

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
**«МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-
СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. А.И. ЕВДОКИМОВА»**
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Дерюшкин Владимир Геннадьевич

**ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ
АНАЛИЗ ВЫБОРА АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ
АМБУЛАТОРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ
БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки)

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:
д.м.н., профессор Гацура С.В.**

Москва - 2021 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| ВВЕДЕНИЕ..... | 5 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... | 14 |
| 1.1. Эпидемиология и возбудители внебольничной пневмонии | 14 |
| 1.2. Антимикробная терапия при внебольничной пневмонии | 24 |
| 1.3. Состояние рассматриваемой проблемы в Российской Федерации... 31 | |
| 1.4. Фармакоэкономический анализ использования антимикробных препаратов для лечения внебольничной пневмонии | 34 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ | 45 |
| 2.1. Общая характеристика исследовательского пула..... | 45 |
| 2.2. Характеристика базы исследования..... | 47 |
| 2.3. Методика и дизайн исследования | 49 |
| 2.4. Описание исследовательских инструментов..... | 53 |
| 2.5. Методы статистического анализа..... | 55 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 57 |
| 3.1. Оценка компетенции рационального выбора лекарственных средств выпускниками медицинского вуза | 57 |
| 3.2. Анализ выбора антимикробных препаратов при нетяжелой внебольничной пневмонии выпускниками медицинского вуза..... | 61 |
| 3.3. Выбор антимикробных препаратов при внебольничной пневмонии – результаты опроса врачей и анализ реальной амбулаторной практики | 64 |
| 3.3.1. Данные пилотного исследования выбора антимикробных препаратов практикующими врачами..... | 65 |
| 3.3.2. Анализ данных назначения антимикробных препаратов в реальной врачебной практике..... | 67 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 3.3.3. Результаты анкетирования практикующих врачей – выбор антимикробных препаратов при внебольничной пневмонии..... | 72 |
| 3.3.4. Сравнительный анализ выбора антимикробных препаратов по данным анкетирования практикующих врачей и выпускников лечебного факультета..... | 74 |
| 3.3.5. Оценка уровня компетентности рационального назначения лекарственных препаратов..... | 78 |
| 3.4. Фармакоэкономический анализ..... | 79 |
| 3.4.1. Фармакоэкономический анализ назначения антимикробных препаратов первого выбора для амбулаторного лечения нетяжелой внебольничной пневмонии..... | 80 |
| 3.4.2. Фармакоэкономическое моделирование лечения нетяжелой внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях..... | 84 |
| 3.4.3. Фармакоэкономический анализ назначения антимикробных препаратов первого выбора для амбулаторного лечения нетяжелой внебольничной пневмонии по результатам анкетирования..... | 86 |
| ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ..... | 93 |
| 4.1. Динамика выбора антимикробных препаратов при лечении внебольничной пневмонии практикующими врачами..... | 93 |
| 4.2. Динамика выбора антимикробных препаратов при лечении внебольничной пневмонии выпускниками лечебного факультета медицинского вуза..... | 95 |
| 4.3. Фармакоэкономические оценки назначения антимикробных препаратов при лечении внебольничной пневмонии в реальной врачебной практике..... | 98 |
| ВЫВОДЫ..... | 101 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 103 |
| ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ..... | 104 |

| | |
|--------------------------------|------------|
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ | 105 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 106 |
| ПРИЛОЖЕНИЯ..... | 137 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Надлежащее использование лекарственных средств на всех уровнях оказания медицинской помощи остается до настоящего времени важнейшей проблемой клинической фармакологии [43]. Применение на практике принципов рациональной фармакотерапии является неотъемлемой компетенцией врача любой специальности, которая формируется в рамках освоения программы специалитета на основе федерального государственного образовательного стандарта (ФГОС) высшего медицинского образования и соответствующего профессионального стандарта «Врач-лечебник (врач-терапевт участковый)» [63, 66].

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), под термином «рациональная фармакотерапия» подразумевается, что пациенты получают лекарственные средства (ЛС) в соответствии с их клиническими потребностями, в правильных дозах, в течение адекватного периода времени, а также с наименьшими затратами для них и для системы здравоохранения в целом [100].

Лекарственная терапия является эффективным инструментом в ежедневной работе врачей любых специальностей. Однако в практике врача первичного звена она занимает абсолютно лидирующее положение.

Постоянное обновление Государственного реестра ЛС открывает перед врачом широкое поле возможностей по использованию ЛС. Вместе с тем, это же обстоятельство возлагает на него особую ответственность по правильному выбору конкретного ЛС конкретному пациенту с учетом сведений по фармакокинетике, фармакодинамике, фармакогенетике, фармакоэкономике и фармакоэпидемиологии. В соответствии с положениями ФГОС высшего образования по направлению подготовки 31.05.01 «Лечебное дело», принятого в августе 2020 года, выпускник, освоивший программу специалитета, готов к профессиональной деятельности по охране здоровья граждан и оказанию

качественной медицинской помощи населению. Предполагается, что у выпускников сформированы необходимые для самостоятельной работы общепрофессиональные (ОПК) и профессиональные компетенции (ПК) [66].

Не вызывает сомнения важность для будущих врачей сформированного навыка рационального применения ЛС при заболеваниях и иных состояниях, требующих фармакотерапии [17].

Следует отметить, что базовый объем знаний по рациональной фармакотерапии необходимо освоить на этапе обучения в вузе, так как после получения диплома и прохождения первичной профессиональной аккредитации выпускник сразу получает право вести профессиональную деятельность по специальности врач-лечебник (врач-терапевт участковый) [58, 63].

По результатам предшествующего исследования, которое касалось оценки рациональности выбора ЛС выпускниками медицинского вуза, было выявлено, что серьезной проблемой у студентов является выбор antimicrobных препаратов (АМП) при внебольничной пневмонии (ВБП) [15].

Несмотря на повышение удельного веса новых вирусных возбудителей в структуре поражений легких инфекционной природы, бактериальная ВБП до настоящего времени остается актуальной проблемой как в Российской Федерации, так и во всем мире [78, 110]. В частности, заболеваемость ВБП в 2018 году в России составила 492,2 на 100 тысяч населения и по сравнению с 2017 годом, увеличилась на 19,1 % [41], а смертность от этого заболевания продолжает оставаться ведущей причиной в структуре смертности от заболеваний органов дыхания [94]. Все это подчеркивает важность проблемы оказания медицинской помощи при бактериальной ВБП и указывает на то, что вопросы ее лечения заслуживают детального и разностороннего рассмотрения.

Во исполнение приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 11 июля 2017 года № 403н «Об утверждении правил отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе иммунобиологических лекарственных препаратов, аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на

фармацевтическую деятельность» был введен запрет на безрецептурный отпуск всех ЛС, не входящих в «Перечень лекарственных средств, отпускаемых без рецепта врача» [62]. Например, запрещены к продаже без рецепта антибиотики, гормональные препараты и средства для снижения артериального давления. Таким образом, пациент с проявлениями ВБП скорее обратится к врачу первичного звена для верификации диагноза и получения рецепта на соответствующий АМП.

Безусловно, объем знаний врача поликлинического звена в области рациональной фармакотерапии должен постоянно расширяться, но на практике показано, что в действительности используется всего лишь 40-60 ЛС [101]. Место АМП в личном формуляре врача первичного звена и выбор конкретного ЛС для лечения пациента с ВБП в амбулаторных условиях определяются не только актуальными клиническими рекомендациями (КР), но и региональными особенностями, в том числе социальными, экономическими и климатическими, а также, спецификой организации и информационной поддержки поликлинического звена отечественного здравоохранения. Исследования в этом направлении были проведены в некоторых городах России, в частности в Барнауле, Смоленске, Казани, Челябинске, Самаре. Авторы исследований отмечали, что в целом выбор врачей соответствует КР, но в ряде регионов выявлена проблема неоправданно частого назначения АМП второй линии и парентерального применения antimicrobных средств в амбулаторной практике [114].

Не вызывает сомнения, что сформированной компетенцией оптимального выбора АМП при ВБП должны обладать как выпускники медицинских вузов, так и практикующие врачи амбулаторного звена.

Целенаправленная деятельность в этом направлении невозможна без анализа существующего состояния проблемы выбора оптимальной фармакотерапии для лечения бактериальной ВБП в амбулаторной практике с учетом как клинических, так и фармакоэкономических аспектов.

Все вышеизложенное определяет актуальность исследования.

Цель исследования

Обосновать организационные и образовательные мероприятия для повышения качества оказания медицинской помощи в амбулаторных условиях пациентам с внебольничной бактериальной пневмонией на основании комплексной оценки фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических аспектов выбора стартовой антимикробной терапии студентами выпускного курса лечебного факультета и практикующими врачами первичного звена здравоохранения города Москвы.

Задачи исследования

1. Изучить современные клинические рекомендации и сравнить подходы к выбору антимикробных препаратов для лечения внебольничной бактериальной пневмонии в амбулаторных условиях.
2. В рамках одноцентрового фармакоэпидемиологического исследования ознакомиться с реальной практикой применения антимикробных препаратов для амбулаторного лечения внебольничной бактериальной пневмонии в городской поликлинике города Москвы.
3. Изучить выбор антимикробных препаратов для амбулаторного лечения нетяжелой внебольничной бактериальной пневмонии у молодого, ранее здорового пациента студентами выпускного курса лечебного факультета медицинского вуза.
4. Оценить рациональность выбора антимикробных препаратов при внебольничной бактериальной пневмонии и выявить основные дефекты с позиции актуальных клинических рекомендаций и действующей нормативной правовой базы.
5. Провести фармакоэкономический анализ эффекта приведения к действующим клиническим рекомендациям выбора антимикробных препаратов пациентам с внебольничной бактериальной пневмонии по

данным анкетирования студентов и врачей, а также изучения реальной амбулаторной практики на модели городской поликлиники города Москвы.

6. Обосновать необходимость организационных и образовательных мероприятий, направленных на повышение фармакотерапевтической компетентности выпускников медицинского вуза и врачей первичного звена в исследуемой проблеме.

Научная новизна

Впервые была изучена и проанализирована профессиональная компетенция выбора антимикробных препаратов при внебольничной бактериальной пневмонии у студентов выпускного курса медицинского вуза перед первичной аккредитацией, с последующей возможностью начать самостоятельную работу в качестве врача первичного звена. Установлено, что лишь 40 % назначений стартовой антимикробной терапии соответствует действующим клиническим рекомендациям, а 10 % выбора приходится на устаревшие лекарственные препараты.

Впервые после реформирования первичной медико-санитарной помощи в городе Москве в рамках одноцентрового фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического исследования проведено изучение и сравнение выбора антимикробных препаратов для амбулаторной терапии пациентов с внебольничной бактериальной пневмонией по результатам опроса врачей поликлиник и анализа их реальной клинической практики. Согласно полученным данным практикующие врачи предпочитают назначать для стартовой терапии антимикробные препараты второй линии – около 70 % назначений, часть из которых производится только в инъекционной форме – 21,1 %, что противоречит принципам рациональной фармакотерапии и приводит к удорожанию лечения на 56,6 % по сравнению со стоимостью, рассчитанной на основании действующих клинических рекомендаций.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Результаты комплексной оценки фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических аспектов выбора антимикробных препаратов для лечения внебольничной бактериальной пневмонии в амбулаторных условиях позволят выявить основные пробелы, связанные с рациональным использованием лекарственных препаратов в соответствии с действующими клиническими рекомендациями на этапе получения высшего медицинского образования и в процессе непрерывного профессионального развития врачей первичного звена.

Анализ результатов исследования позволит обосновать целенаправленные образовательные интервенции, направленные на формирование у выпускников медицинского вуза и практикующих врачей первичного звена компетенции рационального назначения антимикробных препаратов в данной клинической ситуации.

Академическое сопровождение практикующих врачей в их повседневной профессиональной деятельности будет способствовать более строгому следованию клиническим рекомендациям и своевременному ознакомлению с современными подходами к амбулаторной терапии бактериальных инфекций. При дальнейшей успешной апробации модель подобного взаимодействия кафедры медицинского вуза и городской поликлиники может быть предложена для широкого внедрения в амбулаторную практику.

Пути реализации результатов исследования в практику

Сформулированные в диссертации научные положения и практические рекомендации внедрены в практику амбулаторно-поликлинической службы Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранением «Клиническая больница № 85 Федерального медико-биологического агентства» Российской Федерации и в педагогический процесс кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета Федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Анкетирование студентов выпускного курса медицинского университета, касающееся рационального назначения лекарственных средств в 8 стандартных ситуациях общей врачебной практики, показало, что наибольшие затруднения вызывает выбор антимикробной терапии для амбулаторного лечения нетяжелой внебольничной бактериальной пневмонии. Дальнейшие исследования подтвердили, что в данной ситуации назначения студентов выпускного курса и врачей соответствуют актуальным клиническим рекомендациям лишь в 40 % случаев при достаточно высокой уверенности в собственной фармакотерапевтической компетентности.

2. Результаты анализа данных анкетирования врачей первичного звена и амбулаторных карт пациентов с внебольничной бактериальной пневмонии свидетельствуют о неоправданно широком применении препаратов второй линии – около 70% и злоупотреблении инъекционным путем введения антимикробных препаратов – 21,1 %, что приводит не только к снижению качества оказываемой медицинской помощи и необоснованному повышению лекарственной нагрузки на пациента, но и к существенному повышению расходов на антимикробную терапию в 1,6 раза по сравнению со стоимостью, рассчитанной на основании действующих клинических рекомендаций.

3. Целенаправленные образовательные интервенции на уровнях высшего и дополнительного медицинского образования, направленные на формирование компетенции рационального выбора антимикробных препаратов при лечении внебольничной бактериальной пневмонии в амбулаторных условиях, будут способствовать повышению качества оказания медицинской помощи.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается необходимым числом респондентов, выкопировкой требуемого количества данных из первичной медицинской документации, а также адекватными методами статистической обработки и интерпретации полученных данных в соответствии с поставленной целью и задачами исследования.

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедр общественного здоровья и здравоохранения лечебного факультета; госпитальной терапии № 1 лечебного факультета; фармакологии лечебного факультета; терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи стоматологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, 24.06.2021 г.), протокол заседания № 8.

Основные результаты исследования доложены на различных профессиональных форумах и научных конференциях: European Drug Utilization Research Group Conference «EuroDURG 2020» (Szeged, Hungary, 2020), X Общероссийская конференция с международным участием «Неделя медицинского образования 2020» (Москва, 2020), 16th World Congress on Public Health 2020 «Public Health for the Future of Humanity: Analysis, Advocacy and Action» (Rome, Italy, 2020), XV Международный научный конгресс «Рациональная фармакотерапия» (Санкт-Петербург, 2020).

Публикации

По теме диссертации опубликованы 10 печатных работ, в том числе 6 статей в журналах, включенных в перечень периодических изданий, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России для публикации материалов на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук, а также 2 работы в зарубежной печати (European Drug Utilisation «EuroDURG 2020» Abstract Book, March 2020; European Journal of Public Health, September 2020).

Личный вклад соискателя

Автором самостоятельно были собраны и проанализированы данные 650 амбулаторных карт пациентов в возрастном диапазоне 18-65 лет за 2018-2019 год в 4 филиалах московской городской поликлиники Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Государственное бюджетное учреждение здравоохранения городская поликлиника № 175 Департамента здравоохранения г. Москвы». Было проведено анкетирование 206 медицинских работников - врачей общей практики и врачей-терапевтов участковых, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях; 240 студентов выпускного курса лечебного факультета. Автор самостоятельно проводил систематизацию полученных данных, их статистическую обработку и анализ.

Объем и структура диссертационной работы

Материалы диссертации изложены на 138 страницах машинописного текста, иллюстрированы 19 таблицами и 6 рисунками.

Диссертация состоит из следующих глав: введение, обзор литературы, материал и методы, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, приложения, а также библиографический указатель, включающий 127 отечественных и 104 зарубежных источника.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология и возбудители внебольничной пневмонии

Внебольничная пневмония до настоящего времени остается актуальной проблемой как в Российской Федерации, так и во всем мире [78, 110, 187]. Ежегодно в США регистрируется более 5 миллионов случаев, более 1 миллиона госпитализаций и 60 тысяч летальных исходов от пневмонии и гриппа [163]. Как правило, около 80% этих случаев лечатся амбулаторно, а 20–25% - в стационаре. Общий уровень смертности от ВБП у пациентов, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, составляет около 1%. Пациентам, у которых данное заболевание протекает в более тяжелой форме или существует высокий риск развития осложнений, необходима срочная госпитализация, так как в данной ситуации 30-дневные показатели смертности достигают 23%. Показатели заболеваемости являются самыми высокими в трудоспособном возрасте: общий показатель среди трудоспособного населения в США составляет 5,16–6,11 случаев на 1000 человек в год, но не стоит забывать о заболеваемости ВБП среди детей, которая достигает 12–18 случаев на 1000 среди детей младше 4 лет. Особенно заметно этот показатель увеличивается среди лиц старше 60 лет и достигает уровня 20 случаев на 1000 человек [190].

