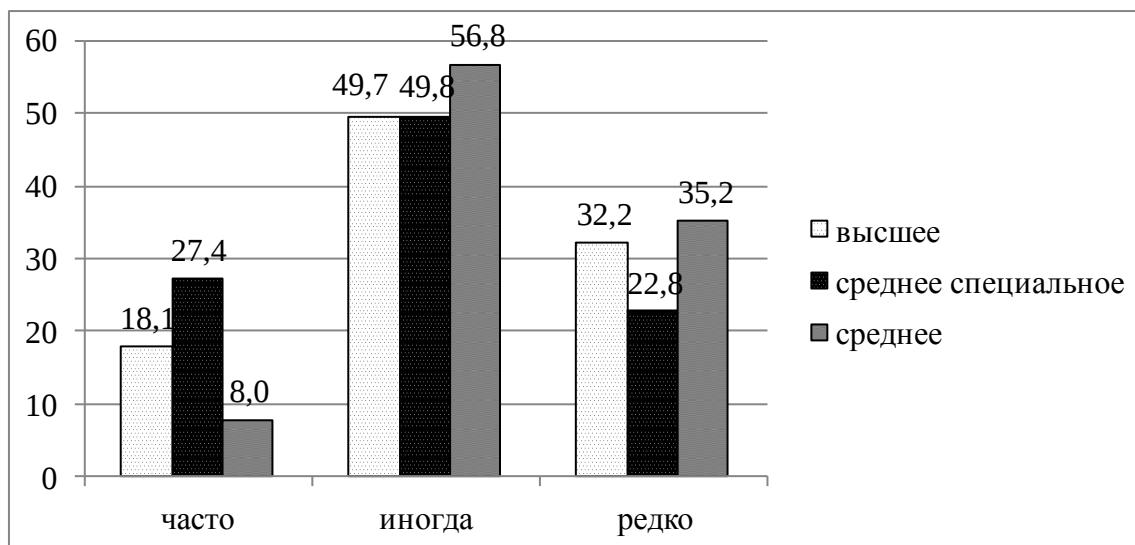


Рис. 4.3.13. Распределение респондентов по частоте покупки антибактериальных препаратов (%) в зависимости от образования

Наблюдаются также статистически значимые различия в частоте приобретения антибиотиков респондентами, состоящими и не состоящими в браке ($\chi^2=12,123$; $p=0,002$). Так, женатые/замужние респонденты приобретают АБП чаще лиц, не состоящих в браке: доля респондентов,

приобретающих антибиотики реже 1 раза в 2 года, среди неженатых/незамужних (41,6%) выше, чем среди опрошенных, состоящих в браке (29,8%) (рис. 4.3.14).

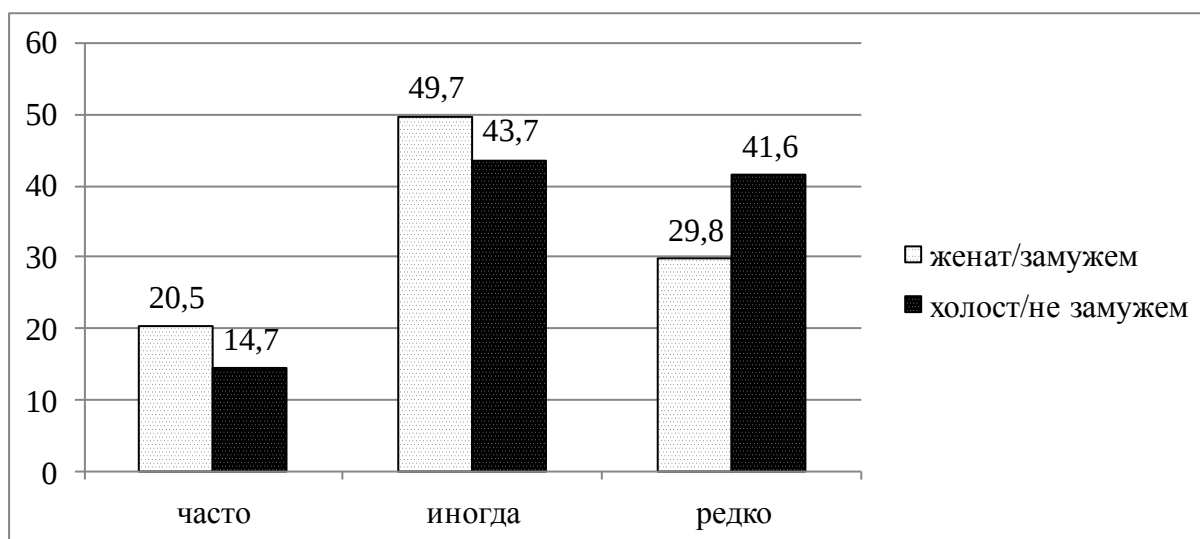


Рис. 4.3.14. Распределение респондентов по частоте покупки антибактериальных препаратов (%) в зависимости от семейного положения

Большинство опрошенных (63,2%) отмечают, что в их домашних аптечках есть антибактериальные препараты. Наиболее часто потребители упоминают препараты таких групп, как пенициллины (15,9%), макролиды (10,3%), амфениколы (5,0%) и тетрациклины (4,9%).

Респонденты отмечают, что приобретают антибактериальные препараты без рецепта врача с разной частотой. Лишь 15,6% опрошенных никогда не приобретают антибиотики без назначения специалиста. При оценке частоты приобретения антибиотиков без рецепта врача 37,3% респондентов отмечают вариант «иногда». 24,9% потребителей редко покупают антибиотики без назначения врача, 15,5% опрошенных делают это часто, 6,7% – всегда. При этом следует отметить, что статистически значимых различий в поведении респондентов разного пола, с различным уровнем образования и различным семейным положением не выявлено.

Респонденты среднего возраста (45-59 лет) в целом более серьезно относятся к приобретению антибиотиков: они реже респондентов других возрастных групп указывают, что всегда приобретают АБП без назначения

врача (3,2%), и чаще других опрошенных отмечают, что никогда не покупают антибиотики без консультации специалиста (17,8%). Лица старческого возраста (75-89 лет), напротив, указывают, что покупают антибиотики без врачебного назначения всегда или часто в большинстве случаев (62,5%) (рис. 4.3.15). Данные различия в поведении респондентов являются статистически значимыми ($\chi^2=25,297$; $p<0,001$).

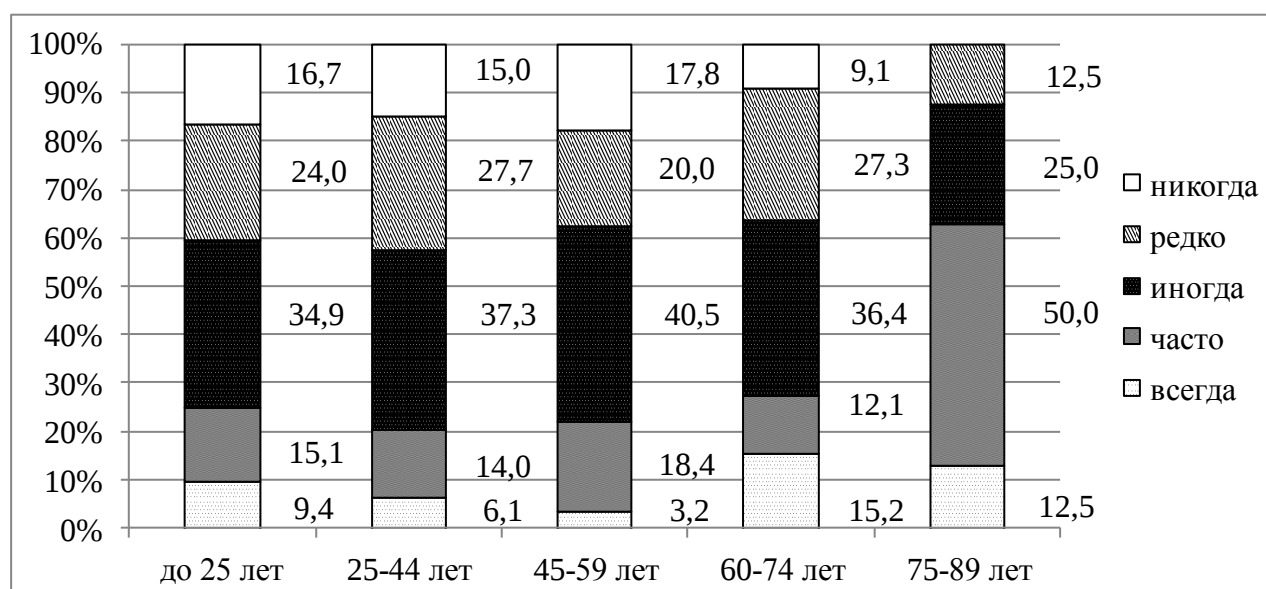


Рис. 4.3.15. Распределение респондентов по частоте покупки антибактериальных препаратов без назначения врача (%) в зависимости от возраста

При приобретении антибиотика без назначения врача 38,4% опрошенных руководствуются рекомендацией фармацевтического работника, 23,4% респондентов обращаются за советом к родственникам или знакомым. 56,7% потребителей антибактериальных препаратов при приобретении антибиотика полагаются на личный опыт применения препарата. При этом 7,4% респондентов указали, что используют все приведенные источники информации при принятии решения о покупке препарата. В отдельных случаях опрошенные также отметили, что перед приобретением антибиотика изучают отзывы о препарате в сети Интернет (0,9%).

Респондентам было предложено оценить степень значимости различных факторов при выборе антибиотика по пятибалльной шкале (1 –

совсем не влияет, 5 – влияет очень сильно). По результатам опроса на выбор АБП основное влияние оказывают назначение врача ($4,38 \pm 0,93 \pm 0,03$), предыдущий опыт приема АБП ($3,92 \pm 1,08 \pm 0,04$) и цена ($3,95 \pm 1,17 \pm 0,04$). Умеренная степень влияния характерна для таких факторов, как рекомендация фармацевтического работника ($3,38 \pm 1,15 \pm 0,04$) и вид лекарственной формы ($2,72 \pm 1,34 \pm 0,05$). Известность производителя ($2,31 \pm 1,30 \pm 0,05$) и дизайн упаковки препарата ($1,62 \pm 1,01 \pm 0,04$) практически не оказывают влияние на выбор антибиотика.

Потребители отмечают, что врач всегда выписывает рецепт на АБП лишь в 24,6% случаев. 42,4% респондентов указали, что врач никогда не выписывает рецепт на антибиотик, 33,0% опрошенных отметили, что врачи выписывают рецепты не всегда. При этом респонденты указывают, что фармацевтические работники всегда требуют предъявления рецепта лишь у 13,7% потребителей. У 34,7% опрошенных фармацевтические работники требуют рецепт в некоторых случаях. 51,6% потребителей антибактериальных средств указывают, что фармацевтический работник никогда не требует предъявления рецепта на антибиотик, что противоречит действующим правилам отпуска рецептурных препаратов и нормам фармацевтической этики и деонтологии. Различия в отношении фармацевтического работника к потребителям разного пола по данным опроса посетителей аптек не выявлены. В то же время, следует отметить, что доля лиц, у которых фармацевтический работник всегда требует предъявления рецепта, с возрастом респондента увеличивается от 10,4% (для лиц в возрасте до 25 лет) до 27,3% (для пожилых людей – 60-74 лет). Однако все респонденты старческого возраста указали, что фармацевтический работник никогда не требует у них предъявления рецепта на антибиотик, что является признаком недостаточного внимания со стороны работников аптек к посетителям старшей возрастной группы (рис. 4.3.16). Различия в ответах респондентов являются статистически значимыми ($\chi^2=19,121$; $p<0,001$).

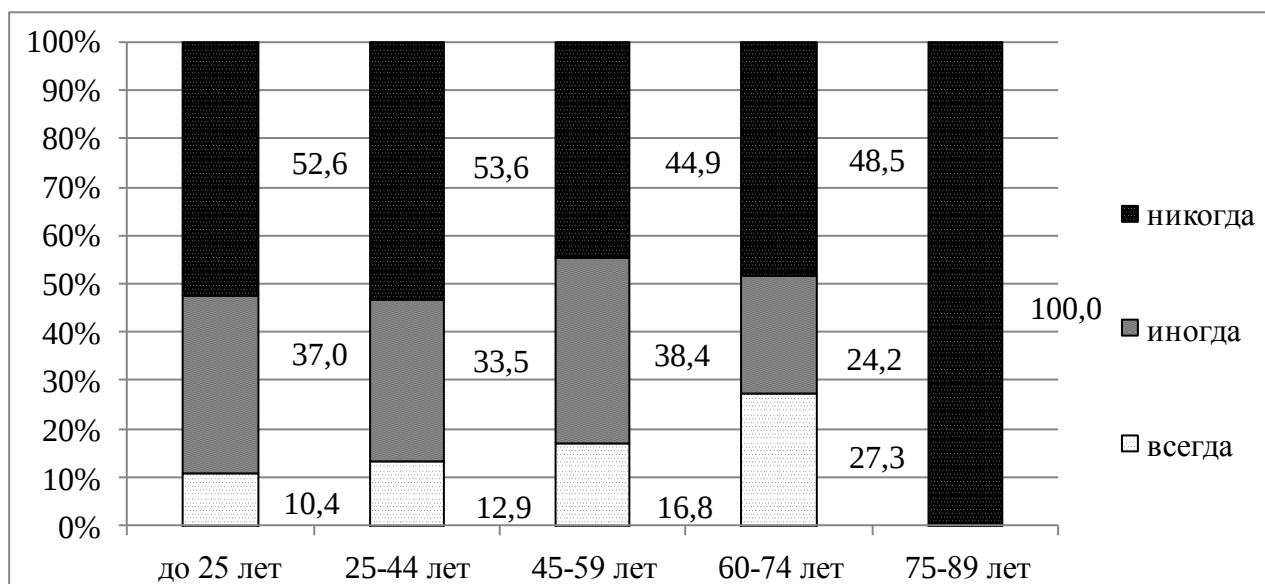


Рис. 4.3.16. Распределение респондентов по частоте требования предъявить рецепт на препарат (%) в зависимости от возраста

Значительная часть респондентов (65,0%) обращается за консультацией фармацевтического работника, даже если приобретает препарат по назначению врача, причем 12,6% всегда консультируются у фармацевтического работника при покупке антибиотика. 35,0% опрошенных считают консультацию фармацевтического работника излишней, если препарат назначил врач.

Причиной для обращения за консультацией в большинстве случаев (45,0% от общего числа опрошенных) являются дополнительные вопросы, возникающие при покупке препарата. Респонденты также отмечают, что обратятся к фармацевтическому работнику, если получают от врача непонятную (19,0%) или неполную (12,6%) информацию о препарате. В отдельных случаях опрошенные указывают, что обратятся к фармацевтическому работнику при покупке нового неизвестного препарата (0,5%) и при необходимости выбрать аналог в качестве замены назначенному врачом препарату (0,4%).

Частота обращения посетителя аптеки за консультацией фармацевтического работника не обнаруживает статистически значимой взаимосвязи с полом и семейным положением респондента. В то же время, доля лиц, никогда не обращающихся за консультацией фармацевтического

работника, уменьшается с увеличением возраста респондента: от 36,5% для опрошенных в возрасте до 25 лет до 12,5% для опрошенных в возрасте 75-89 лет. Среди лиц пожилого возраста доля респондентов, всегда обращающихся за консультацией (39,4%) значительно выше, чем среди представителей других возрастных групп (рис. 4.3.17). Данные различия являются статистически значимыми ($\chi^2=29,607$; $p<0,001$).

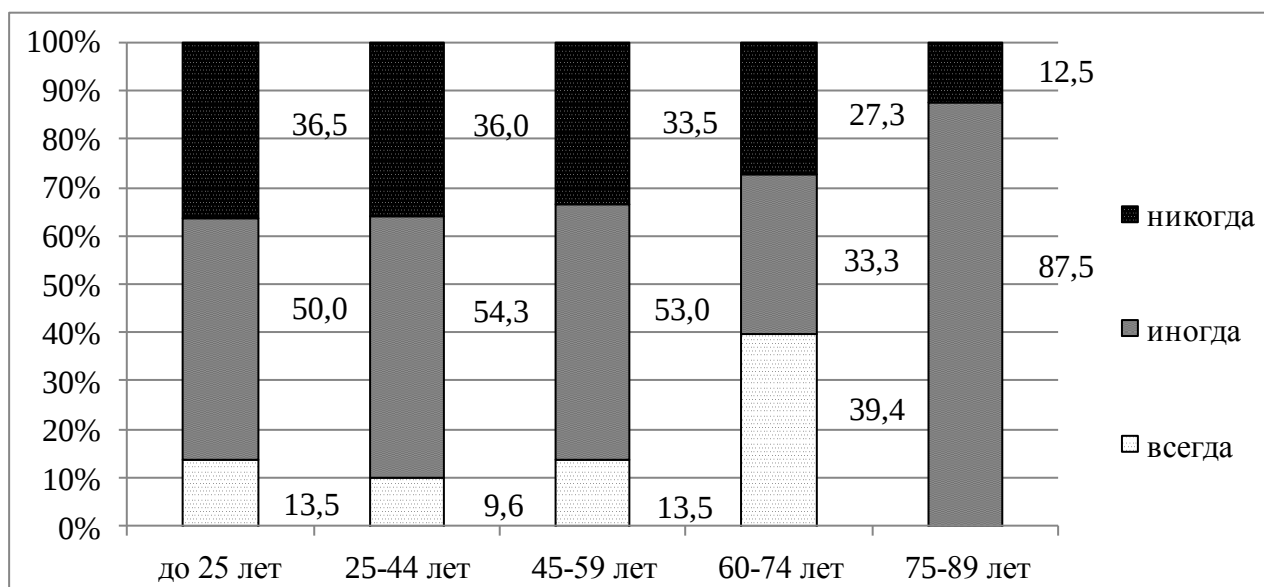


Рис. 4.3.17. Распределение респондентов по частоте обращения за консультацией фармацевтического работника (%) в зависимости от возраста

Кроме того, наблюдаются значимые отличия в частоте обращения за консультацией фармацевтического работника респондентов с различным уровнем образования ($\chi^2=13,879$; $p=0,008$). Так, опрошенные со средним образованием реже считают излишней консультацию фармацевтического работника (24,6%), чем лица со средним специальным (32,1%) или высшим (36,2%) образованием (рис. 4.3.18).

Подавляющее большинство респондентов (95,9%) отметили, что знакомятся с инструкцией по применению АБП, 71,4% опрошенных делают это всегда. При этом женщины относятся к изучению инструкции в целом более внимательно, чем мужчины, указывая, что изучают её всегда в 76,0% случаев (мужчины – в 59,0% случаев). Данное различие в поведении респондентов является статистически значимым ($\chi^2=29,718$; $p<0,001$).

(рис. 4.3.19). Статистически значимых различий в поведении респондентов с различным образованием и семейным положением выявлено не было.

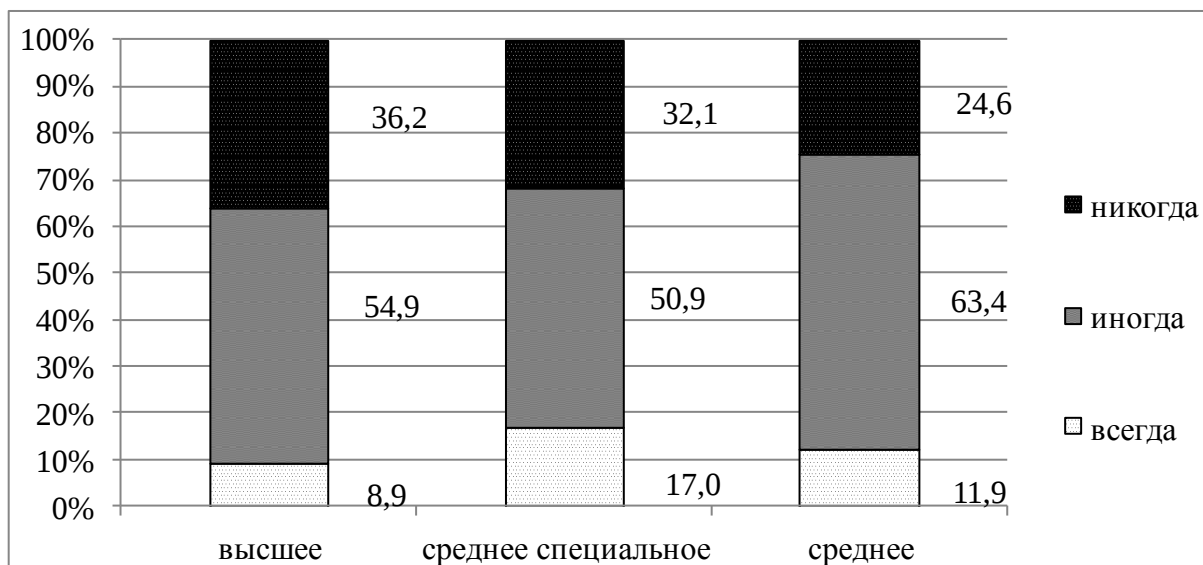


Рис. 4.3.18. Распределение респондентов по частоте обращения за консультацией фармацевтического работника (%) в зависимости от образования

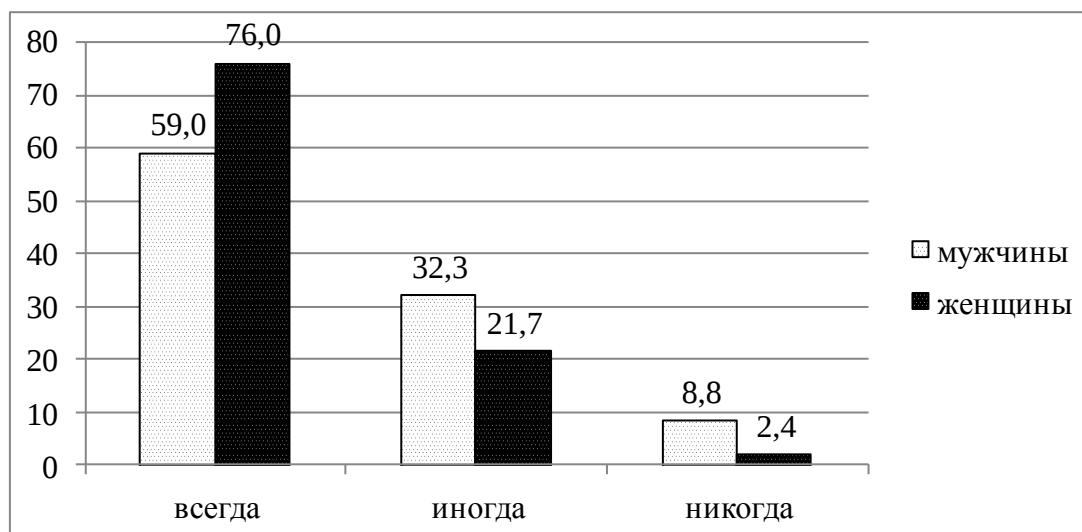


Рис. 4.3.19. Распределение респондентов по частоте ознакомления с инструкцией по применению АБП (%) в зависимости от пола

Частота обращения пациента к инструкции по применению антибиотика связана с частотой приобретения препаратов данной группы ($\chi^2=11,597$; $p=0,021$). Среди респондентов, редко приобретающих антибактериальные препараты, доля лиц, всегда изучающих инструкцию по применению (66,9%) ниже, чем среди тех, кто приобретает антибиотики 1 раз

в 1-2 года (72,6%) и чаще (76,7%). В то же время, среди респондентов, редко приобретающих АБП, доля лиц, никогда не обращающихся к инструкции (6,9%) выше, чем в других группах (2,3% и 3,3% соответственно) (рис. 4.3.20).