По оценкам исследователей, в Азии ВБП является причиной смерти почти одного миллиона взрослых в год [199]. Основная часть этих смертей приходится на людей пожилого возраста, но большое количество летальных случаев выявлено и среди трудоспособного населения в возрасте 15–59 лет. Однако ВБП у взрослых в Азии плохо изучена. В данном регионе не проводилось систематических обзоров заболеваемости и ее этиологии, что связано с низкой доступностью медицинской помощи и недостаточным уровнем финансирования здравоохранения в регионе, что приводит к неудовлетворительной выявляемости данного заболевания [148, 180, 212]. Знание местных возбудителей ВБП имеет решающее значение для принятия рациональных решений об эмпирическом назначении АМП, так как

различия в этиологии могут привести к неадекватному ответу на терапию, выбранную для защиты от патогенов. Как недостаточное, так и чрезмерное использование антибиотиков широкого спектра действия при такой распространенной нозологии, как ВБП, может приводить к серьезным последствиям различного характера, особенно в Азии, где смертность высока, ресурсы ограничены, а устойчивость к антибиотикам становится все более серьезной проблемой [172, 178].

Анализируя динамику числа заболеваний в России, можно отметить как ежегодный прирост, так и снижение заболеваемости ВБП, тем не менее четко прослеживается тренд на увеличение данного показателя, что показано на рисунке 1 [41]. Все это подчеркивает важность проблемы оказания медицинской помощи при ВБП и указывает на то, что вопросы ее лечения заслуживают детального и разностороннего рассмотрения [70].

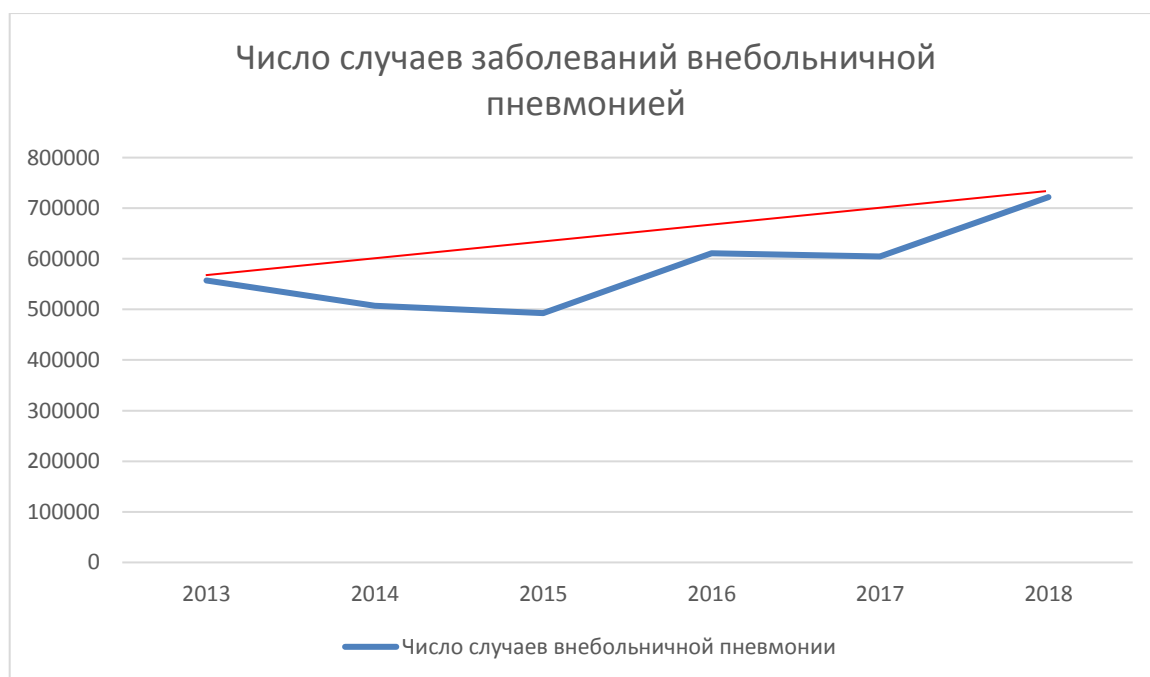


Рисунок 1 – Динамика числа случаев заболеваний внебольничной пневмонией в России за 2013-2018 годы

В частности, заболеваемость в 2018 году в Российской Федерации составила 492,2 на 100 тысяч населения, по сравнению с 2017 годом увеличилась на 19,1 %

[9, 84] и продолжает оставаться ведущей причиной в структуре смертности от инфекционных заболеваний [94].

Рассматривая основные показатели заболеваемости в городе Москве, стоит отметить, что распространенность ВБП в 2019 увеличилась на 15,6 %, по сравнению с 2016 годом [67]. Более подробные данные о заболеваемости ВБП и пациентах, находящихся на диспансерном наблюдении по поводу ВБП в городе Москве с 2016 по 2019 годы представлены в таблице 1 [67-69].

Таблица 1 – Заболеваемость и диспансерное наблюдение по поводу ВБП в городе Москве за 2016-2019 годы – на 1000 человек

| | Первичная заболеваемость взрослого населения | | Контингент диспансерных больных | |
|-------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------|
| | 18 лет и старше | взрослые, в т.ч. старше трудоспособного возраста | 18 лет и старше | взрослые, в т.ч. старше трудоспособного возраста |
| 2016 | 152,9 | 215,4 | 67,4 | 86,0 |
| 2017 | 165,9 | 217,4 | 70,4 | 81,8 |
| 2018 | 181,7 | 229,7 | 84,1 | 95,2 |
| 2019 | 181,3 | 227,9 | 85,5 | 100,1 |

Более детальный анализ заболеваемости ВБП в городе Москве среди взрослого населения показал, что в 2018 году было зарегистрировано на 9,5 % больше случаев, чем в 2017 году, а если учитывать случаи в группе старше трудоспособного возраста, то эта цифра увеличивается еще на 5,7 %, по сравнению с предыдущим годом. Такая неблагоприятная тенденция может быть обусловлена увеличением доли возрастного и коморбидного населения, другим фактором может быть недостаточная доля пациентов, привитых пневмококковой вакциной [68]. Анализ численности пациентов, находящихся под диспансерным наблюдением по поводу данного заболевания, также показывает ежегодный рост числа диспансерных больных трудоспособного возраста [67-69].

Летальность от ВБП в городе Москве составила в 2016 году 5,2 %, в 2017 – 4,3 %, в 2018 – 3,6 %, в 2019 – 2,6 % [67-69, 86]. Несмотря на снижение данного показателя, ВБП у взрослых занимает ведущее место в структуре смертности населения от инфекционных болезней [112, 176].

Еще одним важнейшим показателем при анализе заболеваемости ВБП является средняя длительность нахождения на листке нетрудоспособности (ЛН) и средняя длительность лечения пациентов с данным заболеванием. Данные по этим показателям с 2016 по 2019 годы представлены в таблице 2 [67-69].

Таблица 2 – Средняя длительность лечения и средняя длительность ЛН пациентов с ВБП в городе Москве с 2016 по 2019 годы

| | Средняя длительность лечения (дней) | Средняя длительность ЛН (дней) | |
|-------------|-------------------------------------|--------------------------------|------|
| | | Муж. | Жен. |
| 2016 | 10,6 | 17,6 | 17,9 |
| 2017 | 10,4 | 17,1 | 17,7 |
| 2018 | 10,1 | 16,8 | 17,7 |
| 2019 | 10,3 | 17,2 | 17,8 |

Обращает на себя внимание тот факт, что при средней длительности лечения пациентов около 10 дней нахождение пациента на ЛН по данному заболеванию составляет в среднем около 17 дней. Эти данные еще раз подчеркивают, что ВБП является как медицинской, так и социальной проблемой по следующим причинам:

- распространенность заболевания с тенденцией к росту;
- продолжительность оформленной нетрудоспособности;
- прямые и не прямые медицинские затраты;
- потребность пациентов в реабилитации и диспансерном наблюдении [8, 170].

ВБП по праву относят к одной из наиболее частых бактериальных инфекций в первичном звене здравоохранения. В отсутствие показаний к госпитализации

диагностика этого заболевания и дальнейшее лечение пациентов с ВБП проводятся в амбулаторных условиях врачом-терапевтом участковым или врачом общей практики [4, 5, 8]. Таким образом, рациональная антимикробная терапия, основанная на принципах доказательной медицины, является залогом скорейшего выздоровления пациента и возвращения его трудоспособности.

Для дальнейшего понимания вопросов, касающихся пневмонии, необходимо обратиться к некоторым определениям. Пневмония - это инфекция легкого или легочной паренхимы. В литературе в зависимости от места развития заболевания принято выделять пневмонию внебольничную и внутрибольничную [132, 177].

Внебольничная пневмония – это группа различных по этиологии, патогенезу, а также морфологической характеристике острых инфекционных заболеваний (как бактериальных – преимущественно, так и вирусных), которые характеризуются очаговыми поражениями различных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации, развившуюся вне стационара или которую диагностировали в первые 48 часов с момента госпитализации [95, 108, 173, 215].

Сама по себе ВБП является распространенной инфекцией, и ее нередко неправильно диагностируют и неправильно лечат [96]. Это заболевание часто протекает в относительно легкой форме, однако в целом оно остается причиной значительной заболеваемости и смертности [2, 8, 21].

Идентификация патогенов, вызывающих пневмонию, является сложной задачей из-за трудностей с получением прямых образцов из легких, а также из-за контаминации мокроты, которая происходит при отхаркивании [34]. Взятие образцов непосредственно из легкого с помощью трансторакальной игольной аспирации представляет собой теоретически идеальный диагностический метод с высокими показателями положительных результатов. Подобные высококачественные результаты можно получить с помощью некоторых бронхоскопических методов [31, 37]. Вместе с тем эти процедуры считаются инвазивными, а затраты и риски перевешивают предполагаемую пользу [140, 149, 192, 199].

Посев крови - обычная процедура в клинической практике, однако частота положительных результатов посева обычно составляет 10 % [149]. Плевральный выпот можно также исследовать, однако чувствительность посевов плевральной жидкости низкая. Более высокая частота положительных результатов получается из посева мокроты, хотя зачастую материал загрязняется другими бактериями, колонизирующими ротоглотку, что в свою очередь затрудняет интерпретацию результатов посева [192]. Дополнительное микроскопическое исследование мокроты на наличие лейкоцитов и эпителиальных клеток может повысить надежность данного исследования [167].

Чувствительность всех микробиологических диагностических методов, основанных на культивировании живых бактерий, снижается из-за использования АМП перед взятием образцов, поэтому данные диагностические методы должны проводиться до назначения лечения АМП. Заражение «атипичными» бактериями (*Mycoplasma*, *Chlamydoiphila* и *Legionella spp.*) можно ретроспективно оценить с помощью серологических методов, но интерпретация этих результатов может быть затруднена по различным причинам [157, 179].

В реальной клинической практике дифференциальная диагностика ВБП, вызванной именно «атипичными» возбудителями (*M. pneumoniae* и *C. Pneumoniae*) является принципиальной для обоснованного выбора АМП, для чего предложены и достаточно широко используются критерии Японского респираторного общества:

1. возраст <60 лет;
2. отсутствие значимой коморбидной патологии;
3. приступообразный кашель;
4. малоинформативные физикальные данные;
5. отсутствие выделения мокроты или патогенной флоры;
6. лейкоцитоз <10000/мм³.

При использовании первых 5 критериев подозрение на атипичную ВБП считается обоснованным при наличии ≥ 3 параметров, о бактериальном генезе ВБП говорит присутствие ≤ 2 критериев представленной шкалы [191].

Анализ мочи на бактериальный антиген широко используется для двух микроорганизмов: *S. pneumoniae*, где тест хорошо работает у взрослых [145, 218] и *L. pneumophila*, где тест специфичен и выявляет возбудителя намного быстрее, чем посев [213].

Проблемы ретроспективного исследования возбудителей ВБП связаны с неполной регистрацией клинической информации и неполным или некачественным микробиологическим исследованием. Часто в этих случаях основное внимание уделяется конкретной группе патогенов и редко используется широкий систематический подход [193].

Рассматривая этиологию ВБП, можно выделить два основных инфекционных агента, лежащих в основе классификации заболевания: вирусная и бактериальная пневмония. Перечень возбудителей ВБП, которые потенциально могут вызвать развитие заболевания, включает в себя более 100 микроорганизмов (простейшие, вирусы, бактерии, грибы). Однако большинство случаев ВБП ассоциируется с относительно небольшим кругом патогенов, к которым относят *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. influenzae*, респираторные вирусы, энтеробактерии, *S. aureus* и *L. pneumophila* [80, 82, 173, 215].

С появлением метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) обнаружение вирусов в респираторных образцах значительно увеличилось, и в некоторых исследованиях вирусы были обнаружены у одной трети взрослых пациентов с ВБП [173, 181]. Но наличие вируса не доказывает причинно-следственную связь с ВБП, так как мазки из носоглотки могут выявить респираторные вирусы у 20–30% здоровых взрослых [106, 171]. Представляют интерес смешанные инфекции, вызванные как бактериальными, так и вирусными возбудителями, которые были обнаружены примерно в 20% случаев ВБП и, как правило, связаны с более тяжелой инфекцией, чем ВБП, вызванные только бактериями.

Бактериальные пневмонии являются наиболее часто встречающимися в практике врача-терапевта участкового и врача общей практики, ведущих амбулаторный прием пациентов [2, 50, 164]. Основным возбудителем ВБП - *S. pneumoniae*, его доля составляет 30-50 % от всех случаев, в которых проводилось

диагностическое исследование с целью выявления возбудителя ВБП [46, 76, 165]. Доля *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* в этиологической структуре ВБП достигает 20-30 % суммарно; эти микроорганизмы могут встречаться и в сочетанном варианте. Доля *H. influenzae* в структуре возбудителей ВБП составляет 10-15 %, чаще всего этот возбудитель встречается у амбулаторных пациентов, отягощенных другими заболеваниями легочной системы, например, хронической обструктивной болезнью легких [139, 188]. Редко встречаются *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *C. burnetii*, их доля может достигать лишь 1-2 %. Следует подчеркнуть, что около 50 % всех выявленных ВБП не проходят верификацию возбудителя из-за необходимости эмпирического назначения АПМ в амбулаторных условиях сразу же после установления диагноза [31, 143, 156]. Стоит отметить, что современные стандарты оказания медицинской помощи при ВБП в амбулаторных условиях в разделе «Мероприятия для диагностики заболевания» не предусматривают верификации возбудителя [65].

Данные о возбудителях ВБП в амбулаторных условиях в Европе и Российской Федерации представлены в таблице 3 [35, 46, 76, 87, 223]. Обращает на себя внимание тот факт, что в 10-30 % случаев у пациентов встречается смешанная флора, ассоциация различных возбудителей, в том числе и респираторных вирусов. Такая ВБП имеет более выраженную симптоматику, тяжелое течение и неблагоприятный прогноз [80, 143, 159, 215, 223].

В зависимости от вида этиологических агентов их разделяют на «типичные» бактериальные патогены и «атипичные» патогены. Первая группа включает *S. pneumoniae* как наиболее распространенный и идентифицированный патоген; в эту же группу входят *H. Influenzae*, *S. Aureus*, грамотрицательные палочки, такие как *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*, а также анаэробы [35, 87]. Анаэробные бактерии становятся причиной тяжелой аспирационной пневмонии у пациентов, страдающих судорожным синдромом, выраженным гингивитом, злоупотребляющих психоактивными веществами или алкоголем [200]. Можно отметить, что частота выявления такого агента, как *S. Pneumoniae*, уменьшается с широким использованием пневмококковых вакцин, а атипичные патогены, такие

как *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*, встречаются все чаще, особенно среди молодых людей [226]. Другие атипичные возбудители, такие как *Legionella* и различные вирусные патогены, также могут иметь место в структуре идентифицированных возбудителей ВБП в амбулаторных условиях [108]. Как правило, грибковые и протозойные инфекции при ВБП не выявляются у пациентов с сохранным иммунологическим статусом, за исключением определенных случаев, таких как кокцидиомикоз и криптококкоз. ПЦР-исследования показывают, что вирусные патогены могут присутствовать у 20% пациентов с ВБП, однако не всегда можно определить, являются ли они этиологическими агентами, сопатогенами или просто колонизаторами [196].

Таблица 3 – Распространенность возбудителей ВБП в амбулаторной практике [223]

| № п/п | Возбудитель | Частота встречаемости в амбулаторной практике, % |
|-------|----------------------|--------------------------------------------------|
| 1 | <i>S. pneumoniae</i> | 38 |
| 2 | <i>C. pneumoniae</i> | 21 |
| 3 | <i>H. influenzae</i> | 13 |
| 4 | <i>M. pneumoniae</i> | 8 |
| 5 | <i>S. aureus</i> | 1,5 |
| 6 | <i>P. aeruginosa</i> | 1 |
| 7 | <i>C. burnetii</i> | 1 |
| 8 | Вирусная этиология | 17 |
| 9 | Не установлено | 50 |

У пациентов с ВБП принято выделять факторы риска и эпидемиологические обстоятельства, которые способствуют развитию определенных возбудителей [128]. Общими факторами риска возникновения ВБП являются алкоголизм, астма,

иммуносупрессия, пребывание в учреждениях длительного ухода, возраст старше 70 лет, стесненные условия жизни и тесный контакт с детьми [203, 216].

К факторам риска пневмококковой пневмонии относятся деменция, судороги, цереброваскулярные заболевания, сердечная недостаточность, курение, хроническая обструктивная болезнь легких и ВИЧ-инфекция. *S. aureus* в качестве возбудителя ВБП чаще встречается у пациентов, которые колонизированы этим микроорганизмом, а грамотрицательные бациллы, такие как *P. aeruginosa*, обычно наблюдаются у пациентов с тяжелым структурным заболеванием легких, таким как бронхоэктазы или кистозный фиброз [5, 109, 177].

По данным, полученным Организацией по исследованию ВБП в 2007 году на 4337 пациентах, частота обнаружения атипичных патогенов в Северной Америке, Европе, Латинской Америке и Азии / Африке составляет 22%, 28%, 21% и 20% соответственно [136]. Эпидемиологическое исследование ВБП показало, что 15 % пациентов лечились амбулаторно и 85 % стационарно. При этом 1463 (33,7 %) пациента имели атипичную этиологию. Атипичная ВБП достоверно чаще встречались среди амбулаторных пациентов (67,0 %), чем среди стационарных пациентов (30,6 %) [151, 154].

Крупное эпидемиологическое исследование, проведенное в Китае в 2006 году, показало, что распространенность возбудителей ВБП отличается от тех результатов, что были получены в европейских странах; именно атипичные патогены являются основной причиной ВБП в Китае. *M. pneumoniae* была наиболее распространенным возбудителем (20,7 %), за ней следовал *S. pneumoniae* (10,3 %) [183]. В двух других национальных исследованиях, посвященных ВБП в Китае, инфекция *M. pneumoniae* стала наиболее частой причиной ВБП среди взрослых с показателями 20,7 % и 38,9 %, что намного превышает показатели *S. pneumoniae* (10,3 % и 14,8 % соответственно) [152, 214]. Многие ученые сходятся во мнении, что частота встречаемости атипичных возбудителей при ВБП в мире за последнее время стремительно растет, а в некоторых странах преобладающим патогеном стала *M. pneumoniae* с долей 40,8 % [137, 209, 221]. ВБП, вызванная *M. pneumoniae*,

в значительной степени является сезонно ассоциируемой и наиболее часто диагностируется в конце лета и осенью [227].

Из вышесказанного следует, что ВБП остается актуальной проблемой не только в Российской Федерации, но во всем мире и имеет тенденцию к росту заболеваемости. Обращает также на себя внимание рост удельного веса атипичных патогенов в совокупности верифицированных возбудителей ВБП, хотя в большинстве случаев этиология нетяжелой ВБП остается неустановленной. Таким образом, повсеместно принятый эмпирический подход к выбору АМП при ВБП требует от врача первичного звена строгого следования утвержденным локальными органами управления здравоохранением КР.

1.2. Антимикробная терапия при внебольничной пневмонии

В настоящее время, когда современный фармацевтический рынок предоставляет большой выбор ЛП для лечения одного и того же заболевания, твердые знания и владение принципами рационального применения лекарств практикующими врачами и выпускниками медицинских вузов во многом определяют не только качество оказываемой медицинской помощи и исход заболевания отдельного пациента, но также существенно влияют на удовлетворенность медицинской помощью, качество жизни и систему здравоохранения в целом [26].

Основными принципами рациональной фармакотерапии, которые были сформулированы ВОЗ еще в 1997 году, являются:

- эффективность;
- безопасность;
- приемлемость;
- стоимость [101].

Критерии эффективности и безопасности являются учитываемыми при выборе лечащим врачом лекарственной терапии при любом заболевании, и, как правило, определяются действующими КР и протоколами. Вместе с тем особого внимания

в каждом конкретном случае требует учет приемлемости и стоимости ЛП. Приемлемость выбора ЛП определяется не только наличием противопоказаний и возможных лекарственных взаимодействий, но и удобством его приема для пациента в соответствующих условиях лечения. Например, для амбулаторного применения лучше всего подходит пероральный препарат с минимальной кратностью приема.

Немаловажным фактором также остается и цена ЛП. Стоимостную составляющую практикующий врач должен оценивать с позиции пациента, то есть может ли пациент позволить себе приобрести рекомендованный ЛП, исходя из своих финансовых возможностей. Таким образом, учитывая основные принципы рациональной фармакотерапии, можно добиться высокого уровня комплаентности пациента, что также будет влиять на его удовлетворенность медицинской помощью в целом и исход заболевания [10, 32].

Не вызывает сомнения важность сформированного навыка рационального применения ЛП при заболеваниях и иных состояниях, требующих фармакотерапии как для будущих врачей, так и для практикующих специалистов [15]. Стоит отметить, что в арсенале врача-терапевта участкового или врача общей практики должны быть необходимые фармакотерапевтические средства, которые назначаются пациенту согласно КР, протоколам лечения с соблюдением всех принципов рациональной фармакотерапии.

Текущая модернизация первичного звена здравоохранения требует усиления внимания к качеству медицинской помощи, поэтому изучение и анализ выбора АМП для эмпирической терапии при таком частом и серьезном заболевании, как ВБП, несомненно полезны для совершенствования оказания медицинской помощи населению в амбулаторных условиях.

Современные подходы к выбору АМП при ВБП изложены в соответствующих КР и детально рассмотрены в недавно опубликованной статье профессора Синопальникова А.И. [78]. Тем не менее антибактериальная терапия, к которой в таких случаях обращаются практикующие врачи, далека от оптимальной и не отвечает критериям эффективности и безопасности пациента [12]. К

сожалению, то же можно отметить в отношении выпускников медицинских вузов, еще не приступивших к самостоятельной врачебной деятельности [15].

Согласно современным руководствам по клинической практике, актуальным КР (протоколам лечения), а также алгоритмам ведения пациентов антибактериальная терапия пациентов с ВБП назначается эмпирически с учетом тяжести состояния пациента, существующих сопутствующих заболеваний и с обязательной стратификацией прогностических рисков [12, 16, 78, 134]. Выбор АМП для лечения ВБП на приеме у врача общей практики или участкового врача-терапевта при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях представляет собой сложный процесс, на который влияют сразу несколько факторов. В частности, врачу необходимо учитывать предшествовавшие госпитализации, предыдущее использование АМП и коморбидную патологию. Другая группа значимых факторов включает в себя специфику медицинской организации, местные особенности спектра типичных возбудителей ВБП и их устойчивость к АМП, квалификацию лечащего врача и экономическую эффективность фармакотерапии [194, 201].

В связи с поправками в Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», принятыми в 2018 году, лечащий врач обязан руководствоваться КР при лечении пациента. Данные новеллы вступают в силу с 01.01.2022 года, но на сегодняшний день в Российской Федерации пока рассматривается только Проект Национальных КР «Внебольничная пневмония» [44, 58]. Данный документ еще должен пройти общественное обсуждение, рецензирование, утверждение в медицинской профессиональной некоммерческой организации и согласование с федеральным государственным бюджетным учреждением «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации [6, 61].

В городе Москве лечение данного заболевания регламентировано стандартами оказания медицинской помощи при ВБП в амбулаторных условиях

[65] и Алгоритмами ведения пациентов Департамента здравоохранения города Москвы (ДЗМ) [12].

Медикаментозное лечение ВБП у пациентов моложе 65 лет без сопутствующих заболеваний и ранее не принимавших АМП за последние 3 месяца должно начинаться с амоксициллина или макролидов [12].

Согласно положениям проекта Национальных рекомендаций, которые были подготовлены экспертами Российского респираторного общества и Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии [94], пациентов с ВБП, получающих лечение в амбулаторных условиях, можно разделить на 2 группы. К первой группе относятся пациенты без серьезных хронических заболеваний, которые не принимали за последние 3 месяца АМП и не имеют других факторов риска. В данном клиническом случае АМП выбора является амоксициллин, в качестве альтернативы – макролиды. Это необходимо для того, чтоб избежать риска клинических неудач [107, 153] из-за быстрого и существенного роста устойчивости *S. pneumoniae* к макролидам в Российской Федерации [74, 166, 217]. Макролиды могут быть назначены при невозможности назначения амоксициллина (индивидуальная непереносимость, аллергический анамнез), а также по клиническим и эпидемиологическим показаниям в пользу ВБП хламидийной или микоплазменной этиологии [73, 79, 93].

Несмотря на рост «атипичных» возбудителей в этиологии ВБП у пациентов данной группы, при назначении АМП не рекомендуется комбинировать β -лактамы антибиотики и макролиды, так как еще не доказано, что данная комбинация может улучшить исходы лечения при возможном увеличении риска нежелательных побочных реакций и роста антибиотикорезистентности [108, 166].

Ко второй группе пациентов с ВБП, которые могут лечиться амбулаторно следует отнести больных старше 65 лет с хроническими неинфекционными заболеваниями (сахарный диабет, артериальная гипертензия, злокачественные новообразования, хронические заболевания легких), а также с риском наличия полирезистентных возбудителей [64, 76, 77]. Для данной группы пациентов

рекомендовано назначение АМП из группы защищенных пенициллинов (амоксициллин/клавуланат), «респираторных» фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин) или цефалоспоринов III поколения [7, 36, 93, 94]. На рисунке 2 представлен алгоритм ведения больных с ВБП.



Рисунок 2 - Алгоритм назначения АМП при амбулаторном лечении ВБП [12, 78].

Таким образом, основой лечения пациентов с ВБП в Российской Федерации в амбулаторных и стационарных условиях являются КР (протоколы лечения пациентов) [75, 111]. Назначение АМП для лечения пациентов на дому зависит от возраста, наличия хронических заболеваний и факторов риска. Еще раз отметим, что контингенту лиц до 65 лет без хронических заболеваний и факторов риска, которые в течение 3 месяцев не принимали АМП, рекомендуется назначение

амоксициллина, а как альтернативу по показаниям использовать макролиды (азитромицин, кларитромицин) [45, 51].

Официальное руководство по клинической практике Американского торакального общества и Американского общества инфекционных заболеваний по диагностике и лечению взрослых с ВБП выделяет также две категории пациентов, которые нуждаются в стационарных и амбулаторных условиях лечения в зависимости от критериев тяжести, которые валидизированы для выбора тактики лечения ВБП [174, 195].

Так ранее здоровым взрослым пациентам без сопутствующих заболеваний и факторов риска, перечисленных выше, в том числе наличия устойчивых к антибиотикам патогенов при амбулаторном лечении рекомендуется:

- амоксициллин (рекомендовано, умеренное качество доказательств);
- доксициклин (условная рекомендация, низкое качество доказательств);
- макролид (азитромицин или кларитромицин) только в регионах с устойчивостью пневмококка к макролидам <25% (условная рекомендация, умеренное качество доказательств) [161, 186, 195].

Конкретные регулярно обновляемые КР по лечению ВБП существуют в большинстве стран мира. Необходима адаптация локальных КР к региональным, национальным или местным особенностям, учитывающая распространенность возбудителей ВБП, так как одного международного руководства недостаточно для удовлетворения требований каждого региона с точки зрения клинической практики [138]. Основные детерминанты, определяющие потребность в региональных, а не глобальных КР, связаны с различиями в социально-экономических факторах, системах здравоохранения, местных критериях, касающихся необходимости госпитализации, а также различиях в доступности противомикробных препаратов. Интересен тот факт, что неоднородность регионов в отношении возможных патогенных микроорганизмов невелики, за исключением районов с высокой распространенностью туберкулеза, первично расценивающегося как ВБП [211]. К важным факторам, определяющим региональные различия, относятся недоедание

и заболеваемость ВИЧ/СПИДом. Оба этих аспекта, как известно, влияют на этиологию ВБП [141].

В КР, утвержденных Европейским респираторным обществом, у пациентов с диагнозом ВБП рекомендовано оценивать тяжесть состояния, которая оказывает прямое влияние на летальность от данного заболевания [184, 191, 194, 204]. Доступные в настоящее время прогностические системы оценки позволяют установить тяжесть течения заболевания и предсказать прогноз при ВБП, что также помогает принять решение относительно условий оказания помощи (амбулаторно, стационарно или в отделении интенсивной терапии), необходимости микробиологического исследования, выбора АМП и путей их введения [208, 229].

Первоначальная схема антибиотикотерапии у пациентов с ВБП, не требующих госпитализации, определяется эмпирически [208, 219]. При выборе антибиотика необходимо учитывать следующее:

- 1) наиболее вероятный возбудитель в месте заражения;
- 2) индивидуальные факторы риска;
- 3) наличие сопутствующих заболеваний;
- 4) эпидемиологические факторы, такие как недавние поездки;
- 5) экономическая эффективность антимикробной терапии [229].

Британские и европейские руководства также рекомендуют применение амоксициллина в качестве средства выбора при стартовой терапии ВБП, оставляя макролиды в качестве альтернативы [160, 182, 225].

В совместном документе Европейского респираторного общества и Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных болезней, опубликованном в 2011 году, рекомендуется определять продолжительность лечения тяжестью течения пневмонии, а не только этиологическими агентами или выбранным антибиотиком [225]. Так, при легком течении ВБП монотерапия в течение 5 дней будет достаточной; продление лечения следует рассматривать, если симптомы не регрессировали через 3 дня. В соответствии с консенсусным мнением экспертов при ВБП средней тяжести и тяжелого течения рекомендуется лечение в течение 7–10 дней при условии назначения соответствующего АМП [142].

Таким образом, КР играют важную роль в диагностике и лечении ВБП – заболевания, которое является ведущей причиной смерти от инфекционных заболеваний в мире [158]. Следует отметить главенство региональных КР, которые разработаны для решения уникальных специфических проблем для страны и региона на основании наиболее вероятных возбудителей ВБП применительно к локальной политике здравоохранения и экономическим возможностям.

1.3. Состояние рассматриваемой проблемы в Российской Федерации

Акцентируясь на проблемах амбулаторного ведения пациентов с ВБП и учитывая фармакоэкономические аспекты лекарственной терапии, автор провел анализ данных, которые были получены российскими исследователями в течение последних 10 лет.

В результате контент-анализа публикаций в Научной электронной библиотеки www.elibrary.ru по ключевому слову «внебольничная пневмония» за период с 2010 по 2020 годы было найдено 8030 научных работ; из них с ключевым словом «амбулаторно» идентифицированы 60 работ, которые были подвергнуты дальнейшему анализу.

В частности, в 2010 году в городе Казани были опрошены 32 практикующих врача, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях и имеющих опыт лечения ВБП. Авторы обращают внимание на то, что 41 % респондентов предпочитают назначать при амбулаторном лечении данного заболевания ципрофлоксацин, а 26 % - другие АМП, среди которых фигурировали, в том числе, цефазолин и цефоперазон. Остальные респонденты предпочитали придерживаться назначения АМП, согласно действующим КР и протоколам лечения. Хотя выборка в данном исследовании была небольшой, однако 85 % респондентов указали, что пациенты оказывают давление на врачей при назначении АМП, требуя выписать рецепт на определенный ЛП. Дополнительно отмечается, что, следуя основным принципам рациональной фармакотерапии, практикующие врачи отдают

предпочтение пероральному пути введения АМП (60 %), а 30 % склоняются к выбору парентерального пути введения ЛП [104].

Оценка рациональности выбора АМП для лечения нетяжелой ВБП у взрослых проводилась в городе Москве в 2011 году. В опросе участвовали 152 врача-терапевта амбулаторно-поликлинического звена, которым было предложено назвать ЛП, используемый ими при данном заболевании. Предпочитают назначать пациентам комбинацию амоксициллин/клавуланат 61,2 % респондентов, амоксициллин – 12,5 %, а макролиды – 19,1 % врачей. Авторы отмечают, что начало амбулаторной терапии ВБП с комбинации амоксициллин/клавуланат необоснованно увеличивает стоимость лечения, недостаточно безопасно для пациента и не соответствовало действующим в Российской Федерации КР [14].

В 2011 году были опубликованы данные многоцентрового ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования, которое проводилось в 5 городах России (Казань, Барнаул, Самара Челябинск, Смоленск) на базах медицинских организаций, оказывающих амбулаторно-поликлиническую помощь. Авторы проанализировали 953 амбулаторные карты пациентов, которым был поставлен диагноз ВБП и назначена АМП. Средний возраст пациентов составил $47,9 \pm 18,0$ лет. Авторами было выявлено, что пациентам при ВБП в амбулаторных условиях назначали: азитромицин – 27,3 %, амоксициллин/клавуланат – 15,5 %, цефтриаксон – 10,8 %, амоксициллин – 9,9 % и другие ЛП. Отмечается также, что в некоторых регионах назначение парентеральных АМП при ВБП в амбулаторных условиях осуществлялось неоправданно часто (Казань – 41,8 %, Самара – 38,1 %), что противоречит принципам рациональной фармакотерапии, при этом практикующие врачи отвечали, что не испытывали давления со стороны пациентов при назначении АМП [75, 114].

Дополнительным методом исследования в рассматриваемой работе было анкетирование практикующих врачей на предмет выбора АМП при лечении ВБП в амбулаторных условиях. В данном многоцентровом исследовании приняли участие 104 врача. Наиболее часто в ответах респондентов встречались: азитромицин и амоксициллин/клавуланат – по 27,5 % случаев, кларитромицин – 10,9 %,

амоксициллин - 10,6 %, ципрофлоксацин - 9,5 %. Авторы подчеркивают, что выбор АМП при ВБП имеет различия в зависимости от региональных особенностей и не всегда основан на действующих КР [113, 114].

В Самарской области подобное фармакоэпидемиологическое ретроспективное исследование проводилось в течении 2010-2012 года с целью мониторинга назначения АМП при лечении ВБП в амбулаторных условиях. Чаще всего при данном заболевании врачи предпочитали назначать цефалоспорины III поколения, а именно цефтриаксон, на втором месте – защищенные пенициллины (амоксициллин/клавуланат), третье место заняли препараты группы макролидов, респираторные фторхинолоны – четвертое место. Также в назначениях присутствовали АМП из других групп. Вызывало тревогу очень редкое назначение амоксициллина для лечения ВБП в амбулаторных условиях. Авторы отмечали, что эмпирическое лечение данного заболевания на амбулаторном этапе основывалось на назначении цефалоспоринов III поколения (цефтриаксон), что не соответствовало КР [88- 92].