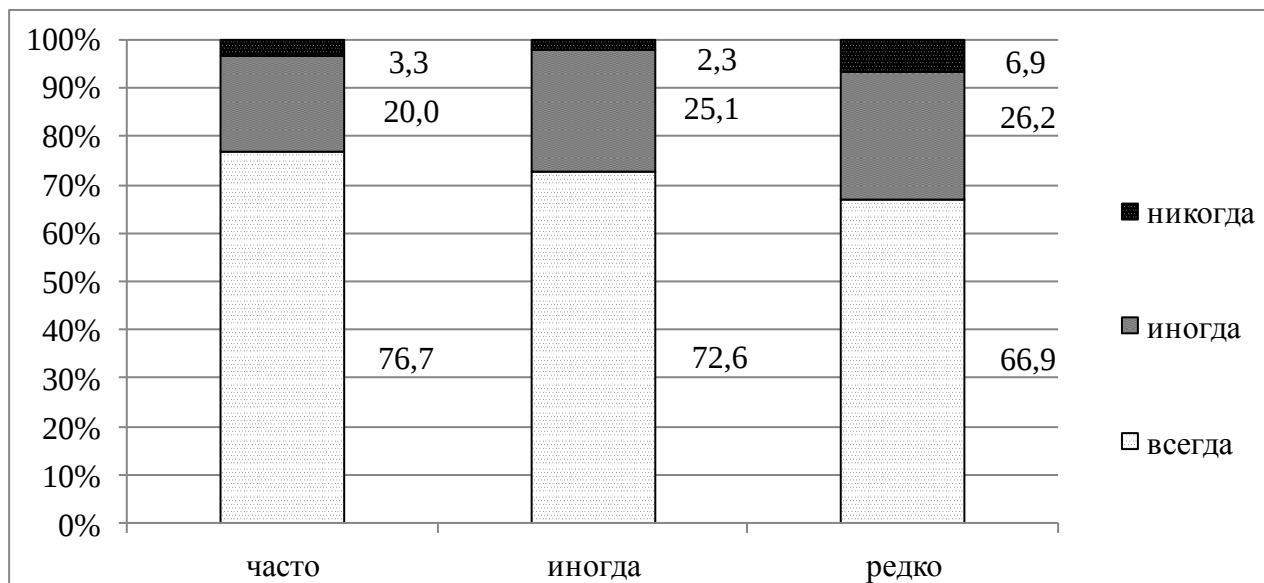


Рис. 4.3.20. Распределение респондентов по частоте ознакомления с инструкцией по применению АБП (%) в зависимости от частоты приобретения антибиотиков

Частота обращения пациента к инструкции по применению антибиотика связана также с частотой приобретения антибактериальных препаратов без назначения врача ($\chi^2=55,704$; $p<0,001$), однако единой тенденции в данном случае выявить не удалось. Можно отметить, что среди респондентов, никогда не приобретающих антибиотики без назначения врача доля лиц, никогда не изучающих инструкцию по применению препарата (11,0%) выше, чем среди респондентов других групп, приобретающих антибиотики без назначения врача с различной частотой (0,3-9,3%) (рис. 4.3.21).

При изучении инструкции по применению антибиотика наибольшее внимание респонденты уделяют режиму дозирования, способу введения и продолжительности лечения (79,8%), показаниям (79,7%) и противопоказаниям (69,1%) для применения АБП. Также потребителей достаточно часто интересуют возможные побочные действия при

применении лекарственного препарата (41,7%). К менее значимым для потребителя характеристикам препарата относятся его состав (28,9%), меры предосторожности при применении препарата (26,6%), взаимодействие с другими лекарственными препаратами и (или) пищевыми продуктами (25,1%), условия хранения (23,8%). Такая информация о препарате, как симптомы передозировки и меры по оказанию помощи при передозировке (17,7%), особенности применения лекарственного препарата беременными женщинами, женщинами в период грудного вскармливания, детьми, взрослыми, имеющими хронические заболевания (15,3%) и сведения о производителе препарата (8,1%) мало интересуют потребителей.

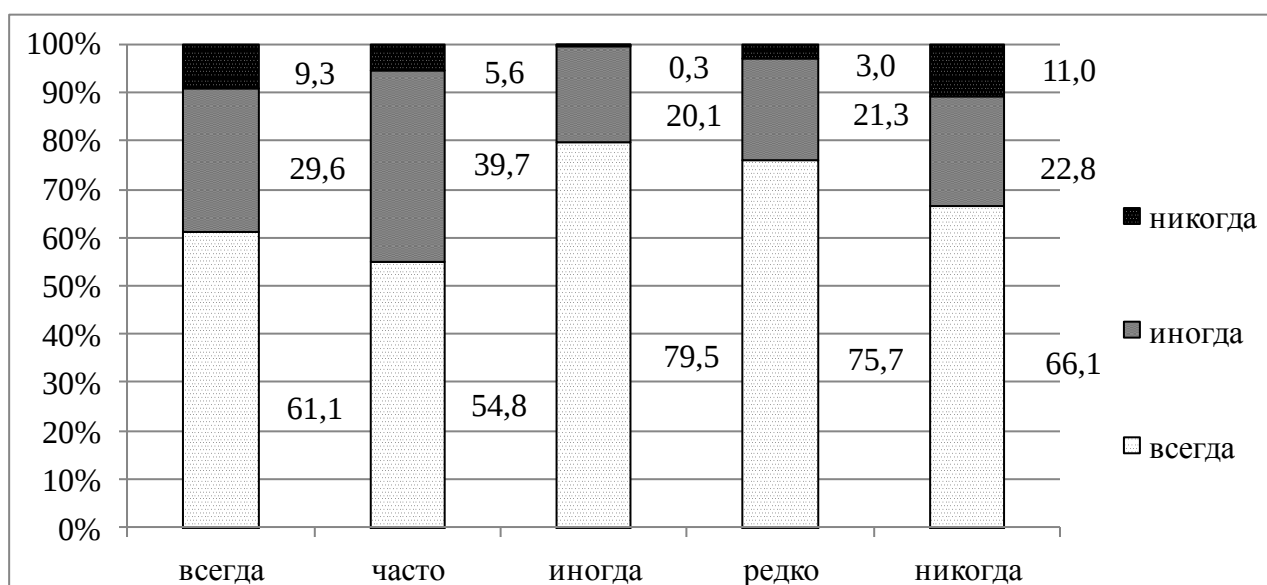


Рис. 4.3.21. Распределение респондентов по частоте ознакомления с инструкцией по применению АБП (%) в зависимости от частоты приобретения АБП без назначения врача

Следует отметить, что основная часть респондентов (44,3% от общего числа опрошенных) обращают внимание на 1-3 характеристики препарата, указанные в инструкции по применению. Для 34,6% опрошенных значимыми являются 4-6 различных характеристик антибактериального препарата. Более детально с информацией о препарате знакомятся 12,2% потребителей (7-9 характеристик). Полностью (10-11 характеристик) инструкцию по применению антибактериального препарата изучают лишь 5,2% респондентов.

С помощью критерия χ^2 было оценено наличие взаимосвязи между частотой ознакомления потребителей с отдельными характеристиками антибиотиков и социально-демографическими характеристиками респондентов. Было выявлено, что женщины достоверно чаще мужчин изучают информацию обо всех характеристиках антибиотика, за исключением режима дозирования ($\chi^2=6,190-29,172$ при $\chi^2_{\text{критич}}=3,841$; $p \leq 0,002$) (рис. 4.3.22).

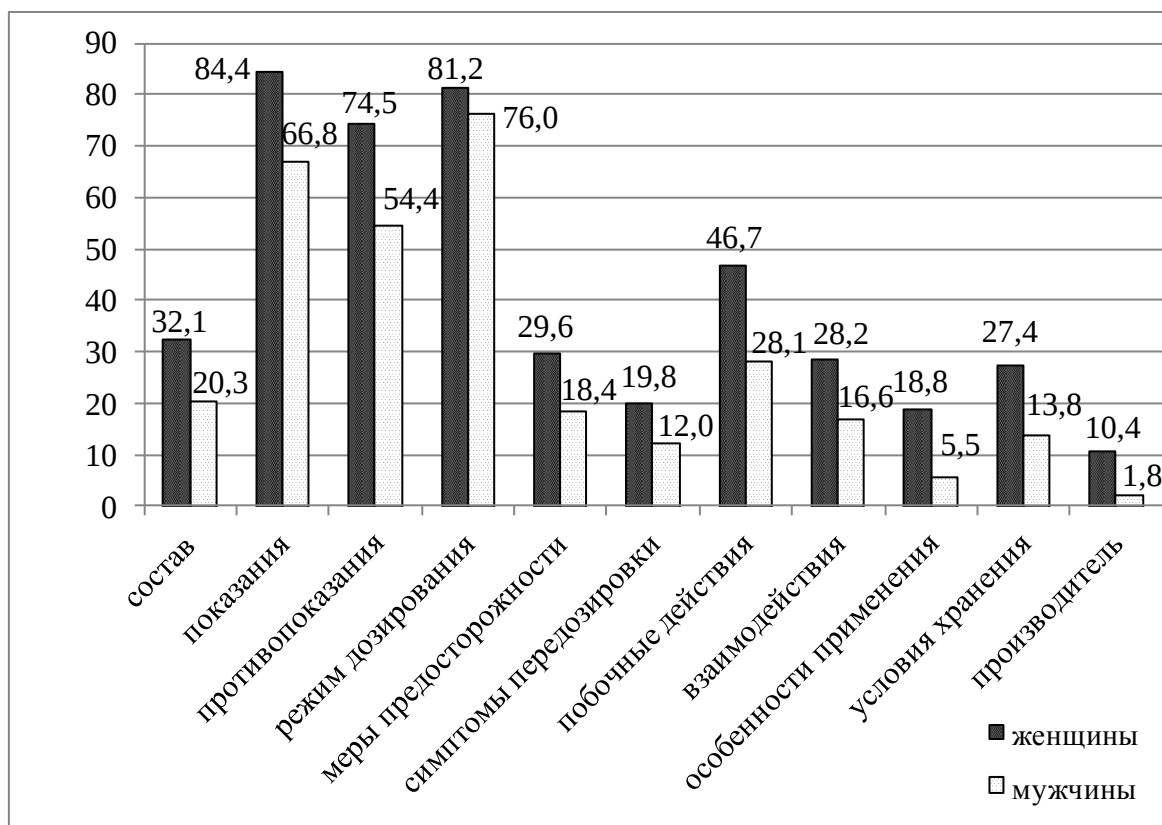


Рис. 4.3.22. Распределение потребителей по частоте ознакомления с отдельными характеристиками лекарственного препарата (%) в зависимости от пола

Опрошенные потребители в возрасте до 25 лет достоверно чаще обращают внимание на такие особенности антибактериальных препаратов, как меры предосторожности при применении препарата (34,9%) и взаимодействие с другими лекарственными препаратами и (или) пищевыми продуктами (35,4%). Наименее часто данной информацией интересуются лица молодого возраста (25-44 лет): 22,8% и 20,8% соответственно ($\chi^2=11,485$; $p=0,022$; $\chi^2=17,411$; $p=0,002$) (табл. 4.3.3). В то же время лица

пожилого возраста (60-74 лет) внимательнее относятся к информации о производителе лекарственного препарата (21,2%), чем более молодые респонденты (8,3%; 5,8%; 10,8%) ($\chi^2=12,844$; $p=0,012$). Различия в отношении потребителей разного возраста к изучению других характеристик препарата не являются статистически значимыми ($\chi^2<9,488$).

таблица 4.3.3

Частота ознакомления потребителей с отдельными характеристиками лекарственного препарата (%) в зависимости от возраста

Характеристика АБП	Возраст, лет				
	до 25	25-44	45-59	60-74	75-89
состав	36,5	25,4	28,6	27,3	37,5
показания	79,2	79,9	79,5	81,8	75,0
противопоказания	72,4	69,3	65,9	60,6	87,5
режим дозирования	77,1	80,5	82,2	84,8	37,5
меры предосторожности	34,9	22,8	27,6	24,2	0,0
симптомы передозировки	23,4	16,2	15,1	21,2	0,0
побочные действия	49,5	38,6	40,5	39,4	50,0
взаимодействия	35,4	20,8	24,9	24,2	0,0
особенности применения	15,1	17,0	14,1	6,1	0,0
условия хранения	28,1	20,1	26,5	33,3	0,0
производитель	8,3	5,8	10,8	21,2	0,0

Респонденты со средним образованием менее внимательно относятся к информации о режиме дозирования, способе введения и продолжительности лечения (71,6%), чем лица со средним специальным (75,1%) и высшим (84,1%) образованием ($\chi^2=12,575$; $p=0,002$). В то же время, лица со средним образованием уделяют больше внимания информации о побочных действиях препарата (53,4%) по сравнению с респондентами с высшим (43,6%) и средним специальным (34,7%) образованием ($\chi^2=10,936$; $p=0,004$). Различия в отношении потребителей с разным уровнем образования к изучению других характеристик препарата не являются статистически значимыми ($\chi^2<5,991$) (табл. 4.3.4).

Респонденты, состоящие в браке, достоверно чаще холостых/незамужних потребителей обращают внимание на режим дозирования, способ введения и продолжительность лечения (83,1% и 73,5%

соответственно; $\chi^2=9,965$; $p=0,002$), однако реже интересуются мерами предосторожности при применении препарата (24,2% и 31,2% соответственно; $\chi^2=4,220$; $p=0,040$). Различия в отношении потребителей с разным семейным положением к изучению других характеристик препарата не являются статистически значимыми ($\chi^2<3,841$) (рис. 4.3.23).

таблица 4.3.4

Частота ознакомления потребителей с отдельными характеристиками лекарственного препарата (%) в зависимости от образования

Характеристика АБП	Образование		
	высшее	среднее специальное	среднее
состав	30,94	29,06	18,18
показания	80,39	75,85	87,50
противопоказания	70,15	66,79	70,45
режим дозирования	84,10	75,09	71,59
меры предосторожности	27,67	25,28	25,00
симптомы передозировки	16,12	18,11	25,00
побочные действия	43,57	34,72	53,41
взаимодействия	26,58	24,15	20,45
особенности применения	17,86	11,70	12,50
условия хранения	2,40	23,02	22,73
производитель	7,41	7,92	12,50

Частота ознакомления респондентов с отдельными характеристиками препаратов связана также с частотой приобретения антибактериальных препаратов. Респонденты, редко (реже 1 раза в 2 года) приобретающие антибиотики, достоверно реже потребителей других групп обращают внимание на такие характеристики препаратов, как показания (75,3%), противопоказания (60,0%) для применения препарата, режим дозирования, способ введения и продолжительность лечения (73,8%), меры предосторожности при применении препарата (11,3%), особенности применения лекарственного препарата беременными женщинами, женщинами в период грудного вскармливания, детьми, взрослыми, имеющими хронические заболевания (11,6%) и условия хранения (17,1%) ($\chi^2=8,558$; $p=0,014$; $\chi^2=17,340$; $p<0,001$; $\chi^2=9,338$; $p=0,009$; $\chi^2=13,147$; $p=0,001$; $\chi^2=8,057$; $p=0,018$; $\chi^2=11,940$; $p=0,003$ соответственно). Различия в поведении

потребителей по отношению к изучению других характеристик препарата не являются статистически значимыми ($\chi^2 < 5,991$) (табл. 4.3.5).

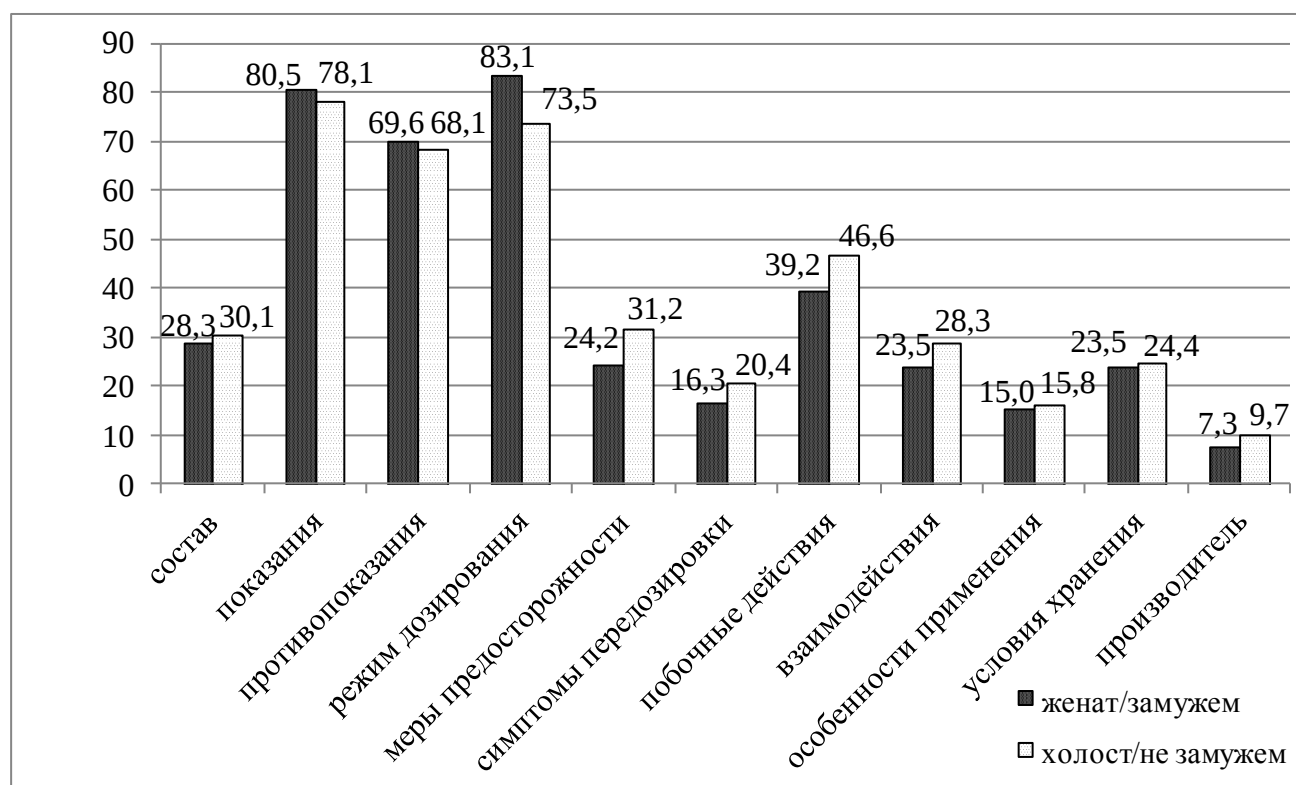


Рис. 4.3.23. Распределение потребителей по частоте ознакомления с отдельными характеристиками лекарственного препарата в зависимости от семейного положения

таблица 4.3.5

Частота ознакомления потребителей с отдельными характеристиками лекарственного препарата (%) в зависимости от частоты приобретения АБП

Характеристика АБП	Образование		
	часто	иногда	редко
состав	34,0	28,2	27,3
показания	76,7	84,0	75,3
противопоказания	77,3	72,4	60,0
режим дозирования	82,0	83,2	73,8
меры предосторожности	24,7	28,7	24,7
симптомы передозировки	24,0	19,9	11,3
побочные действия	39,3	44,2	39,6
взаимодействия	23,3	27,1	23,3
особенности применения	22,0	15,2	11,6
условия хранения	23,3	28,7	17,1
производитель	11,3	9,0	5,1

Частота ознакомления потребителей с отдельными характеристиками препаратов находится также в зависимости от частоты приобретения антибактериальных препаратов без назначения врача. Респонденты, никогда не приобретающие антибиотики без назначения врача, достоверно реже потребителей других групп обращают внимание на такие характеристики препаратов, как состав препарата (24,4%), противопоказания для его применения (65,4%), режим дозирования, способ введения и продолжительность лечения (64,6%), особенности применения лекарственного препарата беременными женщинами, женщинами в период грудного вскармливания, детьми, взрослыми, имеющими хронические заболевания (7,9%) и сведения о производителе (3,9%) ($\chi^2=11,724$; $p=0,020$; $\chi^2=19,155$; $p<0,001$; $\chi^2=25,540$; $p<0,001$; $\chi^2=12,905$; $p=0,012$; $\chi^2=15,213$; $p=0,004$ соответственно). Различия в поведении потребителей по отношению к изучению других характеристик препарата не достигают статистически значимого уровня ($\chi^2<9,488$) (табл. 4.3.6).