Другое исследование, проведенное в 2016 году городе Хабаровске, показало высокую эффективность применения стандартной АМП терапии амоксициллином у мужчин молодого возраста без сопутствующих заболеваний. Данные приведенного исследования не потеряли актуальности и еще раз подчеркивают важность следования КР, в том числе, выбора преимущественно пероральных форм ЛП при амбулаторном лечении [52].

В городе Иванове также проводилось фармакоэпидемиологическое исследование, в котором анализировалась 121 амбулаторная карта пациентов с установленным диагнозом ВБП. При этом больные наиболее часто получали цефалоспорины – 36,4 % (с безусловным лидерством цефтриаксона в 30,6 % от всех назначений). Доля респираторных фторхинолонов составила 18,2 %; сочетание амоксициллин/клавуланат – 13,2 %; макролиды (азитромицин, кларитромицин) – 7,4 %; амоксициллин – 6,6 %. Авторы отмечали, что всего лишь 14,0 % назначений при лечении ВБП соответствовали КР, что значительно увеличивало стоимость

лечения каждого пациента и несло риск не только терапевтической неудачи, но также могло влиять на безопасность самого пациента [1].

Таким образом, проанализировав доступные источники научной литературы за последние 10 лет, касающиеся назначения АМП при ВБП, можно отметить, что практикующие врачи не всегда придерживаются КР и предпочитают руководствоваться собственным опытом, подчас испытывая давление со стороны пациентов. Другой важный аспект касается принципов рационального выбора АМП для амбулаторного применения, которые, в основном, не учитываются при лечении в амбулаторных условиях. Речь идет о тех случаях, когда пациентам назначают ЛП с парентеральным путем введения вместо пероральных средств. Совокупность этих фактов, а также назначение ЛП по торговому наименованию (ТН) [57] оказывает серьезное влияние на стоимость лечения при данном заболевании. Если учесть, что финансовые расходы ложатся на плечи самого пациента, то возникает риск недовольства оказанием медицинской помощи, снижение комплаентности и, как следствие, неудовлетворенность результатами лечения.

Все вышеизложенное еще раз подчеркивает актуальность исследования назначения АМП при ВБП в амбулаторном звене московского здравоохранения, а внедрение полученных результатов в образовательный процесс медицинских вузов будет способствовать формированию компетентного специалиста для работы в первичном звене непосредственно после первичной государственной аккредитации.

1.4. Фармакоэкономический анализ использования антимикробных препаратов для лечения внебольничной пневмонии

Фармакоэкономика относится к научной дисциплине, которая сравнивает ценность одного фармацевтического препарата или лекарственной терапии с другими [147, 185, 230]. С каждым годом количество публикаций по результатам

фармакоэкономических исследований в мире стремительно растет [185, 205]. В идеале такие исследования, если они соответствуют общепринятым критериям оценки, нацелены на совершенствование оказания медицинской помощи населению и принятию необходимых управленческих решений в области лекарственного обеспечения [42, 81, 127, 169]. В организации и проведении фармакоэкономических исследований заинтересованы различные стороны: органы управления здравоохранением, производители и потребители ЛС, некоммерческие научные сообщества, страховые медицинские организации, которые оплачивают медицинские услуги [102, 127]. При этом стороны, принимающие решения, должны сопоставлять пользу от применения ЛС и потенциальную возможность неудач, а также связанный с ними риск увеличения затрат на финансирование данного решения [72].

Начиная с 90-х годов наблюдается развитие методологии проведения и практического применения фармакоэкономических исследований в практике отечественного здравоохранения [120, 126]. Подобные исследования являются сложными, так как часто включают анализ нескольких методов лечения или медицинских вмешательств и могут содержать подробные клинические схемы [71]. Кроме того, на практике применяются различные оценки стоимости и эффективности как ЛП, так и медицинских технологий в целом [99]. Таким образом, обоснованный выбор критериев эффективности критичен при планировании фармакоэкономического исследования и предопределяет реальную ценность результатов его дальнейшего анализа [116].

Несмотря на свою сложность, фармакоэкономические исследования предоставляют важную информацию для лиц, принимающих решения в области здравоохранения, которая может помочь более эффективно распределять необходимые ресурсы [115, 162]. В России за последнее десятилетие были проведены крупные реформы системы здравоохранения, и в свете этих изменений фармакоэкономические исследования приобретают все большее значение для формирования политики, направленной на контроль затрат при одновременном повышении качества медицинской помощи [85, 119, 122, 123]. Поэтому, важно

планировать и оценивать фармакоэкономические исследования с учетом положений руководств по их проведению [56, 117].

Корректно выполненные фармакоэкономические исследования (или метаанализы таких исследований) могут способствовать повышению эффективности использования ресурсов здравоохранения, если оно построено по определенной схеме (рис. 3). Такие исследования должны состоять из следующих этапов [48]:

1. Определение проблемы исследования.
2. Выбор метода или технологии сравнения.
3. Анализ безопасности и эффективности медицинских вмешательств или ЛП (выбор критериев оценки).
4. Расчет затрат при использовании определенных медицинских вмешательств или потребления ЛС.
5. Получение фармакоэкономических данных, их анализ и последующее моделирование [103, 125].

Вопросы, касающиеся затрат в системе финансирования здравоохранения, могут иметь прямое отношение к управленческим кадрам здравоохранения и соответствующим фондам. В современных условиях практикующие врачи должны учитывать данные фармакоэкономических исследований при оказании медицинской помощи и назначении ЛП [129].

Согласно вышеизложенному, для практикующих врачей важно уметь критически оценивать результаты фармакоэкономических исследований для принятия обоснованного решения о назначении ЛС не только с позиции эффективности и безопасности, но с учетом экономической рациональности, что в совокупности соответствует основным принципам рациональной фармакотерапии [83]. Данный подход к назначению лекарственной терапии увеличит приверженность пациентов к лечению, что может положительно сказаться на результате лечения и как следствие приведет к повышению удовлетворенности качеством медицинской помощи.

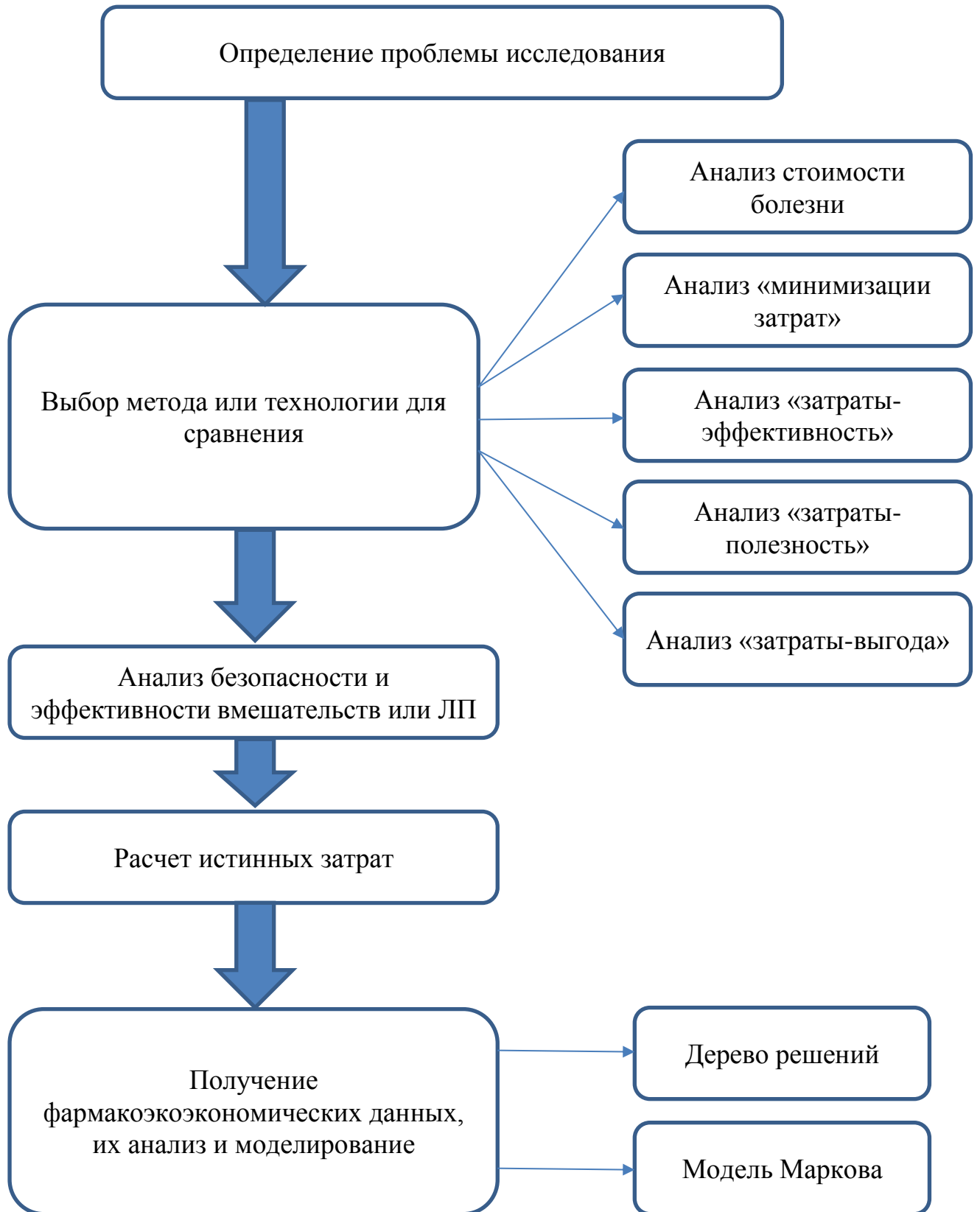


Рисунок 3 - Этапы проведения фармакоэкономических исследований

Следует отметить, что фармакоэкономическую эффективность применения конкретного ЛП принято рассматривать в сопоставлении с другими терапевтическими альтернативами [117]. Выбору альтернативных ЛП необходимо уделять особое внимание, так как при использовании другого возможного варианта лекарственной терапии результаты могут оказаться иными. В случае проведения фармакоэпидемиологических исследований «золотым стандартом» для сравнения назначаемых ЛП являются действующие КР [19].

При проведении фармакоэкономического анализа, особенно если он связан с потреблением АМП, целесообразно использовать следующие клинико-экономические методы:

- анализ минимизации затрат;
- анализ «затраты-эффективность» (СЕА);
- анализ «затраты-полезность» [19].

При выборе того или иного метода фармакоэкономического анализа исследователь должен обязательно исходить из цели и учитывать экономическую целесообразность применения его на практике [19, 133], что в итоге позволит сделать соответствующие выводы и сформулировать необходимые рекомендации, которые помогут принять правильное управленческое решение в области здравоохранения и обеспечения лекарственными препаратами граждан.

Анализ «затраты-эффективность» в фармакоэкономике необходим для сравнения затрат и эффективности двух или более ЛС [119, 202]. В иностранных источниках данный анализ называется «cost-effectiveness analysis» (СЕА) [131, 207].

Данный вид анализа используется для сравнения медицинских технологий или применения ЛП, у которых ожидается разный прирост эффективности при использовании альтернативных вариантов. Каждая единица коэффициента результирующего соотношения затрат и эффективности представляет величину дополнительного здоровья, которую пациент может получить на дополнительную единицу затраченных ресурсов [189].

Основными итогом анализа «затраты-эффективность», в котором сравниваются затраты и результаты альтернативных вариантов политики обеспечения ЛС, являются коэффициенты эффективности затрат. В области здравоохранения соотношение затрат и эффективности обычно представляет собой количество дополнительного здоровья, полученного за каждую дополнительную единицу потраченных ресурсов [135, 149]. Для лиц, принимающих решения в области здравоохранения, данный показатель необходим как индикатор определения приоритетов в своих попытках обеспечить получение максимально возможных выгод для здоровья с учетом имеющегося бюджета [118, 220]. Многие страны в настоящее время используют анализ «затраты-эффективность» для принятия решений о распределении ресурсов, которые включают в себя также и ЛС, и сравнения эффективности альтернативных технологий здравоохранения [207].

Таким образом, новые ЛС или их комбинации могут оказаться дороже или дешевле по отношению к ЛС сравнения, а также могут отличаться по эффективности. В тех случаях, когда новое ЛС эффективнее аналогов при меньших затратах, то такой вариант будет более привлекательным по сравнению с прежним. Если рассмотреть вариант, когда новое ЛС демонстрирует меньшую эффективность и более высокую стоимость, то, очевидно, что предпочтение в данном случае будет отдано старому ЛС.

Несколько более сложной является ситуация, когда при большей эффективности ЛС необходимо осуществлять большие затраты финансовых средств [19, 155, 197, 206]. В этом случае порог экономической эффективности обычно устанавливается таким образом, чтобы соотношение цены и качества ЛС были приемлемы и для конкретного потребителя, и для системы здравоохранения в целом. Существует несколько видов порогов, но наиболее существенным является порог готовности платить, который представляет собой оценку того, сколько потребитель медицинских услуг может заплатить за конкретную медицинскую технологию или ЛС [3, 122, 124]. Существуют также пороговые значения со стороны предложения, которые принимаются во внимание при

распределении ресурсов. В данном случае страховая компания или другой участник финансирования медицинской помощи тратят часть своего доступного бюджета на новое вмешательство или ЛС и поэтому вынуждены сокращать финансирование старых программ в области здравоохранения [38, 146].

Использование показателей эффективности затрат при принятии решений остается областью, в которой нет единого мнения [175]. Однако, данные показатели можно использовать для принятия решений при разработке конкретных КР, в которых они должны учитываться наравне с основными принципами доказательной медицины. При включении новых ЛС в КР также стоит принимать во внимание фиксированный порог экономической эффективности, чтобы целесообразно расходовать ограниченные финансовые ресурсы системы здравоохранения.

При анализе «затраты-эффективность» обычно уделяют особое внимание эффективности распределения имеющихся ресурсов здравоохранения между группами потребителей медицинских услуг и ЛС, в то время как решение о лечении конкретного пациента принимается индивидуально. Некоторые авторы показали, что этот метод не лишен недостатков и не учитывает психологические факторы, влияющие на результат медицинского вмешательства: предпочтения пациентов при выборе ЛС и уровень приверженности к лечению [144].

Чтобы анализ «затраты-эффективность» отражал реальную практику в системе здравоохранения, он должен учитывать влияние этих факторов, в то время как показатели, используемые для оценки преимуществ медицинских технологий здравоохранения или обеспечения ЛС, рассчитываются на основе общих предпочтений населения. Вместе с тем, индивидуальные предпочтения пациентов влияют и на экономическую эффективность лечения, поэтому важно, чтобы данные модели включали их в свою структуру, что позволит получить более полную картину о клинической эффективности лечения.

Другой вид фармакоэкономического анализа – «затраты-полезность», является частным случаем анализа «затраты-эффективность» [19]. В данном виде анализа мерой эффективности медицинской технологии или ЛС будет единица

полезности, то есть коэффициент «затраты-полезность» [121]. Он рассчитывается как соотношение затрат на лечение тем или иным ЛС к эффективности данных препаратов. Этот коэффициент может выражаться в виде таких единиц полезности, как сохраненные годы жизни с поправкой на качество (quality-adjusted life years, QALY) [53, 224].

QALY рассчитывается различными способами, которые учитывают качество жизни пациентов при помощи метода стандартных ставок, визуализированных аналоговых шкал, метода временного компромисса, а также с использованием различных опросников [198].

При интерпретации результатов надо учитывать, что оптимальной стратегией окажется та, которая при минимальных затратах будет иметь наибольшую полезность для пациента. При одинаковых коэффициентах полезности обе медицинские технологии или ЛС будут равнозначными для использования. В таком случае лица, принимающие решения, должны опираться на дополнительные критерии оценки или на консенсусное мнение экспертов по данному вопросу. Нельзя игнорировать ситуацию, в которой при больших затратах на лечение тем или иным ЛС показатель полезности также будет выше, в таком случае для принятия решения необходимо будет рассчитать дополнительные фармакоэкономические показатели [133].

На практике для анализа назначения АМП метод «затраты-полезность» используется очень редко. Дело в том, что при острых инфекционных заболеваниях, к которым также относится и ВБП, длительность лечения ограничивается приблизительно 7-10 днями [94, 147, 185, 230], и прием ЛС оказывает меньшее влияние на качество жизни в отличие от приема ЛС при хронических заболеваниях [210].

Следующий вид фармакоэкономического анализа – это анализ минимизации затрат. Он используется в тех случаях, когда результаты альтернативных методов лечения эквивалентны и цель состоит в том, чтобы определить, какая альтернатива имеет наиболее низкую стоимость [168, 222]. Данный вид анализа можно использовать для таких фармакоэкономических исследований, в которых расходы

на лечение или на покупку ЛС ложатся не на систему здравоохранения, а на конкретного пациента [81]. Лечащему врачу, кроме обязательного следования КР и протоколам лечения с учетом стандартов оказания медицинской помощи, также нужно учитывать финансовые возможности пациента в тех случаях, когда расходы на лечение оплачивает сам пациент, то есть при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях.

Таким образом, для проведения фармакоэкономического анализа на основе фармакоэпидемиологического исследования, которое проведено с целью изучения потребления АМП в амбулаторных условиях при ВВП наиболее целесообразно использовать метод минимизации затрат.

После фармакоэкономического анализа необходимо провести экономическое моделирование, которое в итоге и будет служить обоснованием для принятия управленческого решения по использованию новой медицинской технологии или назначения ЛС в соответствии с выбранными критериями эффективности [19, 47]. В настоящее время в фармакоэкономических исследованиях чаще всего используются марковское моделирование, построение дерева решений или моделирование дискретных событий [130, 231].