таблица 4.3.6

Частота ознакомления потребителей с отдельными характеристиками лекарственного препарата (%) в зависимости от частоты приобретения АБП без назначения врача

Характеристика АБП	Частота приобретения АБП без назначения врача				
	всегда	часто	иногда	редко	никогда
состав	27,8	19,0	31,0	35,1	24,4
показания	85,2	83,3	81,5	78,7	70,9
противопоказания	50,0	61,9	75,2	71,8	65,4
режим дозирования	77,8	77,8	85,1	83,2	64,6
меры предосторожности	20,4	19,0	28,1	31,2	26,0
симптомы передозировки	16,7	14,3	19,5	17,3	18,1
побочные действия	27,8	40,5	42,2	45,0	42,5
взаимодействия	22,2	20,6	27,7	28,2	19,7
особенности применения	14,8	11,1	16,2	21,3	7,9
условия хранения	14,8	18,3	26,4	25,7	23,6
производитель	3,7	4,8	8,3	13,9	3,9

В ходе обработки данных выявлены многочисленные признаки нерационального поведения пациентов в отношении приема АБП. Так,

распространенность самолечения антибиотиками подтверждается тем, что 40,5% посетителей аптек приобретали АБП без назначения врача. При этом 7,6% потребителей отметили, что не знают, как принимать купленный препарат, а 41,4% респондентов указали, что не знают о побочных эффектах препарата. Кроме того, обращает на себя внимание, что порядка 20% случаев приобретения АБП в результате самостоятельного выбора или по совету родственников приходились на потенциально токсичные и устаревшие препараты (тетрациклин, хлорамфеникол, ко-тримоксазол и пр.). Все это свидетельствует о низком уровне знаний пациентов об антибиотиках. При изучении инструкции по применению препарата пациенты обращают недостаточное внимание на информацию о побочных эффектах антибиотика, мерах предосторожности при его применении и условиях хранения (несмотря на то, что у 63,2% потребителей в домашних аптечках есть антибиотики). Таким образом, не обеспечивается должный уровень безопасности при использовании АБП в амбулаторных условиях.

Поведение конечных потребителей антибактериальных препаратов характеризуется некоторыми особенностями. Так, женщины приобретают антибактериальные препараты чаще мужчин, причём при покупке чаще полагаются на самостоятельный выбор препарата. В то же время, женщины чаще мужчин знакомятся с инструкцией по применению лекарственного препарата (как в целом, так и с отдельными ее элементами). Наиболее рациональным в отношении приобретения антибиотиков является поведение лиц среднего возраста (45-59 лет). Они реже респондентов других возрастных групп приобретают АБП без назначения врача. Данная категория потребителей приобретает АБП несколько реже других групп.

Большинство пациентов считают возможным самолечение антибиотиками. Так, лишь 15,6% респондентов никогда не приобретают АБП без назначения врача. Причем лица пожилого и старческого возраста приобретают антибиотики без назначения врача чаще других. Среди факторов, влияющих на выбор АБП, предыдущий опыт приема препарата по

значимости занимает третье место ($3,92 \pm 0,04$), лишь незначительно уступая таким факторам, как назначение врача и цена препарата. Низкий уровень грамотности населения в вопросах самолечения инфекционных заболеваний усугубляется также тем, что медицинские и фармацевтические работники недостаточно чётко выполняют свои обязанности в отношении назначения и отпуска рецептурных препаратов. Так, 42,4% пациентов утверждают, что врач никогда не выписывает рецепт на антибиотик, а 51,6% – что фармацевтический работник никогда его не требует.

Исследование подтверждает значимость роли фармацевтического работника при отпуске АБП. Так, 38,4% посетителей аптеки обратятся к фармацевтическому работнику при приобретении антибиотика без назначения врача. Значимость рекомендаций фармацевтического работника по отношению к другим факторам, влияющим на выбор антибиотика, находится на среднем уровне ($3,38 \pm 0,04$). 65,0% пациентов обратятся к фармацевтическому работнику за консультацией, даже если АБП назначил врач. Пациенты пожилого возраста чаще обращаются за консультацией фармацевтического работника и чаще сталкиваются с требованием фармацевтического работника предъявить рецепт на препарат, что говорит о повышенном внимании специалистов аптек к данной категории посетителей. Таким образом, подтверждается необходимость совершенствования профессиональных знаний фармацевтических работников по вопросам применения антибиотиков, что является одним из важнейших условий повышения рациональности их использования.

ГЛАВА 5. ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ РЫНКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ (ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ)

Инфекционные заболевания широко распространены во всем мире и вносят значительный вклад в смертность населения. По данным ВОЗ, за период с 2000 по 2012 год респираторные инфекции нижних дыхательных путей и диарея входят в список десяти ведущих причин смерти как взрослых (5,5% и 2,7% от общего числа случаев смерти соответственно), так и детей до 5 лет (16% и 9% соответственно) [WHO, 2014]. Для инфекционных заболеваний, с учетом их распространенности, характерен значительный экономический ущерб. Так, например, урон, нанесенный эпидемией атипичной пневмонии, по разным оценкам колеблется от 8 до 24 млрд. евро, что связано как с прямыми расходами здравоохранения, так и с изменениями в поведении людей, обусловленными опасениями заразиться [Cocker R. et al., 2009].

Антибактериальные средства с момента их внедрения в широкую медицинскую практику существенно изменили структуру заболеваемости и достоверно снизили летальность от инфекционных заболеваний. В 60-70-х гг. XX в. существовало представление, что применение антибактериальных средств, в конце концов, приведет к значительному уменьшению случаев осложнений и снижению смертности, связанных с инфекционными заболеваниями. Однако по мере появления новых классов антибиотиков постоянно развиваются и механизмы резистентности микроорганизмов. Так, за последние 40 лет возникли множественные мутации топоизомеразы, обеспечивающие устойчивость к фторхинолонам; металло- β -лактамазы, инактивирующие практически все β -лактамные антибиотики; 16S-pРНК-метилазы, противостоящие воздействию аминогликозидов, а также изменились механизмы регуляции работы эффлюкс-насосов

[Livermore D.M. et al., 2011]. Распространение генов антибиотикорезистентности между бактериями происходит благодаря активности мобильных генетических элементов (плазмид, транспозонов).

Устойчивость к антибиотикам представляет собой растущую нерешенную медицинскую проблему. Резистентность микроорганизмов к антибиотикам возникает быстрее, чем происходит расширение спектра применяемых антибактериальных средств. Лечение инфекций, вызванных антибиотикорезистентными штаммами, влечет за собой снижение эффективности программ обеспечения населения медицинской помощью, выражающееся как в увеличении смертности, так и в значительном возрастании расходов денежных средств. Согласно данным по Европейскому региону, число пациентов, погибших в результате резистентных бактериальных внутрибольничных инфекций, ежегодно составляет свыше 25 тыс. человек. Вследствие увеличения резистентности бактерий, вызывающих пневмонию, ежегодно умирают около 1,8 млн. детей. Помимо роста уровня заболеваемости и смертности среди пациентов следует принимать во внимание и такие факторы, как увеличение сопутствующих расходов на здравоохранение и снижение производительности, которые, согласно существующим оценкам, ежегодно достигают по меньшей мере 1,5 млрд. евро [WHO, 2013].

Наиболее опасными резистентными микроорганизмами в настоящее время считаются метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA); ванкомицин-резистентные энтерококки (VRE); *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивая к фторхинолонам; бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, продуцирующие β -лактамазы расширенного спектра (ESBL); *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae*, устойчивые к карбапенемам, а также *Clostridium difficile* [Septimus E.J. et al., 2009; Козлов Р.С. и соавт., 2011]. При этом, как указывают эксперты Американского общества инфекционных болезней (IDSA), для лечения серьезных жизнеугрожающих инфекций,

вызываемых резистентными микроорганизмами, практически нет новых антибактериальных средств [IDSA, 2009].

Основная часть инновационных разработок в сфере антибиотикотерапии осуществляется зарубежными компаниями и связана с модификацией соединений уже известных групп. Лишь небольшое число компаний работают над созданием принципиально новых средств с новыми мишенями действия. В настоящее время в активной разработке на стадии клинических исследований находится порядка 35 новых антибиотиков, на стадии доклинических исследований – порядка 30. Большая часть соединений обладает широким спектром действия, препараты с избирательным действием (*Clostridium difficile*, MRSA) встречаются редко (макролид фидаксомицин, липопептид суротомицин и пр.).

Наиболее активно развиваются такие группы, как β -лактамы антибиотики (цефтолозан, разупенем и пр.) и ингибиторы β -лактамаз (авибактам, МК-7655), макролиды (фидаксомицин, цетромицин и пр.), полипептидные антибиотики (тиоциллин, суротомицин, оритаванцин и пр.). Развитие групп макролидов и тетрациклинов происходит в направлении создания новых типов производных: в группе макролидов – кетолиды (цетромицин), фторкетолиды (солитромицин), бициклолиды (EDP-788); в группе тетрациклинов – фторциклины (TP-271, TP-434), аминометилциклины (омадацилин), пентациклины (TP-038, TP-834), азатетрациклины (TP-787, TP-120). Одной из последних разработок является создание антибиотиков, сочетающих свойства гликопептидов и цефалоспоринов (TD-1607 и TD-1792). К препаратам с новыми механизмами действия относятся депсипептидные антибиотики (рамопланин, WAP-8294A2), а также GSK1322322 (диамидопиримидиновый препарат) и AFN-1252 (ингибитор синтеза жирных кислот, обладающий избирательным действием в отношении стафилококка). Возможно, данные антибиотики смогут преодолевать резистентность патогенных микроорганизмов и способствовать более быстрому и эффективному лечению инфекционных заболеваний. Сведения

об эффективности и безопасности новых препаратов, а также о возможности их внедрения в клиническую практику, вероятно, станут доступными в самое ближайшее время.

Разработка новых антимикробных препаратов является не единственным способом борьбы с инфекционными заболеваниями. Согласно Декларации по борьбе с антимикробной резистентностью, принятой 16 сентября 2000 года в Торонто (Канада), основным мероприятием по снижению резистентности микроорганизмов является рациональное применение антимикробных препаратов [Rubinstein E. et al., 2000]. Для обеспечения рациональности использования антибиотиков необходима разработка и внедрение политики их применения, периодический пересмотр продолжительности лечения и режимов дозирования препаратов, создание образовательных программ для врачей и фармацевтических работников.

Анализ объема продаж и потребления антибиотиков демонстрирует, что общемировой показатель потребления антибиотиков за период с 2000 по 2010 г. возрос более чем на 36%, причем более половины объема используемых препаратов приходится на пенициллины и цефалоспорины. Для них же наблюдается и наибольшее абсолютное увеличение потребления. Существенный рост был характерен для объема потребления антибиотиков второго ряда (карбапенемов и полимиксинов), что отражает дальнейшее развитие антибиотикорезистентности и вызывает особую обеспокоенность [Van Voesckel T.P. et al, 2014]. Для рынка Российской Федерации также характерен рост продаж антибиотиков как в коммерческом, так и в госпитальном сегменте, хотя темпы прироста объемов продаж постепенно замедляются [DSM Group, 2010-2014]. Тем не менее, подгруппа «Антибактериальные препараты для системного использования» занимает устойчивые позиции (2-3 место) среди других АТХ-подгрупп по объему розничных продаж на российском фармацевтическом рынке [АИРМ, ГК «Ремедиум», 2010-2014]. В сегменте госпитальных закупок группа «Противомикробные препараты для системного использования» является

лидером. Столь высокие позиции антибактериальных препаратов по объему потребления и продаж отражают значимость антибиотиков для системы здравоохранения на всех этапах оказания медицинской помощи. Наиболее значимыми представителями среди антибактериальных препаратов для системного использования в сегменте розничных продаж являются Азитромицин и Амоксициллин + клавулановая кислота, в госпитальном сегменте – Цефтриаксон [DSM Group, 2010-2014]. Ситуация на региональном рынке аналогична и воспроизводит состояние фармацевтического рынка страны в целом. Группа антибактериальных препаратов для системного использования также занимает высокое положение в рейтинге по объему розничных продаж (2-3 место). Наиболее значимым препаратом из группы антибиотиков на рынке г. Саратова также является азитромицин [АИРМ, ГК «Ремедиум», 2009-2014].

Российский рынок антибактериальных лекарственных препаратов для системного использования характеризуется значительным разнообразием лекарственных средств по химическому строению и происхождению. На рынке представлено 99 МНН антибактериальных препаратов для системного применения (по АТХ-классификации – 97 позиций из 253 возможных), относящихся к 29 ассортиментным подгруппам из 33 возможных [ГРЛС, 2013-2015]. Таким образом, высокая широта ассортимента (87,9%) сочетается с низкой полнотой (38,3%), что говорит о недостаточной насыщенности рынка препаратами-аналогами в рамках ассортиментной подгруппы. В то же время, можно отметить высокие показатели глубины рынка по отдельным ассортиментным позициям, связанные с широкой распространенностью воспроизведенных препаратов (61,6% средств выпускаются под двумя и более ТН, на 1 МНН в среднем приходится 8,52 ТН). Подобная ситуация в сочетании со значительной долей в структуре ассортимента препаратов зарубежного производства (47,4% от общего числа позиций) свидетельствует о высоком уровне конкуренции на данном сегменте рынка.

Структура ассортимента по форме выпуска обусловлена особенностями физико-химических свойств антибактериальных ЛС. Общее количество позиций антибактериальных средств для системного применения, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, составило 975 позиций. При этом инъекционные и пероральные лекарственные формы представлены почти в равной степени (52,2%/47,8%). Инъекционные лекарственные формы представлены в основном в форме полуфабрикатов (73,9%), что связано с неустойчивостью большинства антибиотиков в водных растворах. Среди пероральных лекарственных форм значительно преобладают твердые лекарственные формы: таблетки и капсулы (90,8%). Необходимость предотвратить разрушение антибиотиков в кислой среде желудка приводит к тому, что 74,1% таблеток покрыты оболочками. Полуфабрикаты для приготовления жидких лекарственных форм для приема внутрь представлены такими порошком/гранулами для приготовления суспензии/раствора для приема внутрь, а также диспергируемыми таблетками. Готовые жидкие лекарственные формы для приема внутрь (раствор, суспензия) практически отсутствуют. Препараты пролонгированного действия также практически отсутствуют, к ним относится суспензия для внутримышечного введения, представленная на рынке в виде «порошка для приготовления суспензии пролонгированного действия» (1 позиция), а также 10 позиций таблеток, покрытых оболочками.

Низкие темпы расширения числа лекарственных препаратов связаны со сложностями поиска новых фармацевтических субстанций данной группы, а также с длительностью процесса выведения лекарственного препарата на рынок. Среди последних разработок в области антибиотиков, одобренных для применения в России, следует отметить цефтаролин (Зинforo; 2012 г.), тигециклин (Тигацил, 2009 г.), даптомицин (Кубицин, 2009 г.). Расширение числа препаратов в данном сегменте рынка происходит в основном за счет выпуска воспроизведенных препаратов, новых комбинаций зарегистрированных ранее препаратов (например, в 2015 г. в РФ впервые

зарегистрирована комбинация Цефтриаксон+Сульбактам), лекарственных препаратов в новых лекарственных формах (например, в 2015 г. в РФ впервые зарегистрирован Моксифлоксацин в ЛФ «капсулы») или измененной дозировке (например, в 2015 г. в РФ впервые зарегистрирована пероральная ЛФ Азитромицина в дозировке 1000 мг).

Одним из этапов формирования лекарственной политики, направленной на рациональное применение антибактериальных средств, является создание и периодический пересмотр ограничительных и рекомендательных перечней в соответствии с актуальными клиническими данными об особенностях каждого лекарственного препарата.

Проведенный анализ международных рекомендательных документов, а также российских рекомендательных и ограничительных перечней демонстрирует относительную сбалансированность национальных списков. Согласно обновленным правилам формирования перечней их структура была приведена к единообразной форме, что значительно повысило удобство работы с ними. В Перечень ЖНиВЛП и Перечень лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан на федеральном уровне включены лекарственные средства всех основных подгрупп группы J01 «Антибактериальные средства для системного применения». Перечни подвергаются систематическому редактированию, что позволяет приводить их в соответствие друг другу, включать новые препараты и лекарственные формы. Тем не менее, несмотря на положительные тенденции развития ограничительных перечней, следует отметить, что ассортимент жизненно необходимых и важнейших антибактериальных средств, утвержденный Правительством РФ, не полностью соответствует рекомендательному перечню важнейших лекарственных средств ВОЗ [WHO, 2013-2015]. Некоторые препараты, обозначенные ВОЗ как основные, отсутствуют как в Перечне ЖНиВЛП (цефиксим, эритромицин, нитрофурантоин, спектиномицин), так и на рынке РФ в целом (хлорамфеникол в форме капсул и масляной суспензии для инъекций и пр.), что требует особого внимания с

точки зрения обеспечения лекарственной безопасности государства.

Сопоставление международных формуляров (Перечень важнейших лекарственных средств ВОЗ и Британский национальный формуляр [BMJ Group, 2014]) позволяет сделать вывод об их несбалансированности. Международные источники информации не являются идентичными друг другу, что говорит об отсутствии универсального источника и о необходимости использовать несколько источников одновременно для получения информации о препарате. Сравнительный анализ формуляров позволяет выделить 21 антибактериальный препарат, включенный в три исследованных формуляра и представляющий наибольшую значимость. К таким препаратам относятся: доксицилин, хлорамфеникол, ампициллин, амоксициллин, бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин, амоксициллин + клавулановая кислота, цефалексин, цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон, меропенем, имипенем + циластатин, ко-тримоксазол, кларитромицин, азитромицин, клиндамицин, гентамицин, ципрофлоксацин, ванкомицин, метронидазол.

Несмотря на наличие рекомендательных перечней и стандартов лечения инфекционных заболеваний в экономически развитых странах (обеспечивающих потребление около 90% всех антибиотиков, используемых для лечения человека), проблема нерациональной антибиотикотерапии в настоящее время приняла глобальный характер. Так, например, во Франции до 75%, а в США до 60% пациентов с обычным ринитом получают антибиотики. Поводом для назначения антибиотиков в амбулаторной практике зачастую являются острые респираторные вирусные инфекции [Баранов А.А. и соавт., 2007; Таточенко В.К., 2004].

Антибактериальные средства для системного применения относятся к группе лекарственных препаратов, отпускаемых по рецепту врача. Тем не менее, самолечение антибиотиками является достаточно распространенным явлением во всем мире [Livermore D.M. et al., 2003; Levy S.B., 2005], что позволяет назвать его одним из главных факторов необоснованного

применения антибактериальных препаратов [Grigoryan L. et al., 2010]. В России, по некоторым данным, порядка 75% эпизодов заболеваний ОРВИ, ОРЗ и гриппа лечится пациентами самостоятельно. Причем 21% опрошиваемых самостоятельно решаются принимать антибиотики [Profi Online Research, 2009]. Подобная ситуация усугубляется также тем, что многие рецептурные лекарства в России (в том числе антибиотики) реально доступны потребителям без предъявления рецепта [Сулейманов С.Ш., 2010]. Основным фактором совершения покупки в аптеке при этом становятся рекомендации фармацевтического работника, который, по сравнению с врачом, оказывается более доступным специалистом. При самостоятельном принятии решения о покупке препарата рекомендации фармацевтического работника становятся первостепенным фактором для изменения первоначального запроса (пациент приобретает другой препарат в 20,2% случаев покупки рецептурных препаратов). В 14% случаев при покупке антибиотиков пациент называет симптом, а не препарат, что предусматривает подбор препарата в аптеке [Synovate Comcon Healthcare, 2014]. Происходящие в последние годы законодательные изменения в фармацевтической отрасли способствуют росту роли рекомендаций фармацевтических работников первого стола. Так, установление требования по выписке врачами рецептов по МНН привело к тому, что выбор конкретного препарата для отпуска становится зоной ответственности фармацевтического работника.

Результаты опроса врачей, назначающих антибактериальные препараты, подтверждают наличие серьезных проблем в процессе обеспечения амбулаторных пациентов антибактериальными средствами. Опрошенные врачи в своей практике регулярно сталкиваются с необходимостью назначения пациентам антибактериальных препаратов (46,7% респондентов назначают антибиотики ежедневно, остальные – периодически). Обширная практика работы с антибиотиками подразумевает знание установленных правил назначения препаратов. Однако по

результатам исследования многие врачи недостаточно серьезно относятся к соблюдению таких правил и не считают необходимым выписывание рецептов (согласно данным опроса, всегда выписывают рецепты на антибиотики лишь 6,0% опрошенных врачей поликлиник). Следует отметить, что группа врачей, соблюдающих правила назначения антибиотиков, представлена исключительно врачами-терапевтами. Врачи других специальностей к выписке рецептов на антибиотики подходят еще менее внимательно. Специалисты (16,5%) указывают, что в аптеке антибиотики отпускают без предъявления рецепта, и потому выписывание рецепта врачом не обязательно. Такие данные дополнительно подчеркивают системный характер проблемы нарушения порядка назначения и отпуска антибактериальных препаратов.

К наиболее часто назначаемым врачами антибиотикам относятся препараты – лидеры продаж по данным литературных источников: комбинация амоксицилина с клавулановой кислотой (назначают 66,7% опрошенных), амоксициллин (59,2%), цефтриаксон (56,7%), азитромицин (52,5%). Рациональность применения антибактериальных препаратов в некоторых случаях может вызывать сомнения, поскольку 12,5% опрошенных врачей при назначении антибиотиков придерживается собственных или традиционных схем лечения.

Регулярное назначение пациентам антибиотиков подразумевает наличие у респондентов обширных знаний о свойствах препаратов, особенностях их действия и профиле безопасности. Однако по результатам самооценки знания врачей об антибиотиках в основном ограничиваются наиболее часто используемыми препаратами (47,5%). Подобные итоги самооценки подтверждаются и результатами объективной оценки знаний о свойствах и безопасности антибактериальных препаратов. Многие респонденты испытывают затруднения при выполнении заданий, связанных с необходимостью отметить свойства антибиотика и указать его побочные эффекты, а также допускают грубые ошибки (например: «цефиксим является

комбинированным препаратом» – 17,0%). Среди лиц, пытавшихся выполнить предложенные задания, в каждом отдельном случае успешно справлялись с ними не более половины респондентов. Специалисты имеют представление о неспецифических побочных реакциях при приеме антибиотиков, однако для всех 7 приведенных препаратов полностью такие эффекты не указал ни один респондент. Респондентов, правильно указавших специфические побочные реакции для всех представленных антибиотиков, также не оказалось. Наименьшую осведомленность о неспецифических побочных эффектах антибиотиков демонстрируют врачи-хирурги. Результаты исследования свидетельствуют о серьезных пробелах в профессиональных знаниях специалистов и подтверждают необходимость их совершенствования.

Похожая ситуация наблюдается при оценке знаний фармацевтических работников. Следует отметить, что фармацевтические работники по сравнению с врачами более уверены в своих знаниях об антибиотиках: знакомыми с ассортиментом наиболее часто используемых препаратов и их основными особенностями считают себя 36,4% специалистов, прочие респонденты в основном оценивают свои знания более высоко. Осведомленность фармацевтических работников о побочных эффектах антибиотиков оказалась несколько выше по сравнению с врачами. Так, среди опрошенных были лица, полностью указавшие неспецифические побочные эффекты для всех 7 приведенных препаратов (2,3%). Для отдельных препаратов минимальная доля верных ответов составила 69,2% (линезолид), в то время как при опросе врачей – 35,0%. Тем не менее, уровень знаний фармацевтических работников относительно безопасности антибактериальных препаратов не высок. Так, не было ни одного респондента, правильно указавшего специфические побочные реакции для всех представленных препаратов. В целом представления специалистов (врачей и фармацевтических работников) об антибиотиках во многом соответствуют современным данным о свойствах препаратов. Однако детальный анализ демонстрирует, что такие представления не подкреплены

четким знанием свойств каждого конкретного препарата и являются скорее интуитивными, основываются на традиционном подходе к лечению.

В ходе исследования поведения конечных потребителей выявлены многочисленные признаки нерационального поведения пациентов в отношении приема антибактериальных препаратов. Так, распространенность самолечения антибиотиками подтверждается тем, что 40,5% посетителей аптек приобретали антибактериальные препараты без назначения врача. Сравнение полученных результатов с литературными данными о распространенности самолечения антибиотиками позволяет выявить меньшую значимость рекомендаций врача и бóльшую значимость прочих факторов при покупке антибиотика для посетителей аптечных организаций г. Саратова [Крылов И.А. и соавт., 2010; Андреева И.В., 2003]. 7,6% потребителей отметили, что не знают, как принимать купленный препарат, а 41,4% респондентов указали, что не знают о побочных эффектах препарата. Несмотря на это, при изучении инструкции по применению препарата пациенты обращают на информацию о побочных эффектах антибиотика недостаточное внимание. Это свидетельствует о низком уровне знаний пациентов об антибиотиках. Аналогичные сведения о недостаточной осведомленности пациентов в отношении различных особенностей антибактериальных препаратов можно встретить в других исследованиях: отмечается, что более половины пациентов (58%) не осведомлены об опасности антибиотиков для здоровья [Vanden Eng J. et al., 2003], 24% пациентов уверены, что у антибиотиков нет побочных эффектов [Widayati A. et al., 2012]. Согласно литературным данным многие пациенты (84%) отмечают, что текст инструкции по применению лекарственных препаратов им зачастую непонятен и они нуждаются в более доступной информации [Хосева Е.Н. и соавт., 2013].

Ассортимент приобретаемых посетителями аптек антибактериальных препаратов представлен в основном препаратами широкого спектра действия: полусинтетическими пенициллинами, цефалоспорины,

макролидами, фторхинолонами. Полученные результаты согласуются с литературными данными о состоянии как российского, так и регионального рынка лекарственных препаратов, а также с результатами опроса врачей и фармацевтических работников.

Большинство пациентов в той или иной степени прибегают к самолечению антибиотиками. Так, лишь 15,6% респондентов никогда не приобретают антибактериальные препараты без назначения врача. Результаты исследования согласуются с работами европейских ученых, отмечающих высокую распространенность самолечения антибиотиками преимущественно в странах Южной и Восточной Европы [Grigoryan L. et al., 2006; Morgan D.J. et al., 2011]. Уровень распространенности самолечения, выявленный в данном исследовании, близок к уровню Греции (74,6%) [Mitsi G. et al., 2005] – страны с самым высоким в Европе уровнем потребления антибиотиков на 1000 жителей в сутки при амбулаторном лечении [WHO, 2013]. Среди факторов, влияющих на выбор антибиотика, предыдущий опыт приема препарата по значимости занимает третье место ($3,92 \pm 0,04$), лишь незначительно уступая таким факторам, как назначение врача и цена препарата. Низкий уровень грамотности населения в вопросах самолечения инфекционных заболеваний усугубляется также тем, что медицинские и фармацевтические работники недостаточно чётко выполняют свои обязанности в отношении назначения и отпуска рецептурных препаратов. Так, 42,4% пациентов утверждают, что врач никогда не выписывает рецепт на антибиотик, а 51,6% – что фармацевтический работник никогда его не требует.

Поведение конечных потребителей антибактериальных препаратов характеризуется некоторыми особенностями. Так, женщины приобретают антибактериальные препараты чаще мужчин, причём при покупке чаще полагаются на самостоятельный выбор препарата (22,0% и 11,5% соответственно), что согласуется с результатами других исследований [Dimova R. et al., 2015]. Женщины также более внимательно относятся к

изучению инструкции по применению антибиотика по сравнению с мужчинами (всегда изучают инструкцию 76,0% женщин и 59,0% мужчины). Для себя потребители выбирают препараты самостоятельно чаще (22,1%), чем для детей (10,6%) или иных родственников (13,6%). В литературе также отмечается более рациональное поведение лиц, имеющих детей [Mitsi G. et al., 2005; Pavydė E. et al., 2015], выявленное в данном исследовании. Лица пожилого и старческого возраста приобретают антибиотики без назначения врача чаще других. Кроме того, респонденты старческого возраста отмечают, что фармацевтический работник никогда не требует у них предъявления рецепта на антибиотик, что является признаком недостаточного внимания со стороны работников аптек к посетителям старшей возрастной группы. Наиболее рациональным в отношении приобретения антибиотиков является поведение лиц среднего возраста (45-59 лет). Они реже респондентов других возрастных групп приобретают антибактериальные препараты без назначения врача. Данная тенденция лишь частично находит отражение в литературных источниках. В качестве фактора риска для самолечения указывается молодой возраст [Grigoryan L. et al., 2006; Dimova R. et al., 2015], в то время как в данном исследовании наименее рациональным поведением характеризовались лица пожилого и старческого возраста.

Исследование также подтверждает значимость роли фармацевтического работника при отпуске антибактериальных препаратов. Так, 38,4% опрошенных посетителей аптек утверждают, что обратятся за консультацией к фармацевтическому работнику при приобретении антибиотика без назначения врача. Значимость рекомендаций фармацевтического работника по отношению к другим факторам, влияющим на выбор антибиотика, находится на среднем уровне ($3,38 \pm 0,04$). 65,0% пациентов обратятся к фармацевтическому работнику за консультацией, даже если антибактериальный препарат назначил врач. Доля пациентов, всегда обращающихся за консультацией, максимальна (39,4%) среди лиц пожилого возраста.

Выявленные по данным опроса пациентов нарушения порядка отпуска антибиотиков подтверждаются и результатами опроса фармацевтических работников: более половины опрошенных специалистов (54,3%) признаются, что выполняют свои обязанности по отпуску антибактериальных препаратов недостаточно полно, поскольку не всегда просят пациента предъявить рецепт врача. Причем специалисты, часто взаимодействующие с пациентами по поводу отпуска антибиотика без рецепта врача, реже требуют от пациента предъявления рецепта на препарат, что свидетельствует о наличии системного дефекта в процессе отпуска антибактериальных препаратов. Следует отметить, что многочисленные исследования выявляют высокую распространенность безрецептурного отпуска антибиотиков по всему миру: как в странах Европы (17-86% случаев отпуска по просьбе пациента в зависимости от заболевания [Contopoulos-Ionnidis D.G. et al., 2001; Llor C. et al., 2009; Marković-Peković V. et al., 2012]), так и в странах Азии (48-100% случаев отпуска [Salunkhe S.D. et al., 2013; Shet A. et al., 2015; Nga D.T.T., et al., 2014; Dameh M., et al., 2010; Almaaytah A. et al., 2015; Hadi U. et al., 2010; Belkina T. et al., 2014]), Африки (37%-69% случаев отпуска [Sabry N.A. et al., 2013; Awad A.I. et al., 2007; Mukonzo J.K. et al., 2013]) и Южной Америки (до 74% случаев отпуска [Volpato D.E. et al., 2005]). Учитывая, что представление пациента о доступности антибиотиков в аптеках без рецепта выступает основным фактором, способствующим самолечению [Grigoryan L. et al., 2008], меры по повышению рациональности использования антибиотиков в первую очередь должны быть направлены на фармацевтических работников. Значительная доля фармацевтических работников (36,4%) демонстрирует недостаточно серьезное отношение к применению препаратов группы антибиотиков, считая консультацию врача необязательной в некоторых (25,5%) или даже во всех (10,9%) случаях заболеваний. Следует также отметить, что специалисты при выборе антибиотика для рекомендации руководствуются собственными знаниями, мало ориентируясь на рекомендации третьих лиц (рекомендации

медицинских представителей и руководства), что повышает требования к осведомленности фармацевтических работников об антибиотиках.

Таким образом, на основании проведенного исследования можно выделить основные перспективы развития мирового рынка антибиотиков: рост потребления антибактериальных препаратов, в особенности – препаратов второго ряда (карбапенемов и полимиксинов), а также выведение на рынок инновационных антибиотиков как широкого спектра действия (β -лактамов – цефтолозан, разупенем, полипептидных – тиюциллин, макролидов – цетромицин, солитромицин и пр.), так и избирательного действия (фидаксомицин, суротомицин и пр.).

В качестве основных перспектив развития российского рынка антибиотиков можно отметить рост потребления антибиотиков в сочетании с постепенным замедлением темпов прироста объема продаж, увеличение количества воспроизведенных препаратов на рынке, рост числа препаратов отечественного производства. Учитывая выявленные особенности поведения врачей, фармацевтических работников и пациентов при назначении и использовании антибиотиков, следует ожидать дальнейшего нарастания уровня антибиотикорезистентности, что требует принятия своевременных мер. На основании результатов проведенного клинико-фармакологического анализа рынка антибактериальных препаратов можно выделить следующие пути оптимизации их использования:

- повышение информированности врачей и фармацевтических работников о свойствах антибактериальных препаратов;
- усиление контроля за соблюдением порядка назначения (выписывание рецепта врачом) и отпуска антибиотика (отпуск в аптеке строго по рецепту врача);
- повышение грамотности населения в отношении недопустимости самолечения антибиотиками, необходимости строгого соблюдения режима приема препарата и более тщательного изучения информации о побочных эффектах принимаемых препаратов.

Оптимизация применения антибактериальных препаратов в амбулаторной практике может быть достигнута путем изменения порядка консультирования пациентов в аптеке при приобретении антибиотика. В первую очередь, фармацевтическому работнику следует уточнить у пациента наличие рецепта на препарат. Пациентам, обратившимся за антибиотиком без назначения врача, следует рекомендовать симптоматическое лечение, а также обращение к врачу за консультацией. Пациенту следует разъяснить, что антибиотики – препараты, вызывающие серьезные побочные эффекты (и при необходимости привести примеры таких эффектов: аритмия, нарушение слуха и пр.) и их прием без назначения врача недопустим. При вероятном наличии у пациента вирусной инфекции (симптомы ОРВИ) следует разъяснить ему, что антибиотики в этом случае не подействуют на причину заболевания, а прием данных препаратов в профилактических целях может нанести серьезный вред организму. Особое внимание должно быть уделено лицам пожилого и старческого возраста, чаще практикующим самолечение антибиотиками, что может быть особенно опасно ввиду вероятного наличия у них сопутствующих заболеваний.

Общение с пациентами, приобретающими антибиотики по назначению врача, должно быть построено по следующему плану:

1. в первую очередь необходимо уточнить у пациента, знает ли он о том, как принимать приобретаемый препарат. При необходимости пациенту следует разъяснить, что препарат нужно принимать в одно и то же время суток, через равные промежутки времени, полностью соблюдая назначенный курс лечения, даже если симптомы заболевания исчезнут.

2. необходимо разъяснить пациенту информацию о побочных эффектах приобретаемого препарата и порекомендовать в случае их возникновения незамедлительно обратиться к специалисту.

3. необходимо уточнить у пациента, принимает ли он другие лекарственные препараты. Пациента необходимо предупредить о возможных

взаимодействиях антибиотика с другими лекарствами, уделив особое внимание лицам пожилого и старческого возраста.

4. пациенту следует порекомендовать внимательно прочитать инструкцию по применению препарата, изучая при этом не только информацию о режиме дозирования, способе введения и продолжительности лечения, но и сведения о побочных эффектах, мерах предосторожности при применении препарата, особенностях его взаимодействия с другими лекарственными препаратами и (или) пищевыми продуктами и условиях хранения. Особое внимание при этом следует уделить лицам мужского пола, реже изучающим инструкцию по применению препаратов.

5. при завершении консультации необходимо предупредить пациента, что препарат, оставшийся после завершеного курса лечения, нельзя передавать другим лицам и принимать самостоятельно в похожих случаях без консультации врача.

ВЫВОДЫ

1. Группа антибактериальных препаратов для системного использования занимает высокое положение в рейтинге по объему розничных продаж (2-3 место) на рынке Российской Федерации и рынке Саратовской области. Рост рынка в денежном выражении сочетается со снижением объемов продаж в натуральном выражении. Для рынка характерна высокая широта ассортимента (87,9%) и низкая полнота (38,3%). Инновационные антибиотики редко выводятся на российский рынок (с 2012 г. инновационных препаратов зарегистрировано не было).

2. На рынке Российской Федерации отсутствуют некоторые антибиотики, обозначенные ВОЗ как основные. Перечень ЖНиВЛП не полностью соответствует рекомендациям ВОЗ. Наибольшую значимость имеет 21 антибактериальный препарат, включенный как в основные международные формуляры, так и в Перечень ЖНиВЛП.

3. Пенициллины, цефалоспорины и макролиды преобладают в структуре назначений врачей (84,2%, 86,7%, 59,2%), рекомендаций фармацевтических работников (51,7%, 12,6%, 49,0%) и среди приобретаемых посетителями аптек препаратов (32,0%, 16,5%, 27,5%). Среди отдельных МНН наиболее значимыми являются амоксициллин + клавулановая кислота (66,7%, 38,7%, 12,6%), амоксициллин (59,2%, 24,5%, 15,0%), цефтриаксон (56,7%, 4,3%, 8,1%), азитромицин (52,5%, 46,0%, 21,4%).

4. 46,7% опрошенных врачей ежедневно назначают антибиотики. При этом всегда выписывают рецепты на антибиотики лишь 6,0% опрошенных врачей поликлиник. 42,4% пациентов утверждают, что врач никогда не выписывает рецепт на антибиотик. 97,0% фармацевтических работников ежедневно сталкиваются с отпуском антибиотиков, большинство специалистов отмечают, что пациенты всегда (13,9%) или часто (76,2%) обращаются в аптеку без рецепта. При этом всегда требуют предъявить рецепт врача 45,7% фармацевтических работников. 51,6% пациентов

отмечают, что фармацевтический работник никогда не требует рецепта на АБП. Поведение фармацевтических работников не зависит от квалификации ($p=0,292$) и стажа работы ($p=0,054$). Большинство специалистов (77,2%) рекомендуют посетителям аптеки антибиотики, не направляя их к врачу. Соблюдение порядка рецептурного отпуска АБП наименее важным считают фармацевтические работники со стажем работы 6-10 лет ($p<0,05$).

5. Доля верных ответов, полученных при оценке знаний врачей об АБП, не превышает 51,1% по каждому отдельному вопросу. Осведомленность о неспецифических побочных эффектах антибиотиков зависит от специальности (она ниже всего у врачей-хирургов, $p<0,001$) и от частоты назначения АБП (врачи, постоянно назначающие АБП, демонстрируют лучшие результаты, $p<0,05$). Знания фармацевтических работников о побочных эффектах антибиотиков также ограничиваются неспецифическими реакциями (58,3% респондентов).

6. Поведение пациентов в отношении приема АБП является нерациональным: 84,4% пациентов прибегают к самолечению антибиотиками. Женщины приобретают антибактериальные препараты чаще мужчин ($p<0,001$), причём при покупке чаще полагаются на самостоятельный выбор препарата ($p<0,001$). Поведение пациентов зависит от возраста: наиболее рациональным является поведение лиц среднего возраста (45-59 лет), наименее рациональным – лиц пожилого и старческого возраста (60 лет и старше) ($p<0,001$). 65,0% пациентов обратятся к фармацевтическому работнику за консультацией, даже если АБП назначил врач, причем пациенты пожилого возраста обращаются за консультацией чаще ($p<0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать врачам соблюдать порядок назначения антибиотиков (выписывать рецепты), а также обращать внимание пациента при назначении антибиотика на необходимость строгого соблюдения режима приема препарата.

2. Рекомендовать фармацевтическим работникам строго придерживаться правил отпуска антибактериальных лекарственных средств и своевременно направлять пациентов на консультацию к врачу. Рекомендовать фармацевтическим работникам использовать предложенный порядок фармацевтического консультирования пациентов, приобретающих антибактериальные препараты по назначению врача.

3. Рекомендовать производителям антибактериальных препаратов внесение в инструкции по применению раздела информации для пациента с целью более доступного представления информации о безопасности препарата и о необходимости строгого соблюдения режима лечения.

4. Рекомендовать образовательным организациям регулярное проведение фармакоэпидемиологических исследований поведения и представлений об антибиотиках врачей, фармацевтических работников и пациентов для принятия своевременных мер по повышению рациональности применения антибактериальных препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Академия конъюнктуры промышленных рынков. Антибиотики: тенденции мирового рынка [Электронный ресурс] : пресс-релиз / Академия конъюнктуры промышленных рынков // B2Blogger.com – онлайн-служба распространения пресс-релизов. – 2008. – 11 июня. – Режим доступа: <http://b2blogger.com/pressroom/12067.html>.
2. Анализ рынка антибиотиков в России в 2006–2010 гг., прогноз на 2011–2015 гг. [Электронный ресурс] // Клиническая фармация. – 2011. – Режим доступа: <http://clinical-pharmacy.ru/digest/farmacevtrinok/359-analiz-rynka-antibiotikov-v-rossii-v-20062010-gg-prognoz-na-20112015-gg.html>.
3. Андреева, И.В. От 2004 до 2009 года: изменились ли за пять лет рекомендации фармацевтов мужчинам с симптомами острого уретрита? / И.В. Андреева, С.Н. Козлов, С.В. Королев [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2009. – № 11 (3). – С. 253-263.
4. Андреева, И.В. Фармакоэпидемиология антибактериальных препаратов у населения : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.25 / И.В. Андреева // Смоленск, 2003. – 21 с.
5. Баранов, А.А. Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике: практические рекомендации // А.А. Баранов, М.Р. Богомильский, И.К. Волков [и др.]; под ред. А.А. Баранова, Л.С. Стречунского // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2007. – Т.9. – № 3. – С. 200-210.
6. Барденикова, С.И. Рациональная антибиотикотерапия заболеваний нижних дыхательных путей в практике педиатра: проблемы и возможности / С.И. Барденикова, О.В. Зайцева, Е.А. Мельникова // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 16. – С. 38-44.
7. Батурин, В.А. Оценка сложившейся практики антибактериальной терапии респираторных инфекций по данным анкетирования врачей и

- анализа медицинской документации / В.А. Батулин, Ф.Т. Малыхин // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2012. – № 1-2. – С. 42-46.
8. Белов, Б.С. Рациональное применение антибиотиков в ревматологии / Б.С. Белов, С.В. Шубин, Л.П. Ананьева // Современная ревматология. – 2012. – № 2. – С. 7-16.
9. Боброва, Н.Ф. Рациональная антибиотикотерапия в лечении воспалительных заболеваний глаза бактериальной этиологии в педиатрической практике / Н.Ф. Боброва, С.А. Тронина, Л.А. Суходоева // Офтальмологический журнал. – 2012. – № 2 (455). – С. 74-76.
10. Борисов, Л.Б. Краткий справочник микробиологической терминологии / Л.Б. Борисов, И.С. Фрейдлин // Л.: Медицина, 1975. – 136 с.
11. Визель, А.А. Выбор антибиотика при инфекциях нижних дыхательных путей / А.А. Визель, И.Ю. Визель, Э.Д. Гизатуллина // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 56. – С. 8-13.
12. Винаров, А.З. Антибиотики: невозобновляемый ресурс / А.З. Винаров // Урология сегодня. – 2012. – № 6 (22). – С. 1-3.
13. ВОЗ. Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2 [Электронный ресурс] // Женева: ВОЗ, 2001. – Режим доступа: http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_Russian.pdf.
14. ВОЗ. Устойчивость к антибиотикам – серьезная угроза общественному здравоохранению: выпуск новостей [Электронный ресурс] // ВОЗ. – 2014. – 30 апреля. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/ru/>.
15. ВЦИОМ. «Солнце – спутник Земли», или рейтинг научных заблуждений россиян [Электронный ресурс] // ВЦИОМ. – 2011. – Пресс-выпуск № 1684. – Режим доступа: <http://wciom.ru/index.php?id=236&uid=111345>.
16. ГК «Ремедиум». Мировой фармацевтический рынок: состояние, прогнозы, перспективы [Электронный ресурс] / ГК «Ремедиум» //

Remedium.ru: Новости медицины и фармации. – 2012. – Режим доступа: <http://www.remedium.ru/state/detail.php?ID=50791>.

17. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] // Минздрав России. – 2015. – Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/>.

18. Дронов, И.А. Знания педиатров по вопросам антибактериальной терапии: первые результаты межрегионального исследования / И.А. Дронов, Н.А. Геппе, А.Б. Малахов [и др.] // Доктор.ру. – 2014. – № 11 (99). – С. 14-18.

19. Дугин, И. США иницируют 5-летний план по борьбе с устойчивостью к антибиотикам [Электронный ресурс] / И. Дугин // Фармацевтический вестник. – 2015. – 30 марта. – Режим доступа: <http://www.pharmvestnik.ru/publs/lenta/v-mire/ssha-initsiirujut-5-letnij-plan-po-borjbe-s-ustojchivostju-k-antibiotikam.html#.V4NFChKiDTo>.

20. Зайцев, А.А. Фармакоэпидемиологический анализ амбулаторной практики антибактериальной терапии внебольничных инфекций дыхательных путей / А.А. Зайцев // Русский медицинский журнал. – 2012. – № 26. – С. 1317.