Фармакоэкономическое моделирование позволяет сделать более долгосрочный прогноз, оценить реальные затраты при внедрении новой медицинской технологии или применения ЛС. При этом могут учитываться не только результаты фармакоэпидемиологических исследований, но и привлекаться данные медико-демографического и эпидемиологического характера, а также другие ретроспективные показатели, с помощью которых возможно более точно оценить потенциальные выгоды или потери в отношении альтернативных методов лечения [9, 40]. Именно в фармакоэкономических моделях представляется возможность учесть такие факторы, как: качество ухода за пациентом, его приверженность к лечению, которые сложно оценить в клинических или фармакоэпидемиологических исследованиях [11].

При фармакоэкономическом моделировании, связанном с АМП, обязательной составляющей исследования должны быть конечные точки, то есть

критерии эффективности. Могут быть выбраны как жесткие конечные точки - частота выздоровлений, летальность, частота неэффективности ЛС, риск развития резистентности, частота возникновения нежелательных побочных реакций; так и суррогатные конечные точки – микробиологический ответ, динамика лабораторных показателей, динамика исчезновения симптомов, изменения рентгенологической картины [19].

Стоит обратить особое внимание на такой критерий эффективности как риск развития резистентности микроорганизмов к АМП, который за последние годы практически не использовался в фармакоэкономических исследованиях АМП, хотя он напрямую влияет на экономический итог исследования и на затраты системы здравоохранения в целом [18, 55]. Проблемы развития резистентности к АМП обуславливают не только рост заболеваемости и летальности от определенных заболеваний, но и рост прямых медицинских затрат системы здравоохранения, связанный с возникновением потребности в смене лекарственной терапии на более дорогостоящие ЛС и АМП резерва [39, 97].

По сравнению с высокочувствительными штаммами микроорганизмов, практически вдвое ухудшается прогноз у пациентов, у которых выявлены инфекционные заболевания, вызванные полирезистентной флорой [4, 105]. Поэтому, бактериальная резистентность относится не только к проблеме низкой эффективности лечения АМП при инфекционных заболеваниях, но и имеет тесную связь с профилем безопасности ЛС для самого пациента вследствие смены антимикробной терапии или добавления к терапии других АМП.

В настоящее время мероприятия по снижению роста антимикробной резистентности сводятся к мерам ограничительного характера (запрет отпуска АМП без рецепта врача) и разработкой новых АМП, которые будут эффективны в отношении полирезистентных штаммов микроорганизмов. Отечественные исследования, посвященные фармакоэпидемиологии АПМ и ее соответствию КР при оценке фармакоэкономического бремени устойчивости к АПМ ставят перед собой исключительно задачу учета издержек при смене той или иной терапии, но не учитывают динамику резистентности АМП во времени [19].

Из вышесказанного следует, что фармакоэкономика в настоящее время занимает все более прочные позиции в системе здравоохранения и лекарственного обеспечения в Российской Федерации. Полученные данные клинико-экономического анализа помогают на всех уровнях управления принимать важнейшие решения, которые касаются профилактики, диагностики, лечения и реабилитации. Вместе с тем результаты фармакоэкономических исследований должны уметь интерпретировать не только лица, принимающие решения в системе здравоохранения, но также и практикующие врачи, которые непосредственно взаимодействуют с пациентом.

Различные методы фармакоэкономического анализа, в зависимости от цели исследования, позволяют с разных сторон оценить медицинские технологии или новые ЛС. Для фармакоэкономического анализа назначения АМП в первичном звене здравоохранения с учетом ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования наиболее адекватным является метод минимизации затрат с учетом того, что за назначенную терапию будет платить непосредственно пациент. «Золотым стандартом» для сравнения результатов исследования с реальной практикой в данном случае будут КР, а также стандарты медицинской помощи и локальные алгоритмы ведения пациентов. Построение идеальной модели использования АМП при ВБП необходимо проводить с учетом вышеописанных критериев.

Результаты данного исследования помогут сформулировать предложения по лечению пациентов с ВБП в амбулаторных условиях и послужат основой для принятия управленческих решений в сфере организации медицинской помощи населению, а также в высшей медицинской школе для подготовки будущих практикующих врачей.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика исследовательского пула

Диссертационное исследование «Фармакоэпидемиологический и фармакоэкономический анализ выбора антимикробных препаратов для амбулаторного лечения пациентов с внебольничной пневмонией» проводилось в городе Москве.

На начальном этапе исследования была подготовлена анкета для опроса практикующих врачей и выпускников медицинского вуза лечебного факультета и выкопировочная карта для анализа назначения АМП в реальной врачебной практике (Приложение 1, 2).

Для решения поставленных в исследовании задач было сформировано три пула:

- студенты выпускного курса лечебного факультета медицинского вуза;
- практикующие врачи: врачи общей практики и врачи-терапевты участковые, оказывающие медицинскую помощь в амбулаторных условиях в поликлиниках города Москвы;
- амбулаторные карты пациентов с верифицированным диагнозом ВБП и назначенными АМП.

Обязательными условиями проведения опроса стали добровольность и анонимность участия.

В анкетировании приняли участие студенты выпускного курса лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Исследование проводилось в феврале - апреле 2019 года. В опросе приняли участие 240 студентов, из них 178 женщин (74,2 %) и 62 мужчины (25,8 %). Средний возраст респондентов составил $24,8 \pm 3,3$

года. Опрос проводился только среди выпускников лечебного факультета, которые освоили цикл «Поликлинической терапии».

В группу практикующих врачей вошли врачи первичного звена медицинских организаций города Москвы, которые были опрошены с января по октябрь 2019 года. В анонимном добровольном анкетировании приняли участие 206 респондентов, из них 177 (85,9%) женщин и 29 (14,1%) мужчин. Средний возраст опрошенных врачей составил $47,8 \pm 13,3$ года, средний врачебный стаж – $21,4 \pm 13,4$ года. При анкетировании практикующих врачей дополнительным условием включения стала обязательная работа в городской поликлинике города Москвы по специальности «врач общей практики» или «врач-терапевт участковый», то есть наличие опыта оказания медицинской помощи в амбулаторных условиях.

Выкопировка данных из амбулаторных карт предусматривала отбор пациентов в возрасте от 18 до 65 лет из МИС «ЕМИАС» с верифицированным диагнозом внебольничная пневмония.

Анкетирование респондентов проводилось на втором этапе исследования.

Этот же этап предусматривал ретроспективный анализ выкопировочных данных из амбулаторных карт 650 пациентов в возрастном диапазоне 18-65 лет (59,4 % женщин, 40,6 % мужчин), получавших АМП по поводу ВБП. Средний возраст пациентов составил $39,8 \pm 16,8$ года. Отбор случаев произведен по заболеванию с шифром J18 по МКБ-10 с помощью МИС «ЕМИАС» в 4 филиалах московской городской поликлиники, где работали ранее опрошенные врачи в период с 2018 по 2019 год включительно.

Данные собирались на бумажных носителях и вносились в специально разработанную электронную форму сбора информации для дальнейшего анализа:

- «Опросник выбора лекарственных средств при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях» (Приложение 1);
- «Выкопировочная карта из Учетной формы № 25/у «Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях» (Приложение 2).

Далее оценивалось соответствие выбора АМП положениям актуальных Клинических алгоритмов ведения пациентов Департамента здравоохранения города Москвы (ДЗМ) [12], структура массива назначенных препаратов, доля их назначения по международным непатентованным наименованиям (МНН). Также был проведен сравнительный анализ результатов опроса врачей и объективных данных реальной клинической практики.

Собранные материалы об АМП были обобщены для проведения фармакоэкономического анализа. Для расчета стоимости курса ЛС была взята цена на конкретные АМП из актуальной версии Государственного реестра предельных отпускных цен на лекарственные средства [20]. Дозировка и продолжительность лечения ВБП в амбулаторных условиях рассчитывались на основании соответствующего Стандарта оказания медицинской помощи и положений Алгоритмов ведения пациентов ДЗМ [64, 65].

Исследование было одобрено Протоколом № 01-18 Межвузовского комитета по этике от 25 января 2018 года.

2.2. Характеристика базы исследования

Москва расположена в Центральном федеральном округе и имеет статус города федерального значения. На 1 января 2020 года численность постоянного населения составляла 12678079 человек без учета временно проживающих в городе и мигрантов. Плотность населения - 4,9 тысяч на 1 кв. км, то есть Москва является самым густонаселенным городом в Российской Федерации [67, 84].

Экологическая ситуация в регионе не вполне благоприятна. Город постоянно расширяется за счет территорий Московской области, сливаясь с городами-спутниками, что приводит к ускорению урбанистических процессов и плотной застройке.

В связи с высоким уровнем урбанизации воздух в регионе сильно загрязнен. Большое количество автомобилей, в том числе не соответствующих техническим

параметрам по нормам выброса вредных веществ, наносят огромный вред окружающей среде. Выделяемые ядовитые вещества, тяжелые металлы и высокий уровень запыленности воздуха неблагоприятно влияют на дыхательную систему человека и способствуют развитию заболеваний легочной системы.

Настоящее исследование проводилось на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Государственное бюджетное учреждение здравоохранения городская поликлиника № 175 ДЗМ». Здесь велась выкопировка данных из амбулаторных карт пациентов с ВБП. Данная поликлиника расположена в Восточном административном округе города Москвы. Медицинская помощь населению оказывается в пяти филиалах, а также в основном административном здании по территориально-участковому принципу. Численность прикрепленного населения на 1 января 2018 года составила 260957 человек, в том числе взрослого населения - 255310 человек. В медицинской организации оказывается первичная медико-санитарная помощь, в том числе доврачебная, врачебная и специализированная, а также паллиативная медицинская помощь. В поликлинике оказывается медицинская помощь по основным профилям, которая включает в себя максимально возможное количество медицинских услуг, предоставляемых в амбулаторных условиях.

Опрос практикующих врачей предполагал анкетирование врачей общей практики и врачей-участковых терапевтов города Москвы, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях. Их работа построена по участково-территориальному принципу. Прием ведется в городских поликлиниках с соблюдением принципов доступности медицинской помощи. По данным Государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ» в 2019 году первичный прием в Москве вели 4500 врачей общей практики и врачей-терапевтов участковых [67].

Анкетирование студентов выпускного курса лечебного факультета проводилось на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский

государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Данный медицинский университет является одним из ведущих вузов страны и Европы, который занимается образовательной, научно-практической и лечебной деятельностью. В университете функционируют 11 факультетов, в том числе и лечебный факультет, где ежегодно обучаются более 3000 студентов. В 2019 году факультет закончили 562, а в 2020 году – 558 студента.

2.3. Методика и дизайн исследования

Дизайн настоящего одноцентрового фармакоэпидемиологического исследования предусматривал этапность его проведения. В январе 2019 года был проведен анонимный добровольный опрос врачей первичного звена города Москвы, направленный на выявление предпочтений в выборе АМП при нетяжелой ВБП у молодого, ранее здорового пациента.

После первичной обработки полученных результатов, в соответствии с поставленными задачами исследования и разработанным планом его выполнения проводился ретроспективный анализ выкопировочных данных из амбулаторных карт пациентов в возрастном диапазоне 18-65 лет, получавших АМП по поводу ВБП.

При проведении исследования был использован комплекс общенаучных, специальных, эмпирических и математических методов:

- аналитический;
- библиографический;
- контент-анализ;
- выкопировка данных;
- фармакоэпидемиологический;
- статистический метод обработки информации;
- метод сравнительного анализа;

- фармакоэкономический анализ;
- фармакоэкономическое моделирование.

Методологическое сопровождение каждого этапа и информационный анализ представлены в таблице 4.

Отбор случаев производили по критериям включения/невключения. Критериями включения стали: наличие диагноза «внебольничная пневмония» (J18 по МКБ-10), возраст пациентов от 18 до 65 лет, отсутствие в анамнезе приема АМП в течение 3-х месяцев, отсутствие хронических неинфекционных заболеваний, отсутствие льготного лекарственного обеспечения.

Исследование строилось по классической схеме и состояло из 4 этапов. Первый этап включал анализ отечественной и зарубежной литературы, постановку цели и задач исследования. На втором этапе проводился сбор материала (анкетирование практикующих врачей и выпускников лечебного факультета медицинского вуза, а также выкопировка данных из амбулаторных карт пациентов) и внесение его в специальную программу для дальнейшей обработки.

Третий этап включал в себя группировку полученных результатов и их анализ с применением специализированных статистических программ. На этом этапе проводился фармакоэкономический анализ на основании полученных результатов фармакоэпидемиологического исследования, одним из компонентов которого стал расчет стоимости антимикробной терапии в каждом исследовательском пуле и сравнение данных с действующими КР и протоколами ведения пациентов в городе Москве.

На четвертом этапе были подготовлены выводы и практические рекомендации по рациональной фармакотерапии при назначении АМП в случаях ВБП; разработаны рекомендации для внесения изменений в образовательные программы медицинского вуза лечебного факультета для совершенствования методических подходов к обучению выпускников медицинского вуза и практикующих врачей первичного звена надлежащему выбору АМП в амбулаторной практике. Этапы исследования представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Этапы исследования

| Этапы исследования | Единица наблюдения | Источники информации | Объем наблюдений | Методы исследований |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| I. ЭТАП 1.1. Изучение отечественной и зарубежной литературы 1.2. Изучение нормативных правовых актов, регламентирующих порядок оказания помощи и назначение АМП при ВБП в амбулаторных условиях 1.3. Разработка плана и программы исследования | Научные медицинские публикации, медицинская литература; приказы органов управления здравоохранением РФ | Медицинские издания Интернет Официальные сайты органов государственного и отраслевого управления Сайт Росстата | 33 182 20 2 | Исторический, статистический, аналитический, системный подход |
| II. ЭТАП 2.1. Проведение опроса среди выпускников лечебного факультета медицинского вуза и практикующих врачей, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях | «Опросник выбора лекарственных средств при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях» (Приложение 1) | Группа выпускников лечебного факультета медицинского вуза Группа практикующих врачей | 240 206 | Аналитический, социологический, статистический |
| 2.2. Выкопировка данных из учетной формы № 25/у «Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях» о подтвержденных случаях ВБП и назначения АМП | «Выкопировочная карта из Учетной формы № 25/у «Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях» (Приложение 2) | Учетная форма № 25/у «Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях» из системы ЕМИАС | 650 | Аналитический, социологический, статистический, графический |
| III. ЭТАП 3.1. Проведение анализа назначения АМП во всех группах исследования и сравнение с действующими клиническими рекомендациями и протоколами ведения пациентов города Москвы | Результаты назначения АМП при ВБП, клинические рекомендации и протоколы ведения | Все группы исследования | 650 | Аналитический, социологический, сравнения, статистический, графический |
| 3.2. Проведение фармакоэкономического анализа на основе полученных данных фармакоэпидемиологического исследования, вычисление средней стоимости курса лечения и сравнение с действующими протоколами ведения пациентов в городе Москве на основе модели | Результаты назначения АМП при ВБП, клинические рекомендации и протоколы ведения | Все группы исследования | 446 | Аналитический, сравнения, статистический, графический |
| IV. ЭТАП Формулирование практических рекомендаций по назначению АМП первого выбора амбулаторным пациентам с ВБП | - | Нормативная правовая база, клинические рекомендации и протоколы ведения пациентов города Москвы | - | Аналитический |

Дизайн исследования отражает все этапы решения поставленных задач и представлен на рисунке 4.

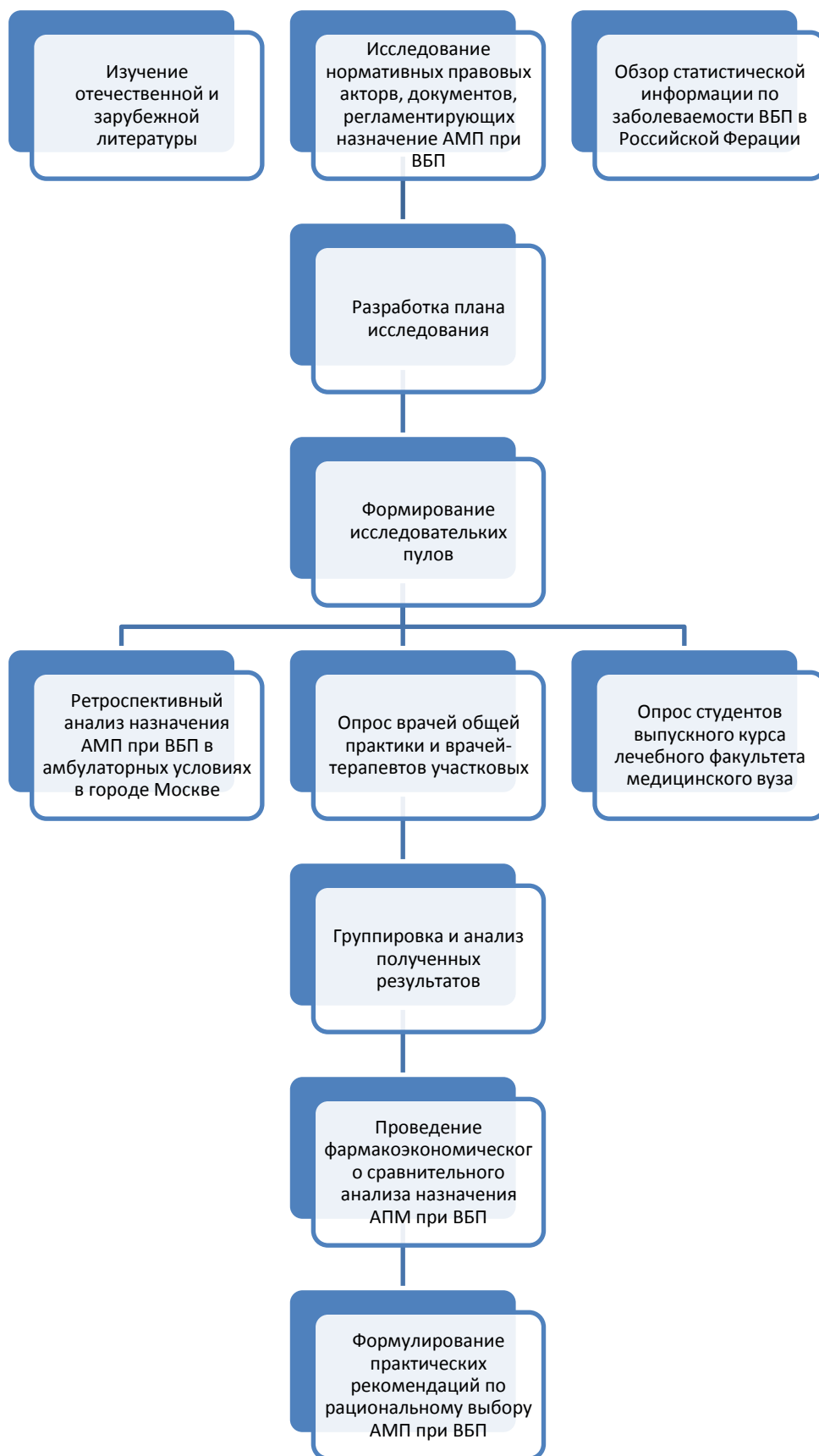


Рисунок 4 - Блок-схема дизайна исследования

2.4. Описание исследовательских инструментов

Сбор данных пациентов проводился по специально разработанной методике с использованием унифицированного инструмента - «Выкопировочная карта» (приложение 2), в которой указывались номер амбулаторной карты пациента, пол, возраст, диагноз и назначенные ЛС.