21. Козлов, Р.С. Безопасность и эффективность современных антибиотиков при инфекциях ЛОР-органов / Р.С. Козлов // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – № 36. – С. 32-33.

22. Козлов, Р.С. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков / Р.С. Козлов, А.В. Голуб // КМАХ. – 2011. – Т. 13. – № 4. – С. 322-334.

23. Козлов, Р.С. Цефтаролин – Sui Generis / Р.С. Козлов, А.В. Голуб // КМАХ. – 2013. – Т. 15. – № 2. – С. 124-130.

24. Козлов, С.Н. Фармакоэпидемиологические подходы к оптимизации лекарственной терапии внебольничных инфекций в амбулаторных условиях : автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.00.25 / С.Н. Козлов // Смоленск, 2004. – 39 с.

25. Колбин, А.С. Исследования и разработки (R&D) новых антибактериальных средств. Есть ли ограничения в этом направлении? /

- А.С. Колбин, Ю.Е. Балыкина, С.В. Сидоренко // Ремедиум. – 2010. – № 12. – С. 44-48.
26. Кондратьев, В.Б. Глобальная фармацевтическая промышленность [Электронный ресурс] / В.Б. Кондратьев // Перспективы. – 2011. – Режим доступа:
http://www.perspektivy.info/table/globalnaja_farmaceuticheskaja_promyshlennost_2011-07-18.htm.
27. Косяков, С.Я. Системная антибиотикотерапия острого риносинусита / С.Я. Косяков, И.Б. Анготоева // Фарматека. – 2012. – № 15 (248). – С. 10-14.
28. Круглякова, Л.В. Лечение инфекций мочевыводящих путей: достижения и проблемы / Л.В. Круглякова, М.В. Сулима // Амурский медицинский журнал. – 2016. – Т. 1, № 13. – С. 93-99.
29. Крылов, И.А. Мотивационные характеристики конечных потребителей антибактериальных средств розничного сектора фармрынка / И.А. Крылов, Т.А. Бажукова, Н.Д. Бунятян // Вестник Росздравнадзора. – 2010. – № 6. – С. 46-49.
30. Крюков, А.И. Принципы этиотропного лечения острого бактериального синусита в детском возрасте / А.И. Крюков, Н.Л. Кунельская, А.Ю. Ивойлов [и др.] // Фарматека. – 2016. – № 4 (317). – С. 48-51.
31. Кузьмина, А.В. Вопросы безопасности при использовании антибактериальных препаратов в современной клинической практике / А.В. Кузьмина, В.А. Поливанов, И.Л. Асецкая [и др.] // КМАХ. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 146-156.
32. Кулик, В.В. Исследование проблемы самолечения острых респираторных заболеваний у детей [Электронный ресурс] / В.В. Кулик, Т.Г. Ковалева, Н.Г. Кондрашков // Социальные аспекты здоровья населения. – 2011. – №6 (22). – Режим доступа:
<http://vestnik.mednet.ru/content/view/381/30/lang,ru/>.

33. Кульчавеня, Е.В. Острый цистит – всегда ли нужен антибиотик? / Е.В. Кульчавеня, А.А. Бреусов, Е.В. Брижатюк [и др.] // Урология. – 2016. – № 1. – С. 25-28.
34. Кунельская, Н.Л. Рациональная антимикробная терапия острых средних отитов у детей / Н.Л. Кунельская, А.Ю. Ивойлов, В.Р. Пакина [и др.] // Фарматека. – 2015. – № 14 (307). – С. 51-54.
35. Малыхин, Ф.Т. Исследование подготовленности врачей поликлиник к проведению антибактериальной терапии внебольничной пневмонии / Ф.Т. Малыхин // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 10-1. – С. 113-117.
36. Минздрав России. Помощник Министра Ляля Габбасова: «Устойчивость к антибиотикам становится одной из актуальных проблем здравоохранения» // Минздрав России. – 2014. – 05 декабря. – Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/news/2014/12/05/2162-pomoschnik-ministra-lyalya-gabbasova-ustoychivost-k-antibiotikam-stanovitsya-odnoy-iz-aktualnyh-problem-zdravoohraneniya>.
37. МОО Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов. Антибиотикорезистентность как один из глобальных вызовов мировому сообществу XXI века: пресс-релиз [Электронный ресурс] / МОО Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов, Астеллас // Логос Пресс. – 2014. – 16 сентября. – Режим доступа: http://logospress.ru/spec_offer/558.
38. Нестерова, К.И. Фармакоэкономические аспекты выбора антибактериальной терапии при хронических гнойных риносинуситах / К.И. Нестерова // Российская ринология. – 2013. – Т. 21, № 2. – С. 84.
39. Николаева, Н.Е. Фармакоэпидемиологическое исследование антибактериальной терапии острого тонзиллита в амбулаторной практике / Н.Е. Николаева // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2011. – Т. 16, № 2. – С. 48-52.
40. Никонов, А.П. Современные аспекты безопасности применения азитромицина и других макролидов во время беременности / А.П. Никонов,

Р.А. Чилова, М.В. Остроумова [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С. 35.

41. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году: Государственный доклад // М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2015. – 206 с.

42. О территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Саратовской области на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов [постановление Правительства Саратовской области от 25 декабря 2014 г. № 710-П, в ред. постановления Правительства Саратовской области от 12 мая 2015 г. № 227-П].

43. О территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Саратовской области на 2016 год [постановление Правительства Саратовской области от 25 декабря 2015 г. № 654-П].

44. О территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Саратовской области на 2014 год и на плановый период 2015 и 2016 годов [постановление Правительства Саратовской области от 26 декабря 2013 г. № 743-П].

45. Об установлении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2014 год [распоряжение Правительства Рос. Федерации от 19 декабря 2013 г. № 2427-р] // Собрание законодательства РФ. – 2013, 30 декабря. – № 52 (часть II). – Ст. 7244.

46. Об утверждении минимального ассортимента лекарственных препаратов для медицинского применения, необходимых для оказания медицинской помощи [приказ Минздравсоцразвития России от 15 сентября 2010 г. № 805н, в ред. приказа Минздравсоцразвития РФ от 26 апреля 2011 г. № 351н] // Российская газета. – 2010. – 13 октября. – № 231.

47. Об утверждении перечней медицинских услуг и дорогостоящих видов лечения в медицинских учреждениях Российской Федерации, лекарственных средств, суммы оплаты которых за счет собственных средств налогоплательщика учитываются при определении суммы социального налогового вычета [постановление Правительства Рос. Федерации от 19 марта 2001 г. № 201, в ред. постановления Правительства Рос. Федерации от 26 июня 2007 г. № 411] // Российская газета. – 2001. – 24 марта. – № 59.

48. Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2016 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи [распоряжение Правительства Рос. Федерации от 26 декабря 2015 г. № 2724-р] // Собрание законодательства РФ. – 2016, 11 января. – № 2 (часть II). – Ст. 413.

49. Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2015 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи [распоряжение Правительства Рос. Федерации от 30 декабря 2014 г. № 2782-р] // Собрание законодательства РФ. – 2015, 19 января. – № 3. – Ст. 597.

50. Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2012 год [распоряжение Правительства Рос. Федерации от 07 декабря 2011 г. № 2199-р] // Российская газета. – 2011. – 16 декабря. – № 284.

51. Об утверждении Перечня лекарственных препаратов, в том числе перечня лекарственных препаратов, назначаемых по решению врачебной комиссии лечебно-профилактических учреждений, обеспечение которыми осуществляется в соответствии со стандартами медицинской помощи по рецептам врача (фельдшера) при оказании государственной социальной

помощи в виде набора социальных услуг [приказ Минздравсоцразвития России от 18 сентября 2006 г. № 665, в ред. приказов Минздравсоцразвития России от 19 октября 2007 г. № 651, от 27 августа 2008 г. № 451н, от 01 декабря 2008 г. № 690н, от 23 декабря 2008 г. № 760н, от 10 ноября 2011 г. № 1340н] // Российская газета. – 2006. – 03 октября. – № 220.

52. Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи [постановление Правительства Рос. Федерации от 28 августа 2014 г. № 871] // Собрание законодательства РФ. – 2014, 08 сентября. – № 36. – Ст. 4855.

53. Островская, О. Эксперт: До половины всех затрат медучреждений на антибиотики – бесполезны [Электронный ресурс] / О. Островская // Фармацевтический вестник. – 2015. – 16 июня. – Режим доступа: <http://www.pharmvestnik.ru/publs/lenta/v-rossii/ekspert-do-poloviny-vsex-zatrat-meduchrezhdenij-na-antibiotiki-bespolezny.html#.V4NEDhKiDTo>.

54. Падруль, М.М. Рациональная антибиотикотерапия при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза / М.М. Падруль, Е.Г. Кобаидзе, В.П. Черемискин // Здоровье семьи – 21 век. – 2015. – № 2. – С. 58-67.

55. Палагин, И.С. Современные аспекты выбора антимикробных препаратов при острых неосложненных циститах / И.С. Палагин // КМАХ. – 2009. – Т. 11. – № 4. – С. 327-334.

56. Перепанова, Т.С. Выбор антимикробных препаратов при инфекции мочевыводящих путей / Т.С. Перепанова, Р.С. Козлов, А.В. Дехнич [и др.] // Урология. – 2012. – № 2. – С. 4-8.

57. Пономарева, А.А. Рациональное использование антибиотиков при лечении внебольничной пневмонии / А.А. Пономарева, С.В. Кононова, Н.А. Мозговая [и др.] // Медицинский альманах. – 2011. – № 1. – С. 230-232.

58. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии [Электронный ресурс] / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова,

- С.Н. Козлова // НИИАХ СГМА, 2002. – Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/ab/001-07.shtml>.
59. Рафальский, В.В. Практика применения антимикробных препаратов у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза в Российской Федерации / В.В. Рафальский, Е.В. Довгань, А.Н. Иванян [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 5. – С. 88-93.
60. Рачина, С.А. Анализ подходов к применению антибиотиков при инфекциях верхних дыхательных путей и ЛОР-органов у детей: результаты опроса участковых педиатров / С.А. Рачина, Р.С.Козлов, В.К. Таточенко [и др.] // КМАХ. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 20-32.
61. Самуйло, Е.К. Бактериальные инфекции в офтальмологии: стандартизация фармакотерапии на основе объективных данных / Е.К. Самуйло, Р.С. Козлов, О.И. Кречикова [и др.] // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2013. – № 3-4. – С. 21-28.
62. Сидоренко, С.В. Молекулярные основы резистентности к антибиотикам / С.В. Сидоренко, В.И. Тишков // Успехи биологической химии. – 2004. – Т. 44. – С. 263-306.
63. Стецюк, О.У. Безопасность и переносимость антибиотиков в амбулаторной практике / О.У. Стецюк, И.В. Андреева, А.В. Колосов [и др.] // КМАХ. – 2011. – Т. 13. – №1. – С. 67-84.
64. Стецюк, О.У. Популярные мифы и заблуждения относительно антибиотиков среди практических врачей / О.У. Стецюк, И.В. Андреева // Русский медицинский журнал. – 2014. – № 9. – С. 684.
65. Страчунский, Л.С. Самолечение антибиотиками в России / Л.С. Страчунский, И.В. Андреева // Ремедиум. – 2004. – № 12. – С. 19-25.
66. Сулейманов, С.Ш. Ответственное самолечение: Россия в начале пути [Электронный ресурс] / С.Ш. Сулейманов // Новая аптека: эффективное управление. – 2010. – № 10. – Режим доступа: http://www.mcfr.ru/journals/43/257/37355/37357/?phrase_id=4422585.

67. Супотницкий, М.В. Механизмы развития резистентности к антибиотикам у бактерий / М.В. Супотницкий // Биопрепараты. – 2011. – № 2 (42). – С. 4-11.
68. Таточенко, В.К. Терапия ОРЗ у детей / В.К. Таточенко // Русский медицинский журнал. – 2004. – № 21. – С. 1200.
69. Тец, Г.В. Выбор антибиотиков при смешанных инфекциях у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Г.В. Тец, Е.И. Смирнова, К.М. Кардава [и др.] // Практическая пульмонология. – 2015. – № 4. – С. 39-41.
70. Титова, А.Р. О безопасности антибактериальных препаратов, применяемых в педиатрии / А.Р. Титова, Е.Ю. Пастернак, И.Л. Асleckая [и др.] // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2015. – № 2 (7). – С. 12-22.
71. Турчина, В.Н. Антибактериальная терапия при лечении инфекций дыхательных путей у детей на амбулаторном этапе / В.Н. Турчина, Л.А. Дулькин, Н.А. Темпель // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т.11, № 3. – С. 66-69.
72. Уварова, Ю. Мировой фармацевтический рынок: состояние, прогнозы, перспективы / Ю. Уварова // Ремедиум. – 2011. – № 1. – С. 23-24.
73. Уварова, Ю. Рынок системных антибиотиков [Электронный ресурс] // Ю. Уварова // Remedium.ru: Новости медицины и фармации. – 2012. – Режим доступа: <http://www.remedium.ru/state/detail.php?ID=50065>.
74. Ушкалова, Е.А. Проблемы рациональной антибиотикотерапии инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов у амбулаторных больных [Электронный ресурс] / Е.А. Ушкалова // Фарматека. – 2005. – № 19. – Режим доступа: <http://www.pharmateca.ru/ru/archive/article/6353>.
75. Хосева, Е.Н. Вопросы контроля безопасности лекарственной терапии в широкой клинической практике: позиции пациентов и медицинских работников [Электронный ресурс] / Е.Н. Хосева, Т.Е. Морозова, Д.А. Ермаков [и др.] // Врач-аспирант. – 2013. – Режим доступа: <http://vrach-aspirant.ru/articles/pharmacology/13078>.

76. Хохлов, А.Л. Оценка комплаентности антибактериальной терапии при острых тонзиллитах и анализ факторов, влияющих на приверженность пациентов к лечению / А.Л. Хохлов, Н.Е. Николаева // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2011. – № 1-2. – С. 18-22.
77. Чернова, Н.И. Пути повышения эффективности терапии наиболее распространенных бактериальных инфекций урогенитального тракта / Н.И. Чернова, Ю.Н. Перламутров, И.С. Петрова // Клиническая дерматология и венерология. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 38-42.
78. Чучалин, А.Г. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Л.С. Страчунский [и др.] // КМАХ. – 2006. – Т. 8. – № 1. – С. 54-86.
79. Чучалин, А.Г. Нозокомиальная пневмония у взрослых (Национальные рекомендации) / под ред. А.Г. Чучалина, Б.Р. Гельфанда // КМАХ. – 2009. – Т. 11. – № 2. – С. 100-142.
80. Шатохин, М.Н. Современные аспекты применения иммуномодуляторов в урологической практике / М.Н. Шатохин, О.В. Теодорович, С.Н. Чирков // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. – 2013. – № 1. – С. 38-42.
81. Шер, С.А. Выбор антибактериальных препаратов при беременности / С.А. Шер, А.В. Островская // Педиатрическая фармакология. – 2011. – Т. 8. – № 1. – С. 84-89.
82. Эккерт, Н.В. Оценка информированности пациентов многопрофильного стационара о проблеме внутрибольничных инфекций / Н.В. Эккерт, В.А. Бондарев // В мире научных открытий. – 2015. – № 12.2 (72). – С. 579-591.
83. Юрасов, И.В. Антимикробная терапия при воспалительных заболеваниях органов репродуктивной системы у женщин / И.В. Юрасов, Е.А. Юрасова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 105-108.

84. Яковлев, С.В. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Российские практические рекомендации / под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак // М.: Издательство Престо, 2014. – 121 с.
85. АИРМ. Аптечный рынок ГЛС России: итоги 2010 г. [Электронный ресурс] / АИРМ, ГК «Ремедиум» // Remedium.ru: Новости медицины и фармации. – 2011. – 28 марта. – Режим доступа: <http://www.remedium.ru/analytics/detail.php?ID=43238>.
86. АИРМ. Аптечный рынок ГЛС России: итоги 2012 г. [Электронный ресурс] / АИРМ, ГК «Ремедиум» // Remedium.ru: Новости медицины и фармации. – 2013. – 30 апреля. – Режим доступа: <http://www.remedium.ru/analytics/detail.php?ID=56997>.
87. АИРМ. Аптечный рынок ГЛС России: итоги 2013 г. [Электронный ресурс] / АИРМ, ГК «Ремедиум» // Remedium.ru: Новости медицины и фармации. – 2014. – 04 апреля. – Режим доступа: <http://www.remedium.ru/analytics/detail.php?ID=61295>.
88. АИРМ. Аптечный рынок ГЛС России: итоги 2014 г. [Электронный ресурс] / АИРМ, ГК «Ремедиум» // Remedium.ru: Новости медицины и фармации. – 2015. – 20 апреля. – Режим доступа: <http://www.remedium.ru/analytics/detail.php?ID=65421>.
89. АИРМ. Аптечный рынок РФ по итогам 2011 г. [Электронный ресурс] / АИРМ, ГК «Ремедиум» // Remedium.ru: Новости медицины и фармации. – 2012. – 29 мая. – Режим доступа: <http://www.remedium.ru/analytics/detail.php?ID=57290>.
90. АИРМ. Аптечный рынок Саратова: итоги первых 9 месяцев 2009 г. [Электронный ресурс] / АИРМ, ГК «Ремедиум» // Remedium.ru: Новости медицины и фармации. – 2010. – 02 марта. – Режим доступа: <http://www.remedium.ru/analytics/detail.php?ID=33453>.
91. АИРМ. Аптечный рынок Саратова: итоги первых 9 месяцев 2010 г. [Электронный ресурс] / АИРМ, ГК «Ремедиум» // Remedium.ru: Новости

- медицины и фармации. – 2011. – 02 марта. – Режим доступа: <http://www.remedium.ru/analytics/detail.php?ID=42710>.
92. АИРМ. Аптечный рынок Саратова: итоги первых 9 месяцев 2011 года [Электронный ресурс] / АИРМ, ГК «Ремедиум» // Remedium.ru: Новости медицины и фармации. – 2012. – 06 марта. – Режим доступа: <http://www.remedium.ru/analytics/detail.php?ID=50731>.
93. АИРМ. Аптечный рынок Саратова: итоги первых 9 месяцев 2012 г. [Электронный ресурс] / АИРМ, ГК «Ремедиум» // Remedium.ru: Новости медицины и фармации. – 2013. – 26 апреля. – Режим доступа: <http://www.remedium.ru/analytics/detail.php?ID=56930>.
94. АИРМ. Аптечный рынок Саратова: итоги первых 9 месяцев 2013 г. [Электронный ресурс] / АИРМ, ГК «Ремедиум» // Remedium.ru: Новости медицины и фармации. – 2014. – 28 марта. – Режим доступа: <http://www.remedium.ru/analytics/detail.php?ID=61272>.
95. АИРМ. Аптечный рынок Саратова: итоги первых 9 месяцев 2014 г. [Электронный ресурс] / АИРМ, ГК «Ремедиум» // Remedium.ru: Новости медицины и фармации. – 2015. – 13 апреля. – Режим доступа: <http://www.remedium.ru/analytics/detail.php?ID=65383>.
96. Almaaytah, A. Dispensing of non-prescribed antibiotics in Jordan / A. Almaaytah, T.L. Mukattash, J. Hajaj // Patient Prefer Adherence. – 2015. – Vol. 30. – № 9. – P. 1389-1395.
97. Amano, H. In vivo Activity of KPI-10, a Novel Fluoroquinolone (FQ), in Mouse Systemic and Local Infection Models Caused by Multidrug- and FQ-Resistant Pathogens [Электронный ресурс] / H. Amano, H. Aoi, K. Sakata [et al.] // ICAAC Online. – 2012. – Режим доступа: http://www.icaaconline.com/php/icaac2013abstracts/data/papers/2012/F/2012_F-2055.htm.
98. André, M. A survey of public knowledge and awareness related to antibiotic use and resistance in Sweden / M. André, A. Vernby, J. Berg [et al.] // J Antimicrob Chemother. – 2010. – Vol. 65. – № 6. – P. 1292-1296.

99. Awad, A.I. Improving rational drug use in Africa: the example of Sudan / A.I. Awad, D.E. Ball, I.B. Eltayeb // *Eastern Mediterranean Health Journal*. – 2007. – Vol. 13. – № 5. – P. 1202-1211.
100. Baldoni, D. Cadazolid, a novel antibiotic with potent activity against *Clostridium difficile*: safety, tolerability and pharmacokinetics in healthy subjects following single and multiple oral doses / D. Baldoni, M. Gutierrez, W. Timmer [et al.] // *J Antimicrob Chemother*. – 2014. – Vol. 69. – № 3. – P. 706-714.
101. Barker, C.A. Degradation of MAC13243 and studies of the interaction of resulting thiourea compounds with the lipoprotein targeting chaperone LolA / C.A. Barker, S.E. Allison, S. Zlitni [et al.] // *Bioorg Med Chem Lett*. – 2013. – Vol. 23. – № 8. – P. 2426-2431.
102. Barrera, C.M. Efficacy and safety of oral solithromycin versus oral moxifloxacin for treatment of community-acquired bacterial pneumonia: a global, double-blind, multicentre, randomised, active-controlled, non-inferiority trial (SOLITAIRE-ORAL) / C.M. Barrera, A. Mykietiuk, H. Metev [et al.] // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2016. – Vol. 16. – № 4. – P. 421-430.
103. BCC Research. Antibiotic Resistance and Antibiotic Technologies: Global Markets [Электронный ресурс] // BCC Research. – 2009. – Режим доступа: <http://www.bccresearch.com/market-research/pharmaceuticals/antibiotic-resistance-technologies-phm025b.html>.
104. BCC Research. Antibiotics: Technologies and Global Markets [Электронный ресурс] // BCC Research. – 2014. – Режим доступа: <http://www.bccresearch.com/market-research/pharmaceuticals/antibiotics-market-phm025c.html>.
105. Belkina, T. Antibiotic use and knowledge in the community of Yemen, Saudi Arabia, and Uzbekistan / T. Belkina, A. Al Warafi, E. Hussein Eltom [et al.] // *J Infect Dev Ctries*. – 2014. – Vol. 15. – № 8 (4). – P. 424-429.
106. Bell, B.G. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance [Электронный ресурс] / B.G. Bell,

- F. Schellevis, E. Stobberingh [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2014. – Режим доступа: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/14/13>.
107. Berzanskyte, A. Self-medication with antibiotics in Lithuania / A. Berzanskyte, R. Valinteliene, F.M. Haaijer-Ruskamp [et al.] // Int J Occup Med Environ Health. – 2006. – Vol. 19. – № 4. – P. 246-253.
108. Bjerrum, L. Effect of intervention promoting a reduction in antibiotic prescribing by improvement of diagnostic procedures: a prospective, before and after study in general practice / L. Bjerrum, J.M. Cots, C. Llor [et al.] // Eur J Clin Pharmacol. – 2006. – Vol. 62. – P. 913-918.
109. Blais, J. Antistaphylococcal activity of TD-1792, a multivalent glycopeptide-cephalosporin antibiotic / J. Blais, S.R. Lewis, K.M. Krause [et al.] // Antimicrob Agents Chemother. – 2012. – Vol. 56. – № 3. – P. 1584-1587.
110. BMJ Group. British National Formulary, 68th ed. // London: Pharmaceutical Press, 2014. – 1183 p.
111. Boucher, H.W. Once-Weekly Dalbavancin versus Daily Conventional Therapy for Skin Infection / H.W. Boucher, M. Wilcox, G.H. Talbot [et al.] // N Engl J Med. – 2014. – Vol. 370. – P. 2169-2179.
112. Boursi, B. The effect of past antibiotic exposure on diabetes risk / B. Boursi, R. Mamtani, K. Haynes [et al.] // Eur J Endocrinol. – 2015. – Vol. 172. – № 6. – P. 639-648.
113. BusinessStat. Анализ мирового рынка антибиотиков в 2010-2014 гг, прогноз на 2015-2019 гг [Электронный ресурс] // BusinessStat. – 2015. – Режим доступа: http://businessstat.ru/images/demo/antibiotics_world_2015.pdf.
114. Butler, M.M. MBX-500, a hybrid antibiotic with in vitro and in vivo efficacy against toxigenic *Clostridium difficile* / M.M. Butler, D.L. Shinabarger, D.M. Citron [et al.] // Antimicrob Agents Chemother. – 2012. – Vol. 56. – № 9. – P. 4786-4792.
115. Cadieux, G. Predictors of inappropriate antibiotic prescribing among primary care physicians / G. Cadieux, R. Tamblyn, D. Dauphinee [et al.] // CMAJ. – 2007. – Vol. 177. – № 8. – P. 877-883.

116. Cals, J.W. Public beliefs on antibiotics and respiratory tract infections: an internet-based questionnaire study / J.W. Cals, D. Boumans, R.J. Lardinois [et al.] // *Br J Gen Pract.* – 2007. – Vol. 57. – № 545. – P. 942-947.
117. Carter, R.R. A Survey and Analysis of the American Public's Perceptions and Knowledge About Antibiotic Resistance / R.R. Carter, J. Sun, R.L. Jump // *Open Forum Infect Dis.* – 2016. – Vol. 30. – № 3 (3). – ofw112.
118. Center for Disease Dynamics, Economics & Policy. State of the World's Antibiotics, 2015 // CDDEP: Washington, D.C., 2015. – 84 p.
119. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats in the US [Электронный ресурс] // CDC. – 2013, September. – Режим доступа: <http://www.cdc.gov/features/AntibioticResistanceThreats/index.html>.
120. Chen, C. Behavior, attitudes and knowledge about antibiotic usage among residents of Changhua, Taiwan / C. Chen, Y.M. Chen, K.L. Hwang [et al.] // *J Microbiol Immunol Infect.* – 2005. – Vol. 38. – № 1. P. 53-59.
121. Chlabicz, S. Management of sore throat in Polish primary care facilities: an example from the country with rare use of microbiological testing / S. Chlabicz, B. Pytel-Krolczuk, A.M. Ołtarzewska [et al.] // *J Clin Pharm Ther.* – 2008. – Vol. 33. – P. 153-157.
122. Chopra, I. Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance / I. Chopra, M. Roberts // *Microbiol Mol Biol Rev.* – 2001. – Vol. 65. – № 2. – P. 232-260.
123. Citron, D.M. Comparative In Vitro Activities of LFF571 against *Clostridium difficile* and 630 Other Intestinal Strains of Aerobic and Anaerobic Bacteria / D.M. Citron, K.L. Tyrrell, C.V. Merriam [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2012. – Vol. 56. – № 5. – P. 2493-2503.
124. Cocker, R. Системы здравоохранения и проблемы инфекционных заболеваний. Опыт Европы и Латинской Америки / R. Cocker, R. Atun, M. McKee // *ВОЗ*, 2009. – 308 с.

125. Cole, P. Anti-infective innovations: highlights from the 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) / P. Cole, S. Vasiliou, H. Font // *Drugs Fut.* – 2009. – Vol. 34. – № 12. – P. 1005-1028.
126. Cole, P. Highlights from the 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) / P. Cole, S. Vasiliou // *Drugs Fut.* – 2010. – Vol. 35. – № 12. – P. 1045-1067.
127. Contopoulos-Ionnidis, D.G. Pathways for inappropriate dispensing of antibiotics for rhinosinusitis: a randomized trial / D.G. Contopoulos-Ionnidis, I.D. Koliofoti, I.C. Koutroumpa // *Clin Infect Dis.* – 2001. – Vol. 33. – № 1. – P. 76-82.
128. Croasdell, G. 52nd annual meeting of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy / G. Croasdell, H. Font // *Drugs Fut.* – 2012. – Vol. 37. – № 11. – P. 807-811.
129. Dameh, M. Over-the-counter sales of antibiotics from community pharmacies in Abu Dhabi / M. Dameh, J. Green, P. Norris // *Pharm World Sci.* – 2010. – Vol. 32. – № 5. – P. 643-650.
130. Damodaran, S.E. Telavancin: A novel lipoglycopeptide antibiotic / S.E. Damodaran, S. Madhan // *J Pharmacol Pharmacother.* – 2011. – Vol. 2. – № 2. – P. 135–137.
131. De Kock, H. Targeting DNA Polymerase III: CAM-1, a MRSA specific member of a novel antibacterial class [Электронный ресурс] / H. de Kock, J. Lowther, C. Delachaume [et al.] // *Galapagos NV.* – 2013. – Режим доступа: <http://www.glp.com>.
132. De Souza Mendes, C.U. Pipeline of Known Chemical Classes of Antibiotics / C.U. de Souza Mendes, A.M. de Souza Antunes // *Antibiotics.* – 2013. – Vol. 2. – P. 500-534.
133. Dimova, R. Patient Attitudes and Patterns of Self-Medication with Antibiotics – A Cross-Sectional Study in Bulgaria / R. Dimova, D. Dimitrova, M. Semerdjieva [et al.] // *Macedonian Journal of Medical Sciences.* – 2015 Feb. – Vol. 7. – № 4. – P. 655-661.

134. Drozd, M. Knowledge, attitude and perception regarding antibiotics among Polish patients / M. Drozd, K. Drozd, R. Filip [et al.] // *Acta Pol Pharm.* – 2015. – Vol. 72. – № 4. – P. 807-817.
135. DSM Group. Фармацевтический рынок России 2010 [Электронный ресурс] // DSM Group. – 2010. – Режим доступа: http://www.dsm.ru/docs/analytics/farmrinok_roccii_itogi_2010.pdf.
136. DSM Group. Фармацевтический рынок России 2011 [Электронный ресурс] // DSM Group. – 2011. – Режим доступа: http://www.dsm.ru/docs/analytics/dsm_11.pdf.
137. DSM Group. Фармацевтический рынок России 2012 [Электронный ресурс] // DSM Group. – 2012. – Режим доступа: http://www.dsm.ru/docs/analytics/godovoy_othet_cd_2012.pdf.
138. DSM Group. Фармацевтический рынок России 2013 [Электронный ресурс] // DSM Group. – 2013. – Режим доступа: http://dsm.ru/docs/analytics/dsm_report2013.pdf.
139. DSM Group. Фармацевтический рынок России 2014 [Электронный ресурс] // DSM Group. – 2014. – Режим доступа: http://dsm.ru/docs/analytics/dsm_report_2014_22_06_rus_3.pdf.
140. Dunbar, L.M. SIMPLIFI Study Team. Comparison of the efficacy and safety of oritavancin front-loaded dosing regimens to daily dosing: an analysis of the SIMPLIFI trial / L.M. Dunbar, J. Milata, T. McClure [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2011. – Vol. 55. – № 7. – P. 3476-3484.
141. Escaich, S. The MUT056399 inhibitor of FabI is a new antistaphylococcal compound / S. Escaich, L. Prouvensier, M. Saccomani [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2011. – Vol. 55. – № 10. – P. 4692-4697.
142. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2012 // Stockholm: ECDC, 2014. – 82 p.
143. Fernandes, P. Solithromycin / P. Fernandes, D. Pereira, B. Jamieson [et al.] // *Drugs Fut.* – 2011. – Vol. 36. – № 10. – P. 751-758.

144. File Jr., T.M. Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, doubled-blinded, multicenter phase 3 trials of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia // T.M. File Jr., D.E. Low, P.B. Eckburg [et al.] // Clin Infect Dis. – 2010. – Vol. 51. – № 12. – P. 1395-1405.
145. Godycki-Cwirko, M. Public beliefs on antibiotics and symptoms of respiratory tract infections among rural and urban population in Poland: a questionnaire study / M. Godycki-Cwirko, J.W. Cals, N. Francis [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 2. – № 9 (10). – e109248.
146. Gonzales, R. “Get smart Colorado”: impact of a mass media campaign to improve community antibiotic use / R. Gonzales, K.K. Corbett, S. Wong [et al.] // Med Care. – 2008. – Vol. 46. – № 6. – P. 597-605.
147. Gordeev, M.F. New potent antibacterial oxazolidinone (MRX-I) with an improved class safety profile / M.F. Gordeev, Z.Y. Yuan // J Med Chem. – 2014. – Vol. 57. – № 11. – P. 4487-4497.
148. Grigoryan, L. Attitudes, beliefs and knowledge concerning antibiotic use and self-medication: a comparative European study / L. Grigoryan, J.G. Burgerhof, J.E. Degener [et al.] // Pharmacoepidemiol Drug Saf. – 2007. – Vol. 16. – № 11. – P. 1234-1243.
149. Grigoryan, L. Determinants of self-medication with antibiotics in Europe: the impact of beliefs, country wealth and the healthcare system / L. Grigoryan, J.G.M. Burgerhof, J.E. Degener [et al.] // J Antimicrob Chemother. – 2008. – Vol. 61. – № 5. – P. 1172-1179.
150. Grigoryan, L. Self-medication with antibiotics in Europe: a case for action / L. Grigoryan, D.L. Monnet, F.M. Haaijer-Ruskamp [et al.] // Current Drug Safety. – 2010. – Vol. 5. – № 4. – P. 329-332.
151. Grigoryan, L. Self-medication with antimicrobial drugs in Europe / L. Grigoryan, F.M. Haaijer-Ruskamp, J.G.M. Burgerhof [et al.] // Emerg Infect Dis. – 2006. – Vol. 12. – № 3. – P. 452-459.

152. Grossman, T. TP-271, a novel oral fluorocycline for community acquired respiratory and biothreat pathogens / T. Grossman, D. Hunt, H. Heine [et al.] // Abstr. 50th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother. – 2010. – Abstract F1-2156.
153. Group, M.N. Antibiotic overuse: the influence of social norms / M.N. Group // Journal of the American College of Surgeons. – 2008. – Vol. 207. – № 2. – P. 265-275.
154. Gualano, M.R. General population's knowledge and attitudes about antibiotics: a systematic review and meta-analysis / M.R. Gualano, R. Gili, G. Scaioli [et al.] // Pharmacoepidemiol Drug Saf. – 2015. – Vol. 24. – № 1. – P. 2-10.
155. Gulliford, M.C. Safety of reduced antibiotic prescribing for self-limiting respiratory tract infections in primary care: cohort study using electronic health records [Электронный ресурс] / M.C. Gulliford, M.V. Moore, P. Little [et al.] // BMJ. – 2016. – Режим доступа: <http://www.bmj.com/content/bmj/354/bmj.i3410.full.pdf>.
156. Gupta, K. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases / K. Gupta, T.M. Hooton, K.G. Naber [et al.] // Clin Infect Dis. – 2011. – Vol. 52. – № 5. – e103-e120.
157. Hadi U. Cross-sectional study of availability and pharmaceutical quality of antibiotics requested with or without prescription (Over The Counter) in Surabaya, Indonesia / U. Hadi, P. van den Broek, E.P. Kolopaking [et al.] // BMC Infect Dis. – 2010. – Vol. 9. – № 10. – P. 203.
158. Hafkin, B. Efficacy and safety of AFN-1252, the first Staphylococcus-specific antibacterial agent, in the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections, including those in patients with significant comorbidities / B. Hafkin, N. Kaplan, B. Murphy // Antimicrob Agents Chemother. – Vol. 60. – № 3. – P. 1695-1701.

159. Harris, A.M. Appropriate Antibiotic Use for Acute Respiratory Tract Infection in Adults: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention / A.M. Harris, L.A. Hicks, A. Qaseem // *Ann Intern Med.* – 2016. – Vol. 164. – № 6. – P. 425-434.
160. Higuchi, S. Anti-multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* activity of DS-8587: In vitro activity and in vivo efficacy in a murine calf muscle infection model / S. Higuchi, Y. Kurosaka, S. Uoyama [et al.] // *Journal of Infection and Chemotherapy.* – 2014. – Vol. 20. – № 5. – P. 312-316.
161. Höffken, G. Guidelines of the Paul-Ehrlich-Society of Chemotherapy, the German Respiratory Diseases Society, the German Infectious Diseases Society and of the Competence Network CAPNETZ for the Management of Lower Respiratory Tract Infections and Community-acquired Pneumonia / G. Höffken, J. Lorenz, W. Kern [et al.] // *Pneumologie.* – 2010. – Vol. 64. – № 3. – P. 149-154.
162. Hoque R. Intern doctors' views on the current and future antibiotic resistance situation of Chattagram Maa O Shishu Hospital Medical College, Bangladesh / R. Hoque, A. Mostafa, M. Haque // *Ther Clin Risk Manag.* – 2015. – Vol. 11. – P. 1177-1185.
163. Ilhan, M.N. Self-medication with antibiotics: questionnaire survey among primary care center attendants / M.N. Ilhan, E. Durukan, S.O. Ilhan [et al.] // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* – 2009. – Vol. 18. – № 12. – P. 1150-1157.
164. IMS Health. Global Outlook for Medicines Through 2018 [Электронный ресурс] // IMS Health. – 2014. – Режим доступа: <http://www.imshealth.com/en/thought-leadership/ims-institute/reports/global-outlook-for-medicines-through-2018>.
165. IMS Health. The Global Use of Medicines: Outlook Through 2015 [Электронный ресурс] // IMS Health. – 2011. – Режим доступа: http://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Reports/The%20Global%20Use%20of%20Medicines%202015/Global_Use_of_Medicines_Report2015.pdf.

166. IMS Health. The Global Use of Medicines: Outlook Through 2016 [Электронный ресурс] // IMS Health. – 2012. – Режим доступа: http://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Reports/The%20Global%20Use%20of%20Medicines%20Outlook%20Through%202016/Medicines_Outlook_Through_2016_Report.pdf.
167. IMS Health. The Global Use of Medicines: Outlook Through 2017 [Электронный ресурс] // IMS Health. – 2013. – Режим доступа: <http://www.imshealth.com/en/thought-leadership/ims-institute/reports/global-use-of-medicines-outlook-through-2017>.
168. IMS Health. Аптечный рынок РФ по итогам 2010 г. [Электронный ресурс] / IMS Health // Remedium.ru: Новости медицины и фармации. – 2012. – 22 фев. – Режим доступа: <http://www.remedium.ru/analytics/detail.php?ID=50529>.
169. IndexBox Marketing. World: Antibiotics – Market Report. Analysis and Forecast to 2020 [Электронный ресурс] / IndexBox Marketing // AB Newswire. – 2015. – Режим доступа: http://www.abnewswire.com/pressreleases/global-antibiotics-market-analysis-and-forecast-to-2020_35041.html.
170. Infectious Diseases Society of America. Letter to President Obama and Swedish Prime Minister Reinfeldt [Электронный ресурс] // IDSA. – 2009. – November 20. – Режим доступа: <http://www.idsociety.org/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=15752>.
171. Jacobs, M.R. Retapamulin: a semisynthetic pleuromutilin compound for topical treatment of skin infections in adults and children / M.R. Jacobs // Future Microbiol. – 2007. – Vol. 2. – № 6. – P.591-600.
172. Jeong, J.-W. In Vitro and In Vivo Activities of LCB01-0371, a New Oxazolidinone / J.-W. Jeong, S.-J. Jung, H.-H. Lee [et al.] // Antimicrob Agents Chemother. – 2010. – Vol. 54. – № 12. – P. 5359-5362.
173. Kim, S.S. Public knowledge and attitudes regarding antibiotic use in South Korea / S.S. Kim, S. Moon, E.J. Kim // J Korean Acad Nurs. – 2011. – Vol. 41. – № 6. – P. 742-749.

174. Kingsley, J. A randomized, double-blind, Phase 2 study to evaluate subjective and objective outcomes in patients with acute bacterial skin and skin structure infections treated with delafloxacin, linezolid or vancomycin / J. Kingsley, P. Mehra, L.E. Lawrence [et al.] // *J Antimicrob Chemother.* – 2016. – Vol. 71. – № 3. – P. 821-829.
175. Koga, T. Potent in vitro activity of tomopenem (CS-023) against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* / T. Koga, N. Masuda, M. Kakuta [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2008. – Vol. 52. – № 8. – P. 2849-2854.
176. Kotwani, A. Antibiotic-Prescribing Practices of Primary Care Prescribers for Acute Diarrhea in New Delhi, India / A. Kotwani, R.R. Chaudhury, K. Holloway // *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research.* – 2012. – Vol. 15, Suppl 1. – S116-119.
177. Larson, E. Community Factors in the Development of Antibiotic Resistance / E. Larson // *Annual Review of Public Health.* – 2007. – Vol. 28. – P. 435-447.
178. Leeb, M. Antibiotics: a shot in the arm / M. Leeb // *Nature.* – 2004. – Vol. 431. – P. 892-893.
179. Leuthner, K.D. In vitro activity of the new multivalent glycopeptide-cephalosporin antibiotic TD-1792 against vancomycin-nonsusceptible *Staphylococcus* isolates / K.D. Leuthner, C. Vidaillac, C.M. Cheung [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2010. – Vol. 54. – № 9. – P. 3799-3803.
180. Levy, S.B. Antibiotic resistance-the problem intensifies / S.B. Levy // *Adv Drug Deliv Rev.* – 2005. – Vol. 57. – № 10. – P. 1446-1450.
181. Li, C.-R. In Vivo Antibacterial Activity of MRX-I, a New Oxazolidinone / C.-R. Li, Q.-Q. Zhai, X.-K. Wang [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2014. – Vol. 58. – № 4. – P. 2418-2421.
182. Li, G.Q. In vivo antibacterial activity of chinfloxacin, a new fluoroquinolone antibiotic / G.Q. Li, X.G. Bai, C.R. Li [et al.] // *J Antimicrob Chemother.* – 2012. – Vol. 67. – № 4. – P. 955-961.

183. Lin, J. Mechanisms of antibiotic resistance / J. Lin, K. Nishino, M.C. Roberts [et al.] // *Front Microbiol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 34.
184. Lindbaek, M. Prescribing antibiotics to patients with acute cough and otitis media / M. Lindbaek // *British Journal of General Practice.* – 2006. – Vol. 56. – № 524. – P. 164-166.
185. Ling Oh, A. Public knowledge and attitudes towards antibiotic usage: a cross-sectional study among the general public in the state of Penang, Malaysia / A. Ling Oh, M.A. Hassali, M.S. Al-Haddad [et al.] // *J Infect Dev Ctries.* – 2011. – Vol. 28. – № 5 (5). – P. 338-347.
186. Livermore, D.M. Activity of biapenem (RPX2003) combined with the boronate β -lactamase inhibitor RPX7009 against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae / D.M. Livermore, S. Mushtaq // *J Antimicrob Chemother.* – 2013. – Vol. 68. – № 8. – P. 1825-1831.
187. Livermore, D.M. Activity of the anti-MRSA carbapenem razupenem (PTZ601) against Enterobacteriaceae with defined resistance mechanisms / D.M. Livermore, S. Mushtaq, M. Warner // *J Antimicrob Chemother.* – 2009. – Vol. 64. – № 2. – P. 330-335.
188. Livermore, D.M. Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact / D.M. Livermore // *Clin Infect Dis.* – 2003. – Vol. 36 (Suppl. 1). – S11-S23.
189. Livermore, D.M. British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party on The Urgent Need: Regenerating Antibacterial Drug Discovery and Development. Discovery research: the scientific challenge of finding new antibiotics / D.M. Livermore // *J Antimicrob Chemother.* – 2011. – Vol. 66. – № 9. – P. 1941-1944.
190. Llor, C. The sale of antibiotics without prescription in pharmacies in Catalonia, Spain / C. Llor, J.M. Costa // *Clin Infect Dis.* – 2009. – Vol. 48. – № 10. – P. 1345-1349.
191. Lock, R.L. Cell-division inhibitors: new insights for future antibiotics / R.L. Lock, E.J. Harry // *Nature Reviews Drug Discovery.* – 2008. – Vol. 7. – P. 324-338.