Вся информация выкопировывалась на бумажные носители и в электронную базу данных.

Студентам 6 курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в феврале-апреле 2019 года в рамках пилотного исследования были предложены клинические задачи по восьми наиболее частым ситуациям, встречающимся в общей врачебной практике. Каждому респонденту необходимо было самостоятельно указать тот ЛП, который он назначит пациенту в каждом конкретном случае: (1) антимикробное средство при нетяжелой внебольничной пневмонии у молодого, ранее здорового пациента; (2) ингибитор АПФ и бета-адреноблокатор (БАБ) при хронической сердечной недостаточности; (3) статины при дислипидемии; (4) ингибитор протонной помпы (ИПП) при кислотозависимых состояниях; (5) антипиретик при гипертермии; (6) антигистаминный препарат при аллергической крапивнице; (7) нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) при болевом синдроме у пациента с остеоартритом; (8) средство для профилактики сезонного гриппа. Опрос предполагал анонимность, участие в нем было добровольным.

Оценка выбора лекарственного препарата проводилась двумя независимыми экспертами, для чего использовалась четырехступенчатая шкала оценки, где: 0 - выбор неверен, 1 - выбор допустим, 2 - выбор субоптимален (оптимальный ЛП указан по ТН или приведена его возможная альтернатива), 3 - выбор оптимален. Сравнительная оценка по группам ЛП проводилась на основании сопоставления

количества ответов с оптимальным выбором (3 балла). Учитывалось также число неверных ответов (0 баллов) по пунктам опросника.

Также участники опроса оценивали собственную уверенность в достаточном освоении базовых принципов рациональной фармакотерапии по 10-балльной шкале, где 1 - совершенно не уверен, 10 - абсолютно уверен в выборе ЛП. В исследовании приняли участие 240 студентов выпускного курса лечебного факультета. Проведенный по упрощенной формуле Т. Yamane [227] расчет показал, что выборка является репрезентативной по отношению к генеральной совокупности (весь выпускной курс лечебного факультета) при $p < 0,05$.

Врачам (участковым терапевтам и врачам общей практики), оказывающим первичную медико-санитарную помощь в медицинских организациях города Москвы, при анкетировании было предложено от руки указать название рекомендуемого АМП для амбулаторного приема при документированной пневмонии, протекающей с субфебрильной температурой ($37,3\text{ }^{\circ}\text{C}$) и надсадным малопродуктивным кашлем у молодого, ранее здорового мужчины 35 лет. Кроме того, респонденты также оценили степень собственной уверенности во владении достаточными для успешной практической работы фармакотерапевтическими навыками по 10-балльной лайкерттоподобной шкале в диапазоне от 1 (совершенно не уверен) до 10 (уверен абсолютно).

Одноцентровое фармакоэпидемиологическое исследование было проведено на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Государственное бюджетное учреждение здравоохранения городская поликлиника № 175 ДЗМ», где работали 45 врачей из числа ранее опрошенных респондентов. Этап анализа реальной клинической практики предусматривал ретроспективный анализ выкопировочных данных из амбулаторных карт 650 пациентов в возрастном диапазоне 18-65 лет, получавших АМП по поводу ВБП.

Для расчета стоимости АМП была взята цена на конкретные антимикробные препараты из актуальной версии Государственного реестра предельных отпускных цен на лекарственные средства [20]. Дозировка и продолжительность курса при лечении ВБП в амбулаторных условиях рассчитывались на основании

соответствующего Стандарта оказания медицинской помощи и положений Алгоритмов ведения пациентов ДЗМ [12, 65].

Затраты на лечение ВБП в условиях реальной клинической практики (по данным, зафиксированным в амбулаторных картах пациентов) сопоставляли со средней стоимостью курса лечения АМП, рекомендованных упомянутыми выше Алгоритмами ведения пациентов. С учетом того, что оценка эффективности лечения и иных фармакоэкономических параметров не входили в задачи данного исследования, при анализе был избран метод минимизации затрат.

2.5. Методы статистического анализа

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием пакета программ Excel 2019, STATISTICA 13.0 (“StatSoftInc”, США). Показатели дескриптивной статистики представлены в виде абсолютных, относительных и средних величин.

При анализе оценок экспертов по соответствующей шкале и оценок респондентов собственной уверенности во владении навыками рациональной фармакотерапии тест Колмогорова-Смирнова выявил неправильное распределение полученных результатов как в опросе выпускников лечебного факультета медицинского вуза, так и практикующих врачей, поэтому для дальнейшей статистической обработки использовали непараметрические методы. Средние величины приведены в виде медиан с указанием межквартильного размаха. Достоверность различия средних величин оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение распределений по баллам в группах проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. Полученные различия считали достоверными при $p < 0,05$.

При оценке реальной клинической практики данные были представлены в виде абсолютных величин, на основании которых рассчитывались средние величины \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$), для сопоставления частот выбора отдельных АМП при анкетировании и выкопировке использовали критерий χ^2

Пирсона, взаимосвязь между врачебным стажем и уверенностью респондентов в собственной фармакотерапевтической компетентности оценивалась с помощью расчета коэффициента корреляции Пирсона (r). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

В качестве показателей, характеризующих потребление лекарственных препаратов, использовались: количество назначений, стоимостные затраты на покупку, средняя цена курса лечения.

Расчет средней стоимости затрат на курс лечения ВБП в зависимости от структуры назначений производился по формуле (1).

$$P_{\text{ср}} = P_{\text{к1}} * \%_{\text{н1}} + P_{\text{к2}} * \%_{\text{н2}} + \dots + P_{\text{кz}} * \%_{\text{нz}} \quad (1)$$

где:

$P_{\text{ср}}$ – средняя цена за курс, в зависимости от структуры назначений,

$P_{\text{к1}}$ – цена курса АМП1,

$\%_{\text{н1}}$ – доля курса данного АМП в общей структуре сделанных назначений.

«Идеальная» модель выбора АМП, основанная на Алгоритмах ведения пациентов ДЗМ и предусматривающая назначение амоксициллина и макролидов в качестве препаратов первого выбора, была построена с учетом структуры реальных назначений, сделанных при ВБП врачами базовой поликлиники. На этом основании была рассчитана средняя стоимость смоделированного «идеального» курса лечения АМП при ВБП в амбулаторных условиях. Результаты сравнивались со стоимостью курса АМП, рассчитанного по данным реальной клинической практики, опроса выпускников лечебного факультета медицинского вуза и практикующих врачей.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Оценка компетенции рационального выбора лекарственных средств выпускниками медицинского вуза

В опросе по анкете, представленной в Приложении 1, приняли участие 178 женщин (74,17%) и 62 мужчины (25,83%). Средний возраст респондентов составил $24,8 \pm 3,3$ года.

Данные опроса подвергались количественной и качественной оценке. Качественная оценка ответов осуществлялась двумя независимыми экспертами по каждому назначению в соответствии с разработанной шкалой оценок.

Обобщенные результаты опроса по каждой группе препаратов с учетом распределения предпочтений среди трех ведущих препаратов и суммарной доле, которая приходится на тройку «лидеров», представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Рейтинг наиболее популярных ЛП у выпускников лечебного факультета

| Группа препаратов | 1-е место | 2-е место | 3-е место | Тройка лидеров, всего (%) |
|----------------------------|------------------------|------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Антимикробные средства | Амоксиклав® 32,1 % | Амоксициллин 18,1 % | Эритромицин 6,3 % | 56,5 % |
| Ингибиторы АПФ | Эналаприл 35,3 % | Каптоприл 17,0 % | Периндоприл 11,0 % | 63,3 % |
| Бета-блокаторы | Бисопролол 48,0 % | Конкор® 28,1 % | Метапролол 6,0 % | 82,1 % |
| Статины | Аторвастатин 49,6 % | Розувастатин 43,6 % | Ловастатин 2,1 % | 95,3 % |
| Ингибиторы протонной помпы | Омепразол 58,5 % | Омес® 19,5 % | Рабепразол 6,1 % | 84,1 % |
| Антипиретики | Парацетамол 61,7 % | Ибупрофен 17,6 % | Нурофен® 6,5 % | 85,8 % |
| Антигистаминные средства | Супрастин® 21,8 % | Лоратадин 14,9 % | Зиртек® 13,0 % | 49,7 % |
| Нестероидные ПВП | Диклофенак 31,0 % | Мелоксикам 11,1 % | Ибупрофен 10,3 % | 52,4 % |
| Профилактика гриппа | Вакцинация 32,4 % | Осельтамивир 13,6 % | Без профилактики 12,8 % | 58,8 % |

Такие группы препаратов как статины, бета-адреноблокаторы, ингибиторы протонной помпы и антипиретики набрали по трем первым позициям более 80 %, что говорит о том, что данные препараты известны студентам лучше и заняли достойное место в их личном формуляре. Антимикробные средства, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и нестероидные противовоспалительные средства по этим позициям набрали чуть более 50 %. Стоит отметить, что в группе антигистаминных препаратов на тройку «лидеров» пришлось менее 50 % от всех названных ЛП, что может свидетельствовать об определенной аморфности представлений респондентов касательно оптимального выбора лекарств в описанных клинических ситуациях.

Обращает на себя внимание тот факт, что на тройку «лидеров» АМП приходится 56,8 % препаратов, которые выпускники лечебного факультета выбрали по ТН, при этом, на долю Амоксиклава[®] приходится 32,1 % выбора выпускников; данный ЛП находится на первом месте среди всех АМП. Амоксиклав[®] - фиксированная комбинация амоксициллин/клавуланат - не является средством первого выбора для амбулаторного лечения молодого, ранее здорового пациента с нетяжелой ВБП и субфебрильной температурой тела.

Комбинация амоксициллин/клавуланат в Алгоритмах ведения пациентов ДЗМ относится к ЛП второй линии, которые стоит применять в случае терапевтической неудачи у пациентов пожилого возраста или ранее принимавших АМП.

Анкеты были переданы двум независимым экспертам для более детальной обработки и для выставления оценки по каждой ситуационной задаче в соответствии с разработанной шкалой оценок. Наивысшую оценку экспертов получил выбор респондентами статинов – более 90% препаратов было названо по МНН в соответствии с актуальными КР, а наименьший балл – выбор антимикробных средств (препараты были названы по ТН), причем половина названных препаратов имела неудовлетворительный спектр действия по условиям клинической задачи. Распределение оценок экспертов представлено на рисунке 5.

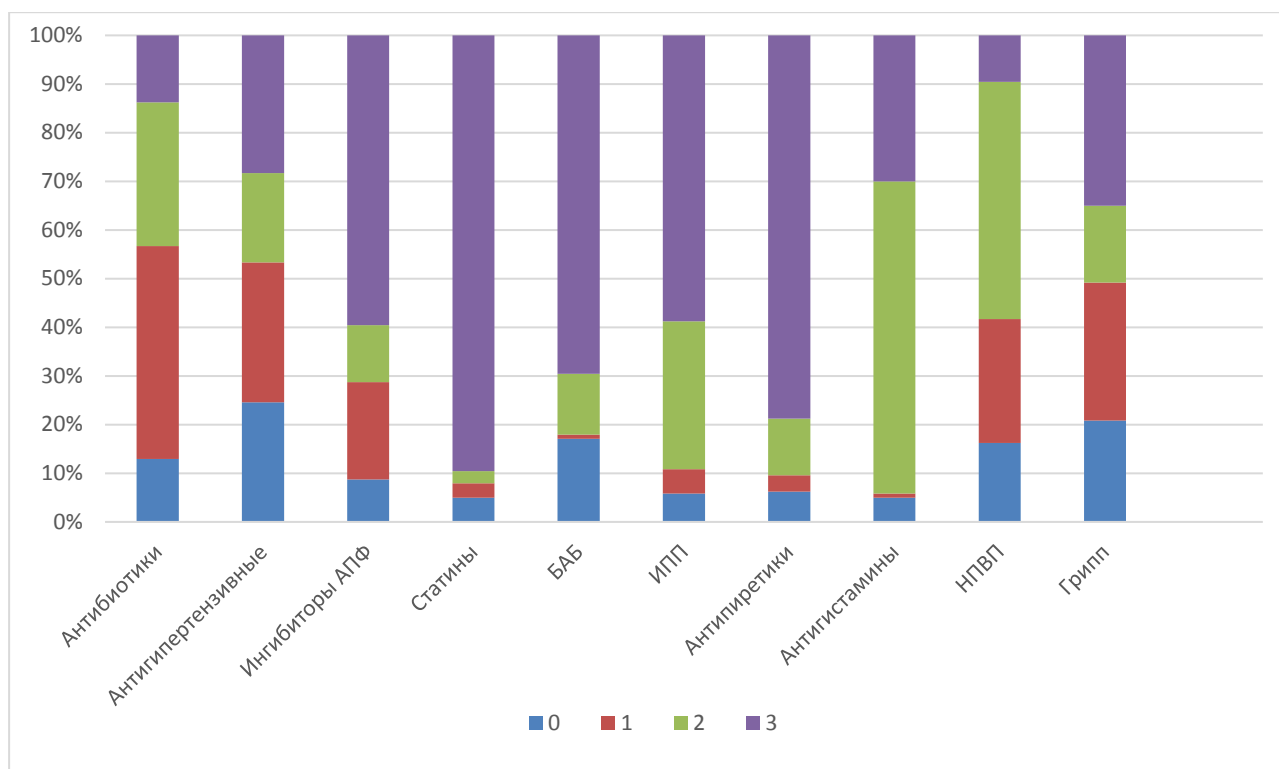


Рисунок 5 - Распределение оценок рациональности выбора по пунктам опросника

При анализе оценок выбора респондентов по группам препаратов выяснилось, что достоверно лучше выпускники назначают статины, чем другие ЛП. На втором месте оказались антипиретики, на третьем бета-адреноблокаторы, на четвертом месте - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и ингибиторы протоновой помпы. Профилактические мероприятия при гриппе заняли пятое место. Шестое место разделили антигипертензивные и антигистаминные ЛП. Последнее ранговое место по числу верных ответов разделили антибиотики и нестероидные противовоспалительные средства, с высокой степенью достоверности ($p=0,0000$) уступая всем другим анализируемым группам препаратов. Наиболее проблемными для респондентов стал выбор антигипертензивных препаратов и средств для профилактики гриппа, где отмечена достоверно большая доля неправильных ответов в сравнении с остальными группами ЛП ($p<0,05$). Распределение оценок экспертов по баллам подробно представлено в таблице 6.

Собственную уверенность в правильности выбора ЛП в амбулаторной практике респонденты оценили в среднем на 6 (3,5) баллов.

Таблица 6 - Оценки экспертов по пунктам анкеты

| № группы | Группа препаратов | Средняя оценка Ме(межквартильный размах) | Неверные ответы (n/%) | Оптимальные ответы (n/%) |
|----------|----------------------------|------------------------------------------|-----------------------|--------------------------|
| 1 | Антимикробные средства | 1 (1) | 31 12,9 % | 33 13,8 % |
| 2 | Препараты при АГ | 1 (2) | 59 24,6 % | 68 28,3 % |
| 3 | Ингибиторы АПФ | 3 (2) | 21 8,8 % | 143 59,6 % |
| 4 | Бета-блокаторы | 3 (0) | 41 17,1 % | 167 69,6 % |
| 5 | Статины | 3 (1) | 12 5,0 % | 215 89,6 % |
| 6 | Ингибиторы протонной помпы | 3 (1) | 14 5,8 % | 141 58,6 % |
| 7 | Антипиретики | 3 (0) | 15 6,3 % | 189 78,8 % |
| 8 | Антигистаминные средства | 2 (1) | 12 5,0 % | 72 30,0 % |
| 9 | Нестероидные ПВС | 2 (1) | 39 16,3 % | 23 9,6 % |
| 10 | Профилактика гриппа | 2 (0) | 50 20,8 % | 84 35,0 % |

Исходя из среднего возраста респондентов, выпускники были разделены на две подгруппы: в подгруппу 1 вошли лица до 24 лет включительно – 166 (69,2 %), в подгруппу 2 вошли лица старше 24 лет – 74 (30,8 %). Оценка собственной уверенности в достаточном освоении базовых принципов рациональной фармакотерапии в подгруппе 2 была достоверно выше, чем в подгруппе 1 – 7 (3) и 5 (3) соответственно ($p=0,000$).