192. Louie, T.J. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection / T.J. Louie, M.A. Miller, K.M. Mullane [et al.] // *N Engl J Med.* – 2011. – Vol. 364. – № 5. – P. 422-431.
193. Mahajan, G. In Vitro and In Vivo Activities of Antibiotic PM181104 / G. Mahajan, B. Thomas, R. Parab [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2013. – Vol. 57. – № 11. – P. 5315-5319.
194. Marković-Peković, V. Self-medication with antibiotics in the Republic of Srpska community pharmacies: pharmacy staff behavior / V. Marković-Peković, N. Grubiša // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* – 2012. – Vol. 21. – P. 1130-1153.
195. Mascio, C.T. In vitro and in vivo characterization of CB-183315, a novel lipopeptide antibiotic for treatment of *Clostridium difficile* / C.T. Mascio, L.I. Mortin, K.T. Howland [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2012. – Vol. 56. – № 10. – P. 5023-5030.
196. McClure, N.S. Slowing evolution is more effective than enhancing drug development for managing resistance [Электронный ресурс] / N.S. McClure, T. Day // *Cornell University Library.* – 2013. – Режим доступа: <http://arxiv.org/abs/1304.7715>.
197. McCullough, A.R. A systematic review of the public's knowledge and beliefs about antibiotic resistance / A.R. McCullough, S. Parekh, J. Rathbone [et al.] // *J Antimicrob Chemother.* – 2016. – Vol. 71. – № 1. – P. 27-33.
198. McCullough, A.R. Not in my backyard: a systematic review of clinicians' knowledge and beliefs about antibiotic resistance / A.R. McCullough, J. Rathbone, S. Parekh [et al.] // *J Antimicrob Chemother.* – 2015. – Vol. 70. – № 9. – P. 2465-2473.
199. McKee, M. Antibiotic use for the treatment of upper respiratory infections in a diverse community / M. McKee, L. Mills, A. Mainous // *J Fam Pract.* – 1999. – Vol. 48. – P. 993-996.
200. McNulty, C.A. Don't wear me out – the public's knowledge of and attitudes to antibiotic use / C.A. McNulty, P. Boyle, T. Nichols [et al.] // *J Antimicrob Chemother.* – 2007. – Vol. 59. – № 4. – P. 727-738.

201. McPherson, C.J. Clinically relevant gram-negative resistance mechanisms have no effect on the efficacy of MC-1, a novel siderophore-conjugated monocarbam / C.J. McPherson, L.M. Aschenbrenner, B.M. Lacey [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2012. – Vol. 56. – № 12. – P. 6334-6342.
202. Means, A.R. Correlates of Inappropriate Prescribing of Antibiotics to Patients with Malaria in Uganda [Электронный ресурс] / A.R. Means, M.R. Weaver, S.M. Burnett [et al.] // *PloS ONE.* – 2014. – Vol. 9. – № 2. – e90179. – Режим доступа:
<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371%2Fjournal.pone.0090179>.
203. Miesel, L. Kibdelomycin Is a Potent and Selective Agent against Toxigenic *Clostridium difficile* / L. Miesel, D.W. Hecht, J.R. Osmolski [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2014. – Vol. 58. – № 4. – P. 2387-2392.
204. Misurski, D.A. Inappropriate Antibiotic Prescribing in Managed Care Subjects with Influenza / D.A. Misurski, D.A. Lipson, A.K. Changolkar // *The American Journal of Managed Care.* – 2011. – Vol. 17. – № 9. – P. 601-608.
205. Mitsi, G. Patterns of antibiotic use among adults and parents in the community: a questionnaire-based survey in a Greek urban population / G. Mitsi, E. Jelastopulu, H. Basiaris et al. // *Int J Antimicrob Agents.* – 2005. – Vol. 25. – № 5. – P. 439-443.
206. Morgan, D.J. Non-prescription antimicrobial use worldwide: a systematic review / D.J. Morgan, I.N. Okeke, R. Laxminarayan [et al.] // *Lancet Infect Dis.* – 2011. – Vol. 11. – № 9. – P. 692-701.
207. Morrissey, I. ME1036, a novel carbapenem, with enhanced activity against clinical isolates causing bacteraemic community-acquired pneumonia / I. Morrissey, D. Biek, R. Janes // *J Antimicrob Chemother.* – 2009. – Vol. 64. – № 1. – P. 209-210.
208. Mouhieddine, T.H. Assessing the Lebanese population for their knowledge, attitudes and practices of antibiotic usage / T.H. Mouhieddine, Z. Olleik, M.M. Itani [et al.] // *J Infect Public Health.* – 2015. – Vol. 8. – № 1. – P. 20-31.

209. Mukonzo, J.K. Over-the-counter suboptimal dispensing of antibiotics in Uganda / J.K. Mukonzo, P.M. Namuwenge, G. Okure [et al.] // *J Multidiscip Healthc.* – 2013. – Vol. 20. – № 6. – P. 303-310.
210. Mullane, K. Multicenter, randomized clinical trial to compare the safety and efficacy of LFF571 and vancomycin for *Clostridium difficile* infections / K. Mullane, C. Lee, A. Bressler [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2015. – Vol. 59. – № 3. – P. 1435-1440.
211. Napolitano, F. Public knowledge, attitudes, and experience regarding the use of antibiotics in Italy / F. Napolitano, M.T. Izzo, G. Di Giuseppe [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 23. – № 8 (12). – e84177.
212. Nga, D.T.T. Antibiotic sales in rural and urban pharmacies in northern Vietnam: an observational study [Электронный ресурс] / D.T.T. Nga, N.T.K. Chuc, N.P. Hoa, et al. // *BMC Pharmacology and Toxicology.* – 2014. – Vol. 15. – № 6. – Режим доступа: <http://www.biomedcentral.com/2050-6511/15/1/6>.
213. Noel, G.J. A randomized, double-blind trial comparing ceftobiprole medocartil with vancomycin plus ceftazidime for the treatment of patients with complicated skin and skin-structure infections / G.J. Noel, K. Bush, P. Bagchi [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2008. – Vol. 46. – № 5. – P. 647-655.
214. Noel, G.J. A randomized, evaluator-blind, phase 2 study comparing the safety and efficacy of omadacycline to those of linezolid for treatment of complicated skin and skin structure infections / G.J. Noel, M.P. Draper, H. Hait [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2012. – Vol. 56. – № 11. – P. 5650-5654.
215. Norrby, R. The bacterial challenge: time to react / R. Norrby, M. Powell, B. Aronsson [et al.] // Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control. – 2009. – Report No.: EMEA/576176/2009.
216. O'Brien, T.F. Integrated Multilevel Surveillance of the World's Infecting Microbes and Their Resistance to Antimicrobial Agents / T.F. O'Brien, J. Stelling // *Clinical Microbiology Reviews.* – 2011. – Vol. 24. – № 2. – P. 281-295.

217. Page, M.G.P. In Vitro Properties of BAL30072, a Novel Siderophore Sulfactam with Activity against Multiresistant Gram-Negative Bacilli / M.G.P. Page, C. Dantier, E. Desarbres // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2010. – Vol. 54. – № 6. – P. 2291-2302.
218. Pavydė, E. Public Knowledge, Beliefs and Behavior on Antibiotic Use and Self-Medication in Lithuania / E. Pavydė, V. Veikutis, A. Mačiulienė [et al.] // *Int J Environ Res Public Health.* – 2015. – Vol. 12. – № 6. – P. 7002-7016.
219. Perletti, G. CXA-101 / G. Perletti, V. Magri, F.M.E. Wagenlehner [et al.] // *Drugs Fut.* – 2010. – Vol. 35. – № 12. – P. 977-986.
220. Phillips, J.W. Discovery of kidelbergomycin, a potent new class of bacterial type II topoisomerase inhibitor by chemical-genetic profiling in *Staphylococcus aureus* / J.W. Phillips, M.A. Goetz, S.K. Smith [et al.] // *Chem Biol.* – 2011. – Vol. 18. – № 8. – P. 955-965.
221. Plachouras, D. Dispensing of antibiotics without prescription in Greece, 2008: another link in the antibiotic resistance chain / D. Plachouras, D. Kavatha, A. Antoniadou [et al.] // *Euro Surveill.* – 2010. – Vol. 18. – № 15 (7). – pii: 19488.
222. Poole, R.M. Nemonoxacin: first global approval / R.M. Poole // *Drugs.* – 2014. – Vol. 74. – № 12. – P. 1445-1453.
223. Profi Online Research. Как россияне заботятся о своем здоровье? [Электронный ресурс] : пресс-релиз // Profi Online Research. – 2009. – Режим доступа: <http://profiresearch.ru/files/pr200209.pdf>.
224. Prokocimer, P. Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: the ESTABLISH-1 randomized trial / P. Prokocimer, C. de Anda, E. Fang [et al.] // *JAMA.* – 2013. – Vol. 309. – № 6. – P. 559-569.
225. Pucci, M.J. Investigational Antimicrobial Agents of 2013 / M.J. Pucci, K. Bush // *Clin Microbiol Rev.* – 2013. – Vol. 26. – № 4. – P. 792-821.
226. Pulcini, C. Junior doctors' knowledge and perceptions of antibiotic resistance and prescribing: a survey in France and Scotland / C. Pulcini, F. Williams, N. Molinari [et al.] // *Clin Microbiol Infect.* – 2011. – Vol. 17. – № 1. – P. 80-87.

227. Rafie, S. Cethromycin: a promising new ketolide antibiotic for respiratory infections / S. Rafie, C. MacDougall, C.L. James // *Pharmacotherapy*. – 2010. – Vol. 30. – № 3. – P. 290-303.
228. Raschi, E. Exposure to antibacterial agents with QT liability in 14 European countries: trends over an 8-year period / E. Raschi, E. Poluzzi, C. Zuliani [et al.] // *Br J Clin Pharmacol*. – 2008. – Vol. 67. – № 1. – P. 88-98.
229. Remy, J.M. Activity of delafloxacin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: resistance selection and characterization / J.M. Remy, C.A. Tow-Keogh, T.S. McConnell [et al.] // *J Antimicrob Chemother*. – 2012. – Vol. 67. – P. 2814-2820.
230. Ro, S. Phase 2a Study of CG400549 for the Treatment of ABSSSI Caused by MRSA [Электронный ресурс] / S. Ro, J. Overcash, S. Green [et al.] // *ICAAC*. – 2013. – Режим доступа: http://www.icaaconline.com/php/icaac2013abstracts/data/papers/2013/late/2013_L-206b.htm.
231. Rubinstein, E. Toronto Declaration to Combat Antimicrobial Resistance. Proceedings of the Global Resistance Day, 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy / E. Rubinstein, A. Ronald // Toronto, Ontario, Canada; 2000.
232. Sabry, N.A. Antibiotic dispensing in Egyptian community pharmacies: An observational study [Электронный ресурс] / N.A. Sabry, S.F. Farid, D. Dawoud // *Research in Social and Administrative Pharmacy*. – 2013. – Vol. 10. – № 1. – Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/236690927_Antibiotic_dispensing_in_Egyptian_community_pharmacies_An_observational_study.
233. Sahin, H. Evaluation of primary health care physicians' knowledge on rational antibiotic use / H. Sahin, G. Arsu, D. Köseli [et al.] // *Mikrobiyol Bul*. – 2008. – Vol. 42. – № 2. – P. 343-348.

234. Salunkhe, S.D. Study of over the counter sale of antimicrobials in pharmacy outlets in Pune, India: a cross sectional study / S.D. Salunkhe, V.A. Pandit, J.S. Dawane et al. // *Int J Pharm Bio Sci.* – 2013. – Vol. 4. – № 2. – P. 616-622.
235. Sawair, F.A. Assessment of self-medication of antibiotics in a Jordanian population / F.A. Sawair, Z.H. Baqain, A. Abu Karaky [et al.] // *Med Princ Pract.* – 2009. – Vol. 18. – № 1. – P. 21-25.
236. Scanfeld, D. Dissemination of health information through social networks: twitter and antibiotics / D. Scanfeld, V. Scanfeld, E.L. Larson // *Am J Infect Control.* – 2010. – Vol. 38. – № 3. – P. 182-188.
237. Schaadt, R. In vitro activity of TR-700, the active ingredient of the antibacterial prodrug TR-701, a novel oxazolidinone antibacterial agent / R. Schaadt, D. Sweeney, D. Shinabarger [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2009. – Vol. 53. – № 8. – P. 3236-3239.
238. Schneider, T. The lipopeptide antibiotic Friulimicin B inhibits cell wall biosynthesis through complex formation with bactoprenol phosphate / T. Schneider, K. Gries, M. Josten [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2009. – Vol. 53. – № 4. – P. 1610-1618.
239. Septimus, E.J. Clinical Challenges in Addressing Resistance to Antimicrobial Drugs in the Twenty-First Century / E.J. Septimus, K.M. Kuper // *Clin Pharmacol Ther.* – 2009. – Vol. 86. – № 3. – P. 336-339.
240. Shehadeh, M. Knowledge, attitudes and behavior regarding antibiotics use and misuse among adults in the community of Jordan. A pilot study / M. Shehadeh, G. Suaifan, R.M. Darwish [et al.] // *Saudi Pharmaceutical Journal.* – 2012. – Vol. 20. – № 2. – P. 125-133.
241. Shet, A. Pharmacy-based dispensing of antimicrobial agents without prescription in India: appropriateness and cost burden in the private sector / A. Shet, S. Sundaresan, B.C. Forsberg // *Antimicrob Resist Infect Control.* – 2015. – Vol. 4. – P. 55.
242. Solomkin, J. Ceftolozane/tazobactam plus Metronidazole for Complicated Intra-abdominal Infections in an Era of Multidrug Resistance: Results from a

- Randomized, Double-blind, Phase 3 Trial (ASPECT-cIAI) / J. Solomkin, E. Hershberger, B. Miller [et al.] // Clin Infect Dis. – 2015. – Vol. 60. – № 10. – P. 1462-1471.
243. Spindler, C. Swedish guidelines on the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults – Swedish Society of Infectious Diseases 2012 / C. Spindler, K. Strålin, L. Eriksson [et al.] // Scand J Infect Dis. – 2012. – Vol. 44. – № 12. – P. 885-902.
244. Srinivasan, A. A survey of knowledge, attitudes, and beliefs of house staff physicians from various specialties concerning antimicrobial use and resistance / A. Srinivasan, X. Song, A. Richards [et al.] // Arch Intern Med. – 2004. – Vol. 12. – № 164 (13). – P. 1451-1456.
245. Stoehr, U. Мировой фармацевтический рынок 2013: «Быстрее, выше, сильнее» [Электронный ресурс] / U. Stoehr // Аптека. – 2014. – № 939 (18). – Режим доступа: <http://www.apteka.ua/article/288827>.
246. Stoehr, U. Мировой фармацевтический рынок в 2014 году: «Гонка продолжается» [Электронный ресурс] / U. Stoehr // Фармацевтическое обозрение Казахстана. – 2015. – Режим доступа: <http://pharm.reviews/analitika/item/328-mirovoj-farmatsevticheskij-rynok-v-2014-godu-gonka-prodolzhaetsya>.
247. SumOfUs. Bad Medicine. How the pharmaceutical industry is contributing to the global rise of antibiotic-resistant superbugs // SumOfUs. – 2015.
248. Sun, Q. Overuse of antibiotics for the common cold – attitudes and behaviors among doctors in rural areas of Shandong Province, China / Q. Sun, O.J. Dyar, L. Zhao [et al.] // BMC Pharmacol Toxicol. – 2015. – Vol. 16. – P. 6.
249. Synovate Comcon Healthcare. Возрастающая роль первостольника в выборе препарата покупателями [Электронный ресурс] : пресс-релиз // Synovate Comcon Healthcare. – 2014. – Режим доступа: <http://www.synovate.ru/default.asp?artID=2955>.

250. Tamim, H.M. Risk of breast cancer in relation to antibiotic use / H.M. Tamim, J.A. Hanley, A.H. Hajeer [et al] // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* – 2008. – Vol. 17. – P. 144-150.
251. Tomozawa, T. In vitro postantibiotic effects of tomopenem (CS-023) against *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* / T. Tomozawa, C. Sugihara, M. Kakuta [et al.] // *J Med Microbiol.* – 2010. – Vol. 59. – № 4. – P. 438-441.
252. Transparency Market Research. Antibiotic Market – Global Industry Size, Share, Trends, Analysis And Forecast 2012 – 2018 [Электронный ресурс] // Transparency Market Research. – 2015. – Режим доступа: <http://www.transparencymarketresearch.com/antibiotic-market.html>.
253. Väänänen, M.H. Self-medication with antibiotics – does it really happen in Europe? / M.H. Väänänen, K. Pietilä, M. Airaksinen // *Health Policy.* – 2006. – Vol. 77. – № 2. – P. 166-171.
254. Vallin, M. Knowledge and Attitudes towards Antibiotic Use and Resistance – A Latent Class Analysis of a Swedish Population-Based Sample / M. Vallin, M. Polyzoi, G. Marrone [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 20. – № 11 (4). – e0152160.
255. Van Boeckel, T.P. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data / T.P. van Boeckel, S. Gandra, A. Ashok [et al.] // *Lancet Infect Dis.* – 2014. – Vol. 14. – № 8. – P. 742-750.
256. Van Rensburg, D.J.J. Efficacy and Safety of Nemonoxacin versus Levofloxacin for Community-Acquired Pneumonia / D.J.J. van Rensburg, R.-P. Perng, I.H. Mitha [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2010. – Vol. 54. – № 10. – P. 4098-4106.
257. Vanden Eng, J. Consumer attitudes and use of antibiotics / J. Vanden Eng, R. Marcus, J.L. Hadler [et al.] // *Emerg Infect Dis.* – 2003. – Vol. 9. – № 9. – P. 1128-1135.
258. Volpato, D.E. Use of antibiotics without medical prescription / D.E. Volpato, B.V. de Souza, L.G. Dalla Rosa [et al.] // *Braz J Infect Dis.* – 2005. – Vol. 9. – № 4. – P. 288-291.

259. Wagenlehner, F.M. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI) / F.M. Wagenlehner, O. Umeh, J. Steenbergen [et al.] // The Lancet. – 2015. – Vol. 385. – № 9981. – P. 1949-1956.
260. Wang, X. Biapenem Study Collaborative Group. Biapenem versus meropenem in the treatment of bacterial infections: a multicenter, randomized, controlled clinical trial / X. Wang, X. Zhang, Z. Zong [et al.] // Indian J Med Res. – 2013. – Vol. 138. – № 6. – P. 995-1002.
261. Weese, J. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: an emerging pathogen in small animals / J. Weese // J Am Anim Hosp Assoc. – 2005. – Vol. 41. – P. 150-157.
262. Wester, C.W. Antibiotic resistance: a survey of physician perceptions / C.W. Wester, L. Durairaj, A.T. Evans [et al.] // Arch Intern Med. – 2002. – Vol. 28. – № 162 (19). – P. 2210-2216.
263. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2016 [Электронный ресурс] // WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. – 2016. – Режим доступа: http://www.whocc.no/atc_ddd_index.
264. WHO Media centre. The 10 leading causes of death in the world, 2000 and 2012 // WHO. – Fact sheet №310. – 2014, May. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
265. WHO. Global Health Observatory (GHO) data. Causes of child mortality, 2014 [Электронный ресурс] // WHO. – 2014. – Режим доступа: http://www.who.int/gho/child_health/mortality/causes/en/.
266. WHO. The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action // WHO, 2013. – 130 с.
267. WHO. The WHO Model List of Essential Medicines ADULTS 19th edition [Электронный ресурс] // WHO. – 2015. – Режим доступа: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en>.

268. Widayati, A. Knowledge and beliefs about antibiotics among people in Yogyakarta City Indonesia: a cross sectional population-based survey / A. Widayati, S. Suryawati, C. de Crespigny [et al.] // *Antimicrob Resist Infect Control*. – 2012. – Vol. 23. – № 1 (1). – P. 38.
269. Wood, F. Primary care clinicians' perceptions of antibiotic resistance: a multi-country qualitative interview study / F. Wood, C. Phillips, L. Brookes-Howell [et al.] // *J Antimicrob Chemother*. – 2013. – Vol. 68. – № 1. – P. 237-243.
270. Woodhead, M. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – full version / M. Woodhead, F. Blasi, S. Ewig [et al.] // *Clin Microbiol Infect*. – 2011. – Vol. 17. – Suppl. 6. – P. 1-59.
271. World Economic Forum. Global Risks 2013, 8th edition [Электронный ресурс] / editor in chief L. Howell // World Economic Forum. – 2013. – Режим доступа: http://www3.weforum.org/docs/WEF_GlobalRisks_Report_2013.pdf.
272. Wutzke, S.E. Evaluation of a national programme to reduce inappropriate use of antibiotics for upper respiratory tract infections: effects on consumer awareness, beliefs, attitudes and behaviour in Australia / S.E. Wutzke, M.A. Artist, L.A. Kehoe [et al.] // *Health Promot Int*. – 2007. – Vol. 22. – № 1. – P. 53-64.
273. You, J.H. Public knowledge, attitudes and behavior on antibiotic use: a telephone survey in Hong Kong / J.H. You, B. Yau, K.C. Choi [et al.] // *Infection*. – 2008. – Vol. 36. – № 2. – P. 153-157.
274. Zhanel, G.G. Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination / G.G. Zhanel, C.D. Lawson, H. Adam [et al.] // *Drugs*. – 2013. – Vol. 73. – № 2. – P. 159-177.
275. Zhanel, G.G. Oritavancin: Mechanism of Action / G.G. Zhanel, F. Schweizer, J.A. Karlowsky // *Clin Infect Dis*. – 2012. – Vol. 54. – Suppl. 3. – S214-219.
276. Zhanel, G.G. Review of Eravacycline, a Novel Fluorocycline Antibacterial Agent / G.G. Zhanel, D. Cheung, H. Adam [et al.] // *Drugs*. – 2016. – Vol. 76. – № 5. – P.567-588.
277. Zhang, S. In vivo Efficacy of CB-027 against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, and Ceftazidime-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* and

Klebsiella pneumoniae Infections in Mice [Электронный ресурс] / S. Zhang, L.I. Mortin, Y. Li [et al.] // ICAAC. – 2013. – Режим доступа: http://www.icaaconline.com/php/icaac2013abstracts/data/papers/2012/F/2012_F-846.htm.

278. Zhang, W. Identification and characterization of the anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* WAP-8294A2 biosynthetic gene cluster from *Lysobacter enzymogenes* OH11 / W. Zhang, Y. Li, G. Qian [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2011. – Vol. 55. – № 12. – P. 5581-5589.

279. Zoorob, R. Antibiotic Use in Acute Upper Respiratory Tract Infections / R. Zoorob, M.A. Sidani, R.D. Fremont [et al.] // *American Family Physician.* – 2012. – Vol. 86. – № 9. – P. 817-822.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Анкета врача

Уважаемый респондент!

В рамках анализа рынка антибиотиков кафедра фармакологии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского проводит изучение мнения врачей по вопросам применения антибиотиков. Просим Вас ответить на вопросы анкеты. Мы гарантируем Вам полную анонимность, все результаты будут использованы в обобщенном виде.

Пожалуйста, выберите наиболее подходящий Вам ответ, отметив его любым знаком. При необходимости впишите недостающий вариант.

1. Ваш пол
 - ☐ мужской
 - ☐ женский
2. Ваш возраст (впишите) _____ лет
3. Ваша врачебная специальность (впишите) _____
4. Ваш стаж работы по специальности (впишите) _____ лет
5. Насколько часто Вы назначаете пациентам антибиотики?
 - ☐ постоянно (несколько раз в день)
 - ☐ регулярно (каждый день)
 - ☐ периодически
6. Как часто Вы выписываете пациенту рецепт при назначении антибиотика?
 - ☐ всегда (пожалуйста, перейдите к вопросу 8)
 - ☐ часто
 - ☐ иногда
 - ☐ редко
 - ☐ никогда
7. В чем причина того, что Вы не выписываете рецепт?
 - ☐ не умею / не знаю правил оформления бланка
 - ☐ нет / не хватает рецептурных бланков
 - ☐ нет времени
 - ☐ считаю, что это не нужно
 - ☐ другое (впишите) _____
8. На какие особенности антибиотика Вы обращаете внимание пациента при назначении препарата? (выберите один или несколько ответов)
 - ☐ состав лекарственного препарата
 - ☐ показания для применения
 - ☐ противопоказания для применения
 - ☐ режим дозирования, способ введения, продолжительность лечения
 - ☐ меры предосторожности при применении
 - ☐ симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке
 - ☐ возможные побочные действия при применении лекарственного препарата
 - ☐ взаимодействие с другими лекарственными препаратами и (или) пищевыми продуктами
 - ☐ особенности применения лекарственного препарата беременными женщинами, женщинами в период грудного вскармливания, детьми, взрослыми, имеющими хронические заболевания
 - ☐ условия хранения
 - ☐ сведения о производителе лекарственного препарата
9. Пожалуйста, оцените по пятибалльной шкале, насколько сильно каждый из факторов влияет на выбор антибиотика при назначении (1 – совсем не влияет, 2 – влияет незначительно, 3 – влияет умеренно, 4 – влияет сильно, 5 – влияет очень сильно)

- ☐ эффективность препарата _____
☐ безопасность препарата _____
☐ удобство использования (лекарственная форма, дозировка) _____
☐ известность производителя, торговой марки _____
☐ дизайн упаковки _____
☐ доступность цены препарата для пациента _____
☐ рекомендации медицинских представителей, руководства _____
10. Чем Вы руководствуетесь при назначении антибиотика?
- ☐ стандартами лечения, утвержденными Минздравом РФ
☐ клиническими рекомендациями
☐ собственными / традиционными схемами лечения
☐ другое (впишите) _____
11. Какие антибиотики, по Вашему мнению, можно исключить из Перечня ЖНиВЛП, а какие, наоборот, необходимо включить в данный перечень? (впишите наименования)
- исключить _____
- включить _____
12. Какие антибиотики, по Вашему мнению, можно исключить из перечня ЛС, отпускаемых по льготным рецептам, а какие, наоборот, необходимо включить в данный перечень? (впишите наименования)
- исключить _____
- включить _____
13. Укажите, насколько часто Вы назначаете антибиотики указанных групп (0 – не назначаю, 1 – назначаю редко, 2 – назначаю умеренно, 3 – назначаю часто)

пенициллины	0	1	2	3
цефалоспорины	0	1	2	3
карбапенемы	0	1	2	3
макролиды	0	1	2	3
аминогликозиды	0	1	2	3
тетрациклины	0	1	2	3
полипептиды	0	1	2	3
другие	0	1	2	3

Пожалуйста, укажите препараты группы «Другие», если Вы назначаете такие препараты

14. Отметьте, какие антибиотики Вы используете. Укажите, при каких заболеваниях Вы назначаете данные препараты. Если Вы не используете данный препарат, пожалуйста, поставьте прочерк

Группа	МНН	Заболевание
Пенициллины	Бензилпенициллин	
	Феноксиметилпенициллин	
	Амоксициллин	
	Ампициллин	
	Оксациллин	
	Сультамициллин	
	Ампициллин+Оксациллин	
	Амоксициллин+Клавулановая кислота	
	Амоксициллин+Сульбактам	
	Ампициллин+Сульбактам	
	Пиперациллин+Тазобактам	
	Тикарциллин+Клавулановая кислота	

	Другой:	
Цефалоспорины	Цефазолин	
	Цефалексин	
	Цефалотин	
	Цефаклор	
	Цефамандол	
	Цефокситин	
	Цефуроксим	
	Цефдиторен	
	Цефиксим	
	Цефоперазон	
	Цефотаксим	
	Цефподоксим	
	Цефтазидим	
	Цефтибутен	
	Цефтриаксон	
	Цефоперазон+Сульбактам	
	Цефепим	
	Цефпиром	
	Цефтобипрол	
	Цеftarолин	
	Другой:	
Карбапенемы	Дорипенем	
	Меропенем	
	Эртапенем	
	Имипенем+Циластатин	
	Другой:	
Монобактамы	Азтреонам	
	Другой:	
Аминогликозиды	Канамицин	
	Стрептомицин	
	Гентамицин	
	Амикацин	
	Нетилмицин	
	Другой:	
Гликопептиды	Ванкомицин	
	Капреомицин	
	Другой:	
Полипептиды	Даптомицин	
	Колистин	
	Другой:	
Макролиды	Эритромицин	
	Кларитромицин	
	Джозамицин	
	Мидекамицин	
	Рокситромицин	
	Спирамицин	
	Азитромицин	
	Другой:	
Тетрациклины	Тетрациклин	
	Доксициклин	
	Миноциклин	
	Другой:	
Оксазолидиноны	Линезолид	
	Другой:	

Другие		

15. Оцените свои знания о препаратах группы антибиотиков
- ☐ в полном объеме знаком со структурой предложения и особенностями препаратов
 - ☐ знаком со структурой предложения и особенностями большей части препаратов
 - ☐ знаком со структурой предложения наиболее часто используемых препаратов и их основными особенностями
 - ☐ имею представление о некоторых препаратах данной группы
 - ☐ практически не знаком с данными препаратами
16. Является ли приемлемой, по Вашему мнению, сложившаяся практика реализации антибиотиков без рецепта врача?
- ☐ да, консультации фармацевта при выборе антибиотика достаточно
 - ☐ да, фармацевт может рекомендовать антибиотики в некоторых очевидных случаях (пожалуйста, укажите примеры таких случаев) _____
 - ☐ нет, антибиотик должен назначать только врач
17. Какие антибиотики можно применять при беременности?
- ☐ никакие
 - ☐ некоторые (впишите названия) _____
 - ☐ любые
18. Установите соответствие между антибиотиками и их побочным действием (каждому препарату может соответствовать несколько характеристик)
- | | |
|----------------------|-----------------------------|
| амоксиклав _____ | 1. нарушения слуха |
| азитромицин _____ | 2. диспепсия |
| цефиксим _____ | 3. аллергические реакции |
| доксциклин _____ | 4. головная боль |
| ампициллин _____ | 5. нарушение функций почек |
| klaritromitsin _____ | 6. нарушение функций печени |
| линезолид _____ | 7. кандидоз |
| | 8. угнетение кроветворения |
| | 9. аритмия |
19. Укажите особенности каждого из антибиотиков, выбрав их из предложенного списка (каждому препарату может соответствовать несколько характеристик)
- | | |
|---------------------|---|
| ампициллин _____ | 1. разрушается в желудочно-кишечном тракте |
| карбенициллин _____ | 2. устойчив к β -лактамазам |
| амоксиклав _____ | 3. накапливается в костной ткани |
| цефтриаксон _____ | 4. применяется 1 раз в сутки |
| цефиксим _____ | 5. не всасывается в желудочно-кишечном тракте |
| тиенам _____ | 6. обладает широким спектром действия |
| азтреонам _____ | 7. обладает узким спектром действия |
| эритромицин _____ | 8. является ингибитором MAO |
| азитромицин _____ | 9. является комбинированным препаратом |
| доксциклин _____ | 10. обладает бактерицидным действием |
| гентамицин _____ | 11. обладает бактериостатическим действием |
| амикацин _____ | 12. проникает через ГЭБ |
| линезолид _____ | 13. биодоступность зависит от приема пищи |
20. Укажите виды токсичности, характерные для препаратов данной группы (впишите)

пенициллины	
-------------	--

цефалоспорины	
карбапенемы	
макролиды	
аминогликозиды	
тетрациклины	
полипептиды	
линкозамиды	

21. Расположите представленные группы антибиотиков в порядке увеличения токсичности (1 – наименее токсичные препараты, 10 – наиболее токсичные препараты)

пенициллины	
цефалоспорины	
карбапенемы	
макролиды	
аминогликозиды	
тетрациклины	
полипептиды	
линкозамиды	

22. Расположите представленные антибиотики в порядке увеличения токсичности (1 – наименее токсичный препарат, 15 – наиболее токсичный препарат)

амоксиклав	
ампициллин	
бензилпенициллин	
цефиксим	
цефтриаксон	
эритромицин	
klarитромицин	
азитромицин	
линкомицин	
гентамицин	
амикацин	
тетрациклин	
доксидиклин	
хлорамфеникол	
линезолид	

23. Укажите, какой антибиотик следует назначить при данных заболеваниях (впишите наименование, лекарственную форму, дозировку, режим приема):

- инфекции верхних дыхательных путей (ринит, синусит, тонзиллит, фарингит) _____
- _____
- инфекции нижних дыхательных путей (бронхит, пневмония) _____
- _____
- отит _____
- _____
- язвенная болезнь желудка _____
- _____
- кишечные инфекции у взрослых _____
- _____
- кишечные инфекции у детей _____
- _____
- инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрит, цистит) _____
- _____

Дата заполнения анкеты _____

Благодарим Вас за участие в опросе!

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Анкета фармацевтического работника

Уважаемый респондент!

В рамках анализа рынка антибиотиков кафедра фармакологии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского проводит изучение мнения фармацевтических работников по вопросам применения антибиотиков. Просим Вас ответить на вопросы анкеты. Мы гарантируем Вам полную анонимность, все результаты будут использованы в обобщенном виде.

Пожалуйста, выберите наиболее подходящий Вам ответ, отметив его любым знаком. При необходимости впишите недостающий вариант.

1. Ваш пол
 - ☐ мужской
 - ☐ женский
2. Ваш возраст (впишите) _____ лет
3. Ваша квалификация
 - ☐ фармацевт
 - ☐ провизор
4. Ваш стаж работы по специальности (впишите) _____ лет
5. Насколько часто пациенты обращаются в аптеку за покупкой антибиотиков?
 - ☐ постоянно (несколько раз в день)
 - ☐ регулярно (каждый день)
 - ☐ периодически
6. Как часто в аптеку за антибиотиком обращаются пациенты без рецепта врача?
 - ☐ всегда
 - ☐ часто
 - ☐ иногда
 - ☐ редко
 - ☐ никогда
7. Требуете ли Вы у пациента предъявления рецепта при продаже антибиотика?
 - ☐ да, всегда
 - ☐ да, иногда
 - ☐ нет, никогда
8. Как часто пациент обращается к Вам за консультацией по поводу выбора и особенностей приема антибиотика?
 - ☐ всегда
 - ☐ иногда
 - ☐ никогда (пожалуйста, перейдите к вопросу 10)
9. На какие особенности антибиотика Вы обращаете внимание пациента при проведении консультации? (выберите один или несколько ответов)
 - ☐ состав лекарственного препарата
 - ☐ показания для применения
 - ☐ противопоказания для применения
 - ☐ режим дозирования, способ введения, продолжительность лечения
 - ☐ меры предосторожности при применении
 - ☐ симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

- ☐ возможные побочные действия при применении лекарственного препарата
- ☐ взаимодействие с другими лекарственными препаратами и (или) пищевыми продуктами
- ☐ особенности применения лекарственного препарата беременными женщинами, женщинами в период грудного вскармливания, детьми, взрослыми, имеющими хронические заболевания
- ☐ условия хранения
- ☐ сведения о производителе лекарственного препарата

10. Пожалуйста, оцените по пятибалльной шкале, насколько сильно каждый из факторов влияет на выбор антибиотика для рекомендации (1 – совсем не влияет, 2 – влияет незначительно, 3 – влияет умеренно, 4 – влияет сильно, 5 – влияет очень сильно)

- ☐ эффективность препарата _____
- ☐ безопасность препарата _____
- ☐ удобство использования (лекарственная форма, дозировка) _____
- ☐ известность производителя, торговой марки _____
- ☐ дизайн упаковки _____
- ☐ доступность цены препарата для пациента _____
- ☐ рекомендации медицинских представителей, руководства _____
- ☐ доход от реализации препарата _____

11. Укажите, насколько часто врачи назначают антибиотики указанных групп (0 – не назначают, 1 – назначают редко, 2 – назначают умеренно, 3 – назначают часто)

пенициллины	0	1	2	3
цефалоспорины	0	1	2	3
карбапенемы	0	1	2	3
макролиды	0	1	2	3
аминогликозиды	0	1	2	3
тетрациклины	0	1	2	3
полипептиды	0	1	2	3
другие	0	1	2	3

Пожалуйста, укажите препараты группы «Другие», если врачи назначают такие препараты

12. Какие препараты врачи назначают наиболее часто? (впишите наименования)

13. Укажите, насколько часто Вы рекомендуете антибиотики указанных групп (0 – не рекомендую, 1 – рекомендую редко, 2 – рекомендую умеренно, 3 – рекомендую часто)

пенициллины	0	1	2	3
цефалоспорины	0	1	2	3
карбапенемы	0	1	2	3
макролиды	0	1	2	3
аминогликозиды	0	1	2	3

тетрациклины	0	1	2	3
полипептиды	0	1	2	3
другие	0	1	2	3

Пожалуйста, укажите препараты группы «Другие», если Вы рекомендуете такие препараты

14. Какие препараты Вы рекомендуете наиболее часто? (впишите наименования)

15. Оцените свои знания о препаратах группы антибиотиков

- ☐ в полном объеме знаком с ассортиментом и особенностями препаратов
- ☐ знаком с ассортиментом и особенностями большей части препаратов
- ☐ знаком с ассортиментом наиболее часто используемых препаратов и их основными особенностями
- ☐ имею представление о некоторых препаратах данной группы
- ☐ практически не знаком с данными препаратами

16. Является ли приемлемой, по Вашему мнению, сложившаяся практика реализации антибиотиков без рецепта врача?

- ☐ да, консультации фармацевта при выборе антибиотика достаточно
- ☐ да, фармацевт может рекомендовать антибиотики в некоторых очевидных случаях (пожалуйста, укажите примеры таких случаев) _____

- ☐ нет, антибиотик должен назначать только врач

17. Какие антибиотики можно применять при беременности?

- ☐ никакие
- ☐ некоторые (впишите названия) _____

- ☐ любые

18. Установите соответствие между антибиотиками и их побочным действием (каждому препарату может соответствовать несколько характеристик)

- | | |
|---------------------|-----------------------------|
| амоксиклав _____ | 1. нарушения слуха |
| азитромицин _____ | 2. диспепсия |
| цеффиксим _____ | 3. аллергические реакции |
| доксциклин _____ | 4. головная боль |
| ампициллин _____ | 5. нарушение функций почек |
| кларитромицин _____ | 6. нарушение функций печени |
| линезолид _____ | 7. кандидоз |
| | 8. угнетение кроветворения |
| | 9. аритмия |

19. Расположите представленные группы антибиотиков в порядке увеличения токсичности (1 – наименее токсичные препараты, 10 – наиболее токсичные препараты)

пенициллины	
цефалоспорины	
карбапенемы	
макролиды	
аминогликозиды	
тетрациклины	
полипептиды	
линкозамиды	

20. Расположите представленные антибиотики в порядке увеличения токсичности (1 – наименее токсичный препарат, 15 – наиболее токсичный препарат)

амоксиклав	
ампициллин	
бензилпенициллин	
цефиксим	
цефтриаксон	
эритромицин	
klarитромицин	
азитромицин	
линкомицин	
гентамицин	
амикацин	
тетрациклин	
доксциклин	
хлорамфеникол	
линезолид	

21. Укажите, какой антибиотик следует назначить при данных симптомах (впишите наименование, лекарственную форму, дозировку, режим приема):

- симптомы ОРВИ _____
- _____
- влажный кашель _____
- _____
- насморк _____
- _____
- боль в горле, повышение температуры _____
- _____
- боль в желудке _____
- _____
- диарея _____
- _____
- боли при мочеиспускании _____
- _____
- боли внизу живота у женщин _____
- _____
- боли в суставах _____
- _____

22. Укажите, какой антибиотик следует назначить при данных заболеваниях (впишите наименование, лекарственную форму, дозировку, режим приема):

- инфекции верхних дыхательных путей (ринит, синусит, тонзиллит, фарингит) _____
- _____
- инфекции нижних дыхательных путей (бронхит, пневмония) _____
- _____

- отит _____
- язвенная болезнь желудка _____
- кишечные инфекции у взрослых _____
- кишечные инфекции у детей _____
- инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрит, цистит) _____

Дата заполнения анкеты _____

Благодарим Вас за участие в опросе!

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Анкета посетителя аптеки, приобретающего антибиотик

Уважаемый респондент!

В рамках анализа рынка антибиотиков кафедры фармакологии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского проводит изучение мнения посетителей аптек по вопросам применения антибиотиков. Просим Вас ответить на вопросы анкеты. Мы гарантируем Вам полную анонимность, все результаты будут использованы в обобщенном виде.

Пожалуйста, выберите наиболее подходящий Вам ответ, отметив его любым знаком. При необходимости впишите недостающий вариант.

1. Ваш пол
 - ☐ мужской
 - ☐ женский
2. Ваш возраст (впишите) _____ лет
3. Ваше образование
 - ☐ среднее
 - ☐ среднее специальное
 - ☐ высшее
4. Ваше семейное положение
 - ☐ женат / замужем
 - ☐ холост / не замужем
5. Сколько человек в Вашей семье? (впишите) _____ человек
6. Какой антибиотик Вы приобрели? (впишите название) _____
7. Для кого Вы приобрели данный препарат?
 - ☐ для себя
 - ☐ для детей
 - ☐ для иных родственников
 - ☐ другое (впишите) _____
8. Как Вы приняли решение о покупке данного антибиотика?
 - ☐ препарат назначил врач
 - ☐ препарат порекомендовал фармацевт / провизор
 - ☐ препарат посоветовали родственники / знакомые
 - ☐ принял(а) решение самостоятельно, основываясь на предыдущем опыте применения препарата
9. Если Вы приобрели препарат согласно назначению врача, укажите его специальность:
 - ☐ терапевт
 - ☐ педиатр
 - ☐ ЛОР
 - ☐ гастроэнтеролог
 - ☐ гинеколог
 - ☐ уролог / нефролог
 - ☐ хирург
 - ☐ другая (впишите) _____

10. Для лечения какого заболевания Вы собираетесь применять данный препарат? (впишите) _____
11. В каком режиме Вы собираетесь принимать данный препарат? (укажите частоту приёма и дозировку) _____
12. Какие побочные эффекты данного препарата Вам известны? (впишите) _____
13. Знакомитесь ли Вы с инструкцией по применению антибиотика перед его использованием?
- ☐ да, всегда
 - ☐ да, иногда
 - ☐ нет, никогда (пожалуйста, перейдите к вопросу 15)
14. На какие разделы инструкции по применению Вы обращаете внимание? (выберите один или несколько ответов)
- ☐ состав лекарственного препарата
 - ☐ показания для применения
 - ☐ противопоказания для применения
 - ☐ режим дозирования, способ введения, продолжительность лечения
 - ☐ меры предосторожности при применении
 - ☐ симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке
 - ☐ возможные побочные действия при применении лекарственного препарата
 - ☐ взаимодействие с другими лекарственными препаратами и (или) пищевыми продуктами
 - ☐ особенности применения лекарственного препарата беременными женщинами, женщинами в период грудного вскармливания, детьми, взрослыми, имеющими хронические заболевания
 - ☐ условия хранения
 - ☐ сведения о производителе лекарственного препарата
15. Есть ли антибиотики в Вашей домашней аптечке?
- ☐ нет
 - ☐ есть (укажите названия препаратов) _____
16. Часто ли Вы приобретаете антибиотики?
- ☐ часто (несколько раз в год)
 - ☐ иногда (1 раз в 1-2 года)
 - ☐ редко (реже 1 раза в 2 года)
17. Насколько часто Вы приобретаете антибиотики без назначения врача?
- ☐ всегда
 - ☐ часто
 - ☐ иногда
 - ☐ редко
 - ☐ никогда (пожалуйста, перейдите к вопросу 19)

18. Чем Вы руководствуетесь, когда приобретаете препарат без назначения врача?

(выберите один или несколько ответов)

- ☐ рекомендацией фармацевта / провизора
- ☐ советом родственников / знакомых
- ☐ личным опытом применения препарата
- ☐ другое (впишите) _____

19. Выписывает ли врач рецепт, назначая Вам антибиотик?

- ☐ да, всегда
- ☐ да, иногда
- ☐ нет, никогда

20. Требуется ли фармацевту предъявления рецепта при покупке антибиотика?

- ☐ да, всегда
- ☐ да, иногда
- ☐ нет, никогда

21. Обращаетесь ли Вы к фармацевту за консультацией, если антибиотик назначил врач?

- ☐ да, всегда
- ☐ да, иногда
- ☐ нет, никогда (пожалуйста, перейдите к вопросу 23)

22. Что побуждает Вас обратиться к фармацевту за консультацией?

- ☐ информация, полученная от врача, была непонятной
- ☐ информация, полученная от врача, была неполной
- ☐ при покупке препарата возникли дополнительные вопросы
- ☐ другое (впишите) _____

23. Пожалуйста, оцените по пятибалльной шкале, насколько сильно каждый из факторов влияет на выбор антибиотика (1 – совсем не влияет, 2 – влияет незначительно, 3 – влияет умеренно, 4 – влияет сильно, 5 – влияет очень сильно)

назначение врача	1	2	3	4	5
рекомендация фармацевта	1	2	3	4	5
предыдущий опыт приёма препарата	1	2	3	4	5
вид лекарственной формы (таблетки, порошок и пр.)	1	2	3	4	5
известность производителя	1	2	3	4	5
дизайн упаковки	1	2	3	4	5
цена препарата	1	2	3	4	5

Дата заполнения анкеты _____

Благодарим Вас за участие в опросе!