Таким образом, выпускники лечебного факультета медицинского вуза в целом адекватно оценивают собственную фармакотерапевтическую компетентность, что и подтверждает представленные выше данные [26].

Наибольшее беспокойство вызывает сохраняющаяся из года в год [15, 16, 24] приверженность выпускников и врачей первичного звена фиксированной комбинации амоксициллин/клавуланат как средству первого выбора для амбулаторного лечения молодого, ранее здорового пациента с нетяжелой ВБП и субфебрильной температурой тела. Условия предложенной клинической задачи подразумевали выбор ЛП, эффективного не только в отношении классических бактериальных возбудителей, но также атипичной флоры (*M. pneumoniae* и *Ch. pneumoniae*), на которую бета-лактамы заведомо не действуют. Таким образом, нерациональный выбор ЛП именно в этой ситуации не только повышает лекарственную нагрузку, стоимость фармакотерапии и риск побочных эффектов, но и напрямую влияет на результаты лечения.

Сложившаяся ситуация подчеркивает необходимость целенаправленного формирования личного формуляра ЛП выпускника медицинского вуза с учетом базовых принципов рациональной фармакотерапии и положений КР, актуальных для Российской Федерации. Особого внимания в связи с вышеизложенным требует более прицельное изучение современного состояния проблемы выбора АМП для лечения нетяжелой бактериальной ВБП в амбулаторных условиях.

3.2. Анализ выбора антимикробных препаратов при нетяжелой внебольничной пневмонии выпускниками медицинского вуза

В исследовании приняли участие 240 респондентов. В общей сложности был назван 271 АМП, при этом 152 ответа (56,1 %) были даны по МНН и 119 (43,9 %) - по ТН. Более подробно данные о структуре назначения АМП представлены в таблице 7.

Данные таблицы свидетельствуют, что на аминопенициллины и макролиды, которые рекомендованы для стартовой терапии нетяжелой ВБП в амбулаторных условиях, суммарно приходится 46,2 %, при этом некоторые названные респондентами препараты (например, ампициллин и эритромицин) отсутствуют в современных рекомендациях [12, 44, 65]. Следует отметить, что в 15 случаях (5,5

%) выпускники указали только клинико-фармакологическую группу АМП, что также не соответствовало условиям задания.

Таблица 7 - Обобщенные данные назначения АМП при ВБП у выпускников лечебного факультета в исследовании 2019 год в городе Москве

| Антимикробный препарат | Кол-во назначений ЛП | % | % по группе ЛП |
|------------------------------------|----------------------|------------|----------------|
| Аминопенициллины* | | | |
| Амоксициллин | 49 | 18,1 | 22,9 |
| Флемоксин® | 6 | 2,2 | |
| Ампициллин | 7 | 2,6 | |
| Макролиды* | | | |
| Азитромицин | 16 | 5,9 | 23,3 |
| Сумамед® | 8 | 3,0 | |
| Эритромицин | 17 | 6,3 | |
| Кларитромицин | 6 | 2,2 | |
| Клацид® | 2 | 0,7 | |
| Вильпрафен® | 1 | 0,4 | |
| Макролиды | 13 | 4,8 | |
| Защищенные аминопенициллины | | | |
| Амоксиклав® | 87 | 32,0 | 42,0 |
| Амоксициллин/клавуланат | 16 | 5,9 | |
| Аугментин® | 10 | 3,7 | |
| Флемоклав® | 1 | 0,4 | |
| Цефалоспорины | | | |
| Цефтриаксон | 7 | 2,6 | 4,9 |
| Цефазолин | 3 | 1,1 | |
| Цефтобипрол | 1 | 0,4 | |
| Цефиксим | 1 | 0,4 | |
| Панцеф® | 1 | 0,4 | |
| Фторхинолоны | | | |
| Моксифлоксацин | 3 | 1,1 | 6,5 |
| Таваник® | 3 | 1,1 | |
| Левифлоксацин | 5 | 1,8 | |
| Ципрофлоксацин | 5 | 1,8 | |
| Фторхинолоны | 2 | 0,7 | |
| Тетрациклины | | | |
| Доксициклин | 1 | 0,4 | 0,4 |
| ИТОГО: | 271 | 100 | 100 |

* группы АМП, которые рекомендованы для лечения нетяжелой ВБП в амбулаторных условиях [12, 44, 65]

Следует подчеркнуть, что назначение большей части (84,8%) рекомендованных в данной ситуации АМП было сделано по МНН, что

соответствует нормативным правовым требованиям и принципам рациональной фармакотерапии.

Представляет несомненный интерес структура АМП, из которых 53,8 % приходится на «ошибочные» рекомендации [22].

Выбор группы защищенных пенициллинов у выпускников лечебного факультета занимает первое место, причем на выбор этих препаратов приходится 42,0 % всех сделанных назначений. Респонденты в 86,0 % предпочитают назначать фиксированную комбинацию амоксициллин/клавуланат по ТН. Такое предпочтение можно объяснить многолетней популярностью данной комбинации в общей врачебной практике и узнаваемостью торговых названий, в том числе среди пациентов [24].

Экспертная оценка рациональности выбора респондентами АМП при нетяжелой ВБП в обобщенной форме представлена на рисунке 6.

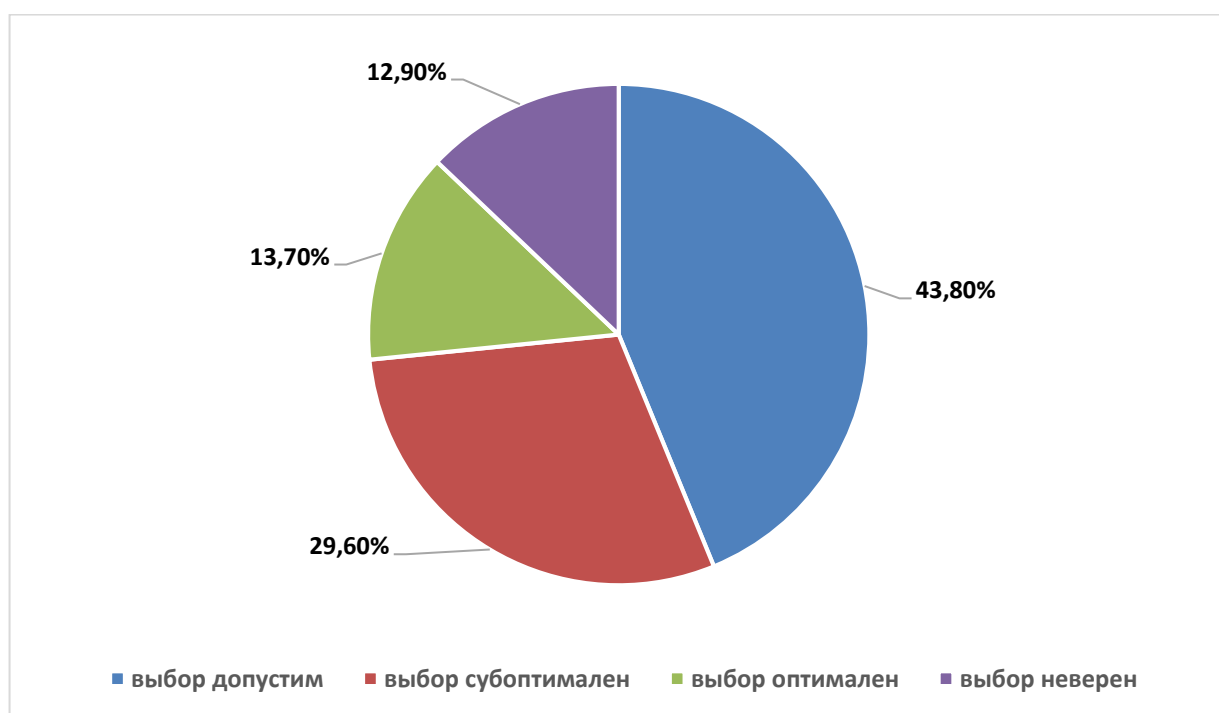


Рисунок 6 - Распределение экспертных оценок рациональности выбора АМП при нетяжелой ВБП

Как следует из таблицы 7, на группы цефалоспоринов и фторхинолонов суммарно приходится 11,4 % выбора респондентов. Данные препараты являются АМП второй линии, то есть назначаются пациентам пожилым, с хроническими заболеваниями или недавно принимавшим антибиотики. Стоит отметить, что часть этих препаратов имеют только парентеральную форму и не рекомендуются для лечения пациентов в амбулаторных условиях.

При рассмотрении представленной диаграммы обращают на себя внимание приблизительно равные доли полярных вариантов оценок: на оптимальный выбор АМП приходится 13,7 % случаев, а совершенно неверный вариант был отмечен в 12,9 % ответов. На промежуточные варианты допустимого и субоптимального выбора АМП пришлось 43,8 % и 29,6 % назначений соответственно.

Таким образом, анализ прямого выбора АМП и экспертная оценка его рациональности в отношении соответствия действующим КР дают практически идентичные результаты (46,2% и 43,3% соответственно), что убедительно свидетельствует о недостаточной готовности опрошенных выпускников к решению поставленного вопроса в предстоящей практической деятельности.

Вместе с тем абсолютное большинство опрошенных респондентов убеждены в своей компетентности при выборе АМП при самостоятельном ведении пациентов с нетяжелой ВБП в условиях оказания первичной медико-санитарной помощи. В среднем оценка собственной уверенности в оптимальном выборе АМП составила 6 баллов из 10 возможных [22, 26].

3.3. Выбор антимикробных препаратов при внебольничной пневмонии – результаты опроса врачей и анализ реальной амбулаторной практики

Выявленная проблема выбора АМП при ВБП у студентов лечебного факультета выпускного курса медицинского университета послужила обоснованием целесообразности дальнейшего изучения назначений данных ЛП

врачами первичного звена по данным аналогичного опроса и анализа реальной амбулаторной практики.

Для этого в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Государственное бюджетное учреждение здравоохранения городская поликлиника № 175 ДЗМ» был проведен пилотный опрос врачей общей практики и врачей-терапевтов участковых. На втором этапе проводилась выкопировка данных из амбулаторных карт пациентов с подтвержденным диагнозом ВБП для сравнения оценки реальных назначений АМП с указанными при опросе.

После проведения одноцентрового фармакоэпидемиологического исследования было принято решение увеличить число респондентов в группе практикующих врачей для получения репрезентативной выборки с возможностью сравнения ее с группой выпускников лечебного факультета медицинского вуза.

3.3.1. Данные пилотного исследования выбора антимикробных препаратов практикующими врачами

В пилотном опросе приняли участие 45 практикующих врачей: женщин - 40 (88,9%), мужчин - 5 (11,1%), средний возраст составил $48,5 \pm 13,1$ года, средний врачебный стаж $22,7 \pm 13,6$ года. Суммарно 45 респондентов назвали 51 АМП для назначения в предложенной клинической ситуации, что свидетельствует о приверженности врачей к монотерапии при внебольничной пневмонии, не требующей госпитализации.

Основные результаты проведенного исследования представлены ниже в таблице 8, где цветом выделены АМП, рекомендованные Алгоритмами ведения пациентов ДЗМ в качестве средств первого выбора для амбулаторной терапии нетяжелой ВБП [12].

По результатам анкетирования, лидером предпочтений респондентов является фиксированная комбинация амоксициллин/клавуланат (49,0 %), за которой следуют амоксициллин (25,5 %) и цефалоспорины (15,7 %). На АМП других групп приходится менее 10 % от названных лекарственных препаратов.

Таким образом, Алгоритмам ведения пациентов ДЗМ соответствовали лишь 31,4 % сделанных врачами назначений [12].

При этом 34 (66,7 %) АМП были названы по ТН, а остальные 17 (33,3 %) названы по МНН, что соответствует правилам назначения ЛП, регламентированных в Российской Федерации [57]. Более подробно данные о всех препаратах представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Характеристика выбора АМП врачами первичного звена по результатам пилотного анкетирования

| № п/п | Препарат | Анкетирование | | Суммарный % по группам |
|-------------------------------|---------------|---------------|------------|------------------------|
| | | N | % | |
| Аминопенициллины | | | | |
| 1 | Амоксициллин | 9 | 17,7 | 25,5 |
| 2 | Флемоксин | 4 | 7,8 | |
| Макролиды | | | | |
| 3 | Азитромицин | 1 | 1,96 | 5,9 |
| 4 | Клацид | 1 | 1,96 | |
| 5 | Макропен | 1 | 1,96 | |
| Защищенные пенициллины | | | | |
| 6 | Амоксиклав | 13 | 25,5 | 49,0 |
| 7 | Флемоклав | 8 | 15,7 | |
| 8 | Аугментин | 4 | 7,8 | |
| Цефалоспорины | | | | |
| 9 | Цефтриаксон | 5 | 9,8 | 15,7 |
| 10 | Супракс | 2 | 3,9 | |
| 11 | Цефипим | 1 | 2,0 | |
| Фторхинолоны | | | | |
| 12 | Левофлоксацин | 1 | 1,96 | 3,9 |
| 13 | Таваник | 1 | 1,96 | |
| ИТОГО | | 51 | 100 | 100 |

Разумеется, результаты опроса 45 врачей одной, даже крупной медицинской организации не дают оснований судить о мнении всего корпуса врачей первичного звена города Москвы, однако данные ранних исследований, проведенных сотрудниками ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России на

более масштабной выборке терапевтов московских поликлиник свидетельствуют о более широкой распространенности обсуждаемой проблемы [14, 15, 23].

В описанных условиях стало логичным увеличение выборки врачей-участников исследования за счет привлечения к опросу сотрудников других поликлинических учреждений города Москвы.

3.3.2. Анализ данных назначения антимикробных препаратов в реальной врачебной практике

Был проведен ретроспективный анализ выкопировочных данных из амбулаторных карт 650 пациентов в возрастном диапазоне 18-65 лет (59,4 % женщин, 40,6 % мужчин), получавших АМП по поводу ВБП. Средний возраст пациентов составил $39,8 \pm 16,8$ года.

Изучение выкопировочных данных подтвердило приверженность врачей к монотерапии при стартовом назначении АМП для амбулаторного лечения пациентов с ВБП - всего было назначено 650 препаратов. При этом врачи в большинстве случаев использовали торговые наименования АМП (65,7 % назначений).

Дальнейший анализ реальной клинической практики показал картину, отличную от результатов, полученных в ранее проведенном пилотном опросе: цефалоспорины по частоте назначения практически сравнялись с комбинацией амоксициллин/клавуланат, который достоверно потерял в популярности, как и амоксициллин (см. таблицу 9).

Группа цефалоспоринов в реальной врачебной практике заняла лидирующее положение – 28,8 %, на втором месте защищенные пенициллины – 28,0 %, на третьем месте макролиды – 15,5 %.

Всего Алгоритмам ведения пациентов ДЗМ для лечения нетяжелой ВБП в амбулаторных условиях соответствовали 28,6 % назначений АМП (аминопенициллины и макролиды). Остальные названные ЛП относятся к

препаратам второй линии, и их доля в назначениях врачей составила 70,8 % (защищенные пенициллины, цефалоспорины и фторхинолоны).

Таблица 9 - Характеристика выбора АМП врачами первичного звена в реальной практике

| № п/п | Препарат | Выкопировка | | Суммарный % по группам |
|-------------------------------|------------------------------|-------------|------------|------------------------|
| | | N | % | |
| Аминопенициллины | | | | |
| 1 | Амоксициллин | 9 | 1,4 | 13,1 |
| 2 | Флемоксин [®] | 76 | 11,7 | |
| Макролиды | | | | |
| 3 | Вильпрофен [®] | 22 | 3,4 | 15,5 |
| 4 | Азитромицин | 23 | 3,5 | |
| 5 | Сумамед [®] | 11 | 1,7 | |
| 6 | Хемомицин [®] | 7 | 1,1 | |
| 7 | Азитрокс [®] | 2 | 0,3 | |
| 8 | Кларитромицин | 7 | 1,1 | |
| 9 | Фромелид [®] | 3 | 0,5 | |
| 10 | Рулид [®] | 3 | 0,5 | |
| 11 | Макропен [®] | 9 | 1,4 | |
| 12 | Клацид [®] | 12 | 1,8 | |
| 13 | Эритромицин | 2 | 0,3 | |
| Защищенные пенициллины | | | | |
| 14 | Амоксициллин/клавуланат | 2 | 0,3 | 28,0 |
| 15 | Амоксиклав [®] | 99 | 15,2 | |
| 16 | Флемоклав [®] | 43 | 6,6 | |
| | Аугментин [®] | 38 | 5,8 | |
| Цефалоспорины | | | | |
| 17 | Цефтриаксон | 131 | 20,2 | 28,8 |
| 18 | Цефазолин | 6 | 0,9 | |
| 19 | Супракс [®] | 45 | 6,9 | |
| 20 | Спектрацеф [®] | 3 | 0,5 | |
| 21 | Зиннат [®] | 2 | 0,3 | |
| Фторхинолоны | | | | |
| 22 | Ципрофлоксацин | 4 | 0,6 | 14,0 |
| 23 | Цифран [®] | 5 | 0,8 | |
| 24 | Левифлоксацин | 36 | 5,5 | |
| 25 | Таваник [®] | 42 | 6,5 | |
| 26 | Глево [®] | 3 | 0,5 | |
| 27 | Левифлокс [®] | 1 | 0,2 | |
| Тетрациклины | | | | |
| 28 | Доксициклин | 3 | 0,5 | 0,6 |
| 29 | Юнидокс солютаб [®] | 1 | 0,1 | |
| ИТОГО | | 650 | 100 | 100 |

Безусловное лидирующее положение в группе цефалоспоринов занял цефтриаксон, достоверно уступивший в общем рейтинге АМП лишь фиксированной комбинации амоксициллин/клавуланат (20,2 % и 28,0 % соответственно, $p = 0,0009$).

При анализе амбулаторных карт выяснилось, что фторхинолоны назначались пациентам приблизительно с той же частотой, что и макролиды (14,0 % и 15,5 % соответственно), что достоверно превышает показатели, полученные при анкетировании этих же врачей ($p=0,041$ и $p=0,062$ соответственно, см. табл. 10).

Данные, полученные при выкопировке из амбулаторных карт пациентов с ВБП, были сопоставлены с результатами пилотного исследования (анкетирование практикующих врачей).

Приведенные в таблице 10 данные также свидетельствуют о том, что процент назначений, соответствующих действующим в городе Москве рекомендациям (п.1 + п.2), достоверно не различался как при анкетировании, так и по выкопировочным данным (31,4% и 28,6% соответственно, $p = 0,675$).

Несмотря на то, что доля АМП для парентерального введения (цефтриаксон и цефепим) при пилотном опросе практикующих врачей была ниже, чем в реальной амбулаторной практике (11,8 % и 20,2 % соответственно), эти различия уровня статистической достоверности не достигли ($p = 0,146$).

Частота использования врачами МНН при выборе АМП, оказалась практически одинаковой как при анкетировании, так и по данным медицинской документации – 33,3% и 35,4% соответственно [23].

Из представленного выше следует, что лишь около 30 % назначений АМП при амбулаторном лечении ВБП соответствуют актуальным для столичных врачей первичного звена рекомендациям, причем эта цифра оказалась верной как по результатам опроса, так и при анализе выкопировочных карт. По результатам анкетирования безусловным лидером оказалась фиксированная комбинация амоксициллин/клавуланат (49,0 %), что незначительно отличается от результатов проведенного в 2013-2014 годах аналогичного опроса 233 московских врачей-терапевтов, где доля этого препарата составила 43,6 % рекомендаций в общем

массиве АМП [14]. Здесь стоит отметить, что предложенная респондентам клиническая ситуация подразумевала выбор АМП, активного в отношении атипичных возбудителей – *M. pneumoniae* и *Ch. pneumoniae*, которые обладают природной резистентностью ко всем бета-лактамным антибиотикам. В дополнение следует отметить, что опрошенные нами респонденты в среднем достаточно высоко оценивали свои фармакотерапевтические навыки.

Анализ реальной клинической практики дает иную картину: комбинация амоксициллин/клавуланат вытесняется цефалоспоридами и фторхинолонами (см. таблицу 10), при этом различия в частоте выбора этих АМП, в сравнении с анкетированием, носят статистически значимый характер. Анализируя полученные различия, можно предположить, что при непосредственном контакте с пациентом и его родственниками врачи склонны назначать с их точки зрения более «сильные» АМП (цефалоспорины и фторхинолоны) в ущерб эффективности и безопасности амбулаторной антимикробной терапии ВБП [23].

Таблица 10 - Сравнительная характеристика выбора АМП врачами первичного звена по результатам анкетирования и выкопировочным данным

| № п/п | Препарат | Анкетирование N (%) | Выкопировка N (%) | Попарная оценка различий (χ^2 Пирсона при df=1) |
|--------------|-------------------------|------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------|
| 1 | Амоксициллин | 13 (25,5) | 85 (13,1) | $\chi^2 = 6,06$, p = 0,014 |
| 2 | Макролиды | 3 (5,9) | 101 (15,5) | $\chi^2 = 3,49$, p = 0,062 |
| 3 | Амоксициллин/клавуланат | 25 (49,0) | 182 (28,0) | $\chi^2 = 10,04$, p = 0,002 |
| 4 | Цефалоспорины | 8 (15,7) | 187 (28,8) | $\chi^2 = 4,03$, p = 0,045 |
| 5 | Фторхинолоны | 2 (3,9) | 91 (14,0) | $\chi^2 = 4,17$, p = 0,041 |
| 6 | Доксициклин | – | 4 (0,6) | – |
| ИТОГО | | 51 (100) | 650 (100) | – |

Возможно, что именно фактор давления со стороны пациентов и его окружения побуждает врача первичного звена на практике чаще прибегать к парентеральному назначению АМП, которое более уместно для лечения в условиях стационара или дневного стационара. Аналогичная тенденция была выявлена в

недавнем исследовании, проведенном в городе Иванове на 121 амбулаторном пациенте с ВБП, где самым популярным АМП также был цефтриаксон (30,6%), а на долю макролидов пришлось только 7,4% всех назначений [1].

Уместно также отметить, что необоснованное использование АМП второго эшелона с учетом доступности для приобретения населением в аптеках города, несмотря на вступивший в силу запрет на их безрецептурный отпуск, может вести к развитию резистентности микроорганизмов во внебольничных условиях.

Таким образом, первоначальный выбор АМП для амбулаторной терапии ВБП в большинстве случаев не соответствует действующим КР. Врачи склонны сразу назначать АМП второй линии (амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины, реже – фторхинолоны), недооценивая макролиды. Эти обстоятельства приводят к необоснованному увеличению лекарственной нагрузки на пациента, снижению безопасности, а при наличии атипичных возбудителей – неэффективности амбулаторной антимикробной терапии ВБП. Кроме того, назначение каждому пятому амбулаторному пациенту антибиотиков в инъекционной форме влечет за собой дополнительные риски и повышает расходы на лечение.

Обращает на себя внимание недостаточно высокий уровень знаний врачами первичного звена клинических особенностей нетяжелой ВБП, которая может быть вызвана *M. pneumoniae* и *Ch. pneumoniae*, что выражается в выборе заведомо неэффективных АМП. Такое положение вещей подтверждается результатами анкетирования и данными реальной клинической практики. Вероятно, эту тенденцию можно экстраполировать и на реальную медицинскую помощь, оказываемую населению в амбулаторных условиях.

В заключение следует отметить, что обучение врачей первичного звена рациональному выбору АМП для амбулаторной терапии ВБП остается актуальной задачей, требующей целенаправленных усилий со стороны как клинических фармакологов и пульмонологов поликлиник, так и системы последипломного медицинского образования.

3.3.3. Результаты анкетирования практикующих врачей – выбор антимикробных препаратов при внебольничной пневмонии

Для получения репрезентативной выборки и для корректного сравнения результатов было принято решение увеличить число респондентов – врачей общей практики и врачей-терапевтов участковых.

В опросе приняли участие врачи первичного звена (врачи общей практики и участковые терапевты) медицинских организаций города Москвы, которые были опрошены с января по октябрь 2019 года. В анонимном добровольном анкетировании участвовали 206 респондентов, из них 177 (85,9 %) женщин и 29 (14,1 %) мужчин. Средний возраст опрошенных врачей составил $47,8 \pm 13,3$ года, средний врачебный стаж – $21,4 \pm 13,4$ года.

Участникам анонимного добровольного опроса предлагалось самостоятельно указать АМП, который бы они назначили для амбулаторного лечения документированной ВБП, протекающей с субфебрильной температурой ($37,3\text{C}^\circ$) и надсадным малопродуктивным кашлем у молодого, ранее здорового мужчины 35 лет.

Респонденты назвали 230 АМП, из них по ТН были названы 134 (58,3 %) АМП и 96 (41,7 %) по МНН (таблица 11).

В тройку лидеров препаратов вошли Амоксиклав[®] - 45 (19,6 %), Амоксициллин – 42 (18,3 %) и Флемоксин[®] - 21 (9,1 %). Три самых назначаемых АМП составили 47,0 % от общего объема ЛП.

Из данных, представленных в таблице 11 видно, что при анкетировании практикующие врачи отдали свое предпочтение фиксированной комбинации амоксициллин/клавуланат, что составило 41,0 % от общего выбора респондентов, причем большую часть ЛП из этой группы респонденты назвали по ТН, что соответствует 83,0 %. Данные сопоставимы с реальной практикой, где из группы защищенных пенициллинов по ТН было назначено 92,8 % АМП. На втором месте аминопенициллины – 27,4 %. Третье место занимают макролиды – 11,7 % [25].

Таблица 11 - Характеристика выбора АМП врачами первичного звена (результаты анкетирования)

| № п/п | Препарат | Анкетирование | | Суммарный % по группам | |
|-------------------------------|-------------------------|---------------|------------|------------------------|------|
| | | N | % | | |
| Аминопенициллины | | | | | |
| 1 | Амоксициллин | 42 | 18,3 | 27,4 | |
| 2 | Флемоксин [®] | 21 | 9,1 | | |
| Макролиды | | | | | |
| 3 | Вильпрофен [®] | 4 | 1,7 | 11,7 | |
| 4 | Азитромицин | 5 | 2,2 | | |
| 5 | Сумамед [®] | 2 | 0,9 | | |
| 6 | Джозамицин | 1 | 0,4 | | |
| 7 | Кларитромицин | 1 | 0,4 | | |
| 8 | Фромелид [®] | 1 | 0,4 | | |
| 9 | Макропен [®] | 4 | 1,7 | | |
| 10 | Клацид [®] | 5 | 2,2 | | |
| 11 | <i>Макролиды</i> | 4 | 1,8 | | |
| Защищенные пенициллины | | | | | |
| 12 | Амоксициллин/клавуланат | 16 | 7,0 | | 41,0 |
| 13 | Амоксиклав [®] | 45 | 19,6 | | |
| 14 | Флемоклав [®] | 13 | 5,7 | | |
| 15 | Аугментин [®] | 20 | 8,7 | | |
| Цефалоспорины | | | | | |
| 16 | Цефтриаксон | 13 | 5,7 | 10,9 | |
| 17 | Цефиксим | 1 | 0,4 | | |
| 18 | Супракс [®] | 9 | 3,9 | | |
| 19 | Цефепим | 3 | 0,9 | | |
| Фторхинолоны | | | | | |
| 20 | Ципрофлоксацин | 1 | 0,4 | 9,0 | |
| 21 | Леволет [®] | 2 | 0,9 | | |
| 22 | Левифлоксацин | 10 | 4,3 | | |
| 23 | Таваник [®] | 6 | 2,6 | | |
| 24 | Г лево [®] | 1 | 0,4 | | |
| 25 | Авелокс [®] | 1 | 0,4 | | |
| ИТОГО | | 230 | 100 | 100 | |

Четвертое и пятое место в рейтинге выбора практикующих врачей заняли цефалоспорины и фторхинолоны, частота их назначения составила 10,9 % и 9,0 % соответственно.

В совокупности общая доля официально рекомендованных АМП - 39,1 %, что несколько уступает лидеру предпочтений – фиксированной комбинации амоксициллин/клавуланат.

Таким образом, практикующие врачи предпочитают назначать АМП по ТН. Самым популярным в выборе стала фиксированная комбинация амоксициллин/клавуланат, которая является препаратом второй линии при ВБП. Назначения, соответствующие современным КР, сделали лишь около 40% респондентов [27].

3.3.4. Сравнительный анализ выбора антимикробных препаратов по данным анкетирования практикующих врачей и выпускников лечебного факультета

Сравнительный анализ выбора АМП был проведен в двух сопоставимых по численности группах респондентов.

Группу 1 составили врачи первичного звена (врачи общей практики и участковые терапевты) медицинских организаций города Москвы, которые были опрошены с января по октябрь 2019 года. В анонимном добровольном анкетировании приняли участие 206 респондентов, из них 177 (85,9 %) женщин и 29 (14,1%) мужчин. Средний возраст опрошенных врачей составил $47,8 \pm 13,3$ года, средний врачебный стаж – $21,4 \pm 13,4$ года.

В группу 2 вошли студенты выпускного курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, принявшие участие в исследовании с февраля по апрель 2019 года. В опросе приняли участие 240 студентов, из них 178 женщин (74,2 %) и 62 мужчины (25,8 %). Средний возраст респондентов в группе составил $24,8 \pm 3,3$ года.

Оценка рациональности выбора АМП проводилась на основании актуальных Алгоритмов ведения пациентов ДЗМ [9]. Кроме того, в обеих группах проводилась сравнительная оценка структуры массива назначенных АМП, а также удельный вес рекомендаций по МНН.

Всего в Группе 1 в 206 анкетах было рекомендовано 230 наименований АМП; респонденты Группы 2 указали 271 препарат в 240 опросниках. Итоги обработки полученных результатов в обеих группах суммированы в таблицах 12 и 13.

Из представленных в таблице 12 данных видно, что на препараты, рекомендованные в качестве средств первого выбора в данной клинической ситуации (амоксициллин или макролиды), у врачей и студентов приходится сопоставимые и достоверно не различающиеся доли общего массива названных АМП (39,1% и 43,5% соответственно), причем макролиды встречаются достоверно чаще в рекомендациях студентов.

Таблица 12 - Сравнительная характеристика рекомендаций врачей и студентов по препаратам и группам АМП

| № п/п | АМП (группа АМП) | Число рекомендаций N (%) | | Рекомендации по МНН N (%) | |
|--------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------|------------------------------|---------------------|
| | | Врачи | Студенты | Врачи | Студенты |
| 1 | Амоксициллин | 63 (27,4%) | 55 (20,3%) | 42 (18,3%) | 49 (18,1%) |
| 2 | Макролиды | 27 (11,7%) | 63 (23,2%)** | 11 (4,7%) | 52 (19,2%)** |
| 3 | Амоксициллин/ клавуланат | 94 (41,0%) | 114 (42,1%) | 16 (7,0%) | 16 (5,9%) |
| 4 | Цефалоспорины | 25 (10,9%) | 13 (4,8%)** | 16 (7,0%) | 12 (4,4%) |
| 5 | Фторхинолоны | 21 (9,0%) | 18 (6,6%) | 11 (4,7%) | 15 (5,5%) |
| 6 | Доксициклин | – | 1 (0,4%) | – | 1 (0,4%) |
| 7 | Ампициллин | – | 7 (2,6%) | – | 7 (2,6%) |
| ИТОГО | | 230 (100) | 271 (100) | 96 (41,7) | 152 (56,1)** |

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ при сравнении группы врачей и группы студентов

При анализе АМП, оставшихся за рамками актуальных рекомендаций, обращает на себя внимание практически одинаковая приверженность к фиксированной комбинации амоксициллин/клавуланат в обеих группах. Вместе с тем врачи достоверно чаще выбирают АМП группы цефалоспоринов, в том числе лекарственные формы для парентерального введения, причем студенты достоверно чаще выбирают АМП по МНН, нежели практикующие врачи (56,1 % и 41,7 % соответственно).

Рейтинг приверженности респондентов обеих групп к конкретным АМП и компактность личного формуляра для амбулаторного лечения ВБП можно оценить на основании данных, представленных в таблице 13.

Таблица 13 - Рейтинг предпочтений при выборе АМП у врачей и студентов (n/%)

| Группа | Всего названных АМП | 1 место | 2 место | 3 место | Доля «тройки лидеров» |
|----------|---------------------|-----------------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------------|
| Врачи | 230 | Амоксиклав® (45/19,6%) | Амоксициллин (42/18,3%) | Флемоксин® (21/9,1%) | 108/47,0% |
| Студенты | 271 | Амоксиклав®** (87/32,1%) | Амоксициллин (49/18,1%) | Эритромицин (17/6,3%) | 153/56,5%* |

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ при сравнении группы врачей и группы студентов

Лидирующую позицию в обеих группах занимает Амоксиклав®: предсказуемо студенты выбирают его достоверно чаще, чем практикующие врачи. Второе место в рейтинге предпочтений с практически равными показателями занимает амоксициллин. На третьем месте в предпочтениях врачей Флемоксин® (амоксициллин), а у студентов – несколько устаревший эритромицин. Интересен факт, что у студентов на тройку лидеров приходится 56,5% назначений, это говорит о достоверно большей компактности их личного формуляра в сравнении с врачами (таблица 13) [25, 27].

При обсуждении полученных в 2019 году результатов представляется целесообразным обратиться к более ранним исследованиям, касающихся изучения и оценки выбора ЛС врачами первичного звена и студентами города Москвы в стандартных клинических ситуациях общей врачебной практики. Набор задач, по которым проводились опросы, также включал пункт, который без изменений был предложен участникам обсуждаемого исследования.

Анализируя полученные данные и сопоставляя их с Алгоритмами ведения пациентов ДЗМ, рекомендующих для лечения ВБП использовать препараты двух

групп: аминопенициллины и макролиды [12, 65, 94]. Следует подчеркнуть, что удовлетворительной клинической практике соответствует около 40% назначений. Остальные рекомендации были представлены АМП второй линии или недопустимыми в данной ситуации ЛП. Стоит отметить, что предложенная респондентам клиническая ситуация подразумевала назначение АМП, который будет активен в отношении атипичных возбудителей - *M. pneumoniae* и *Ch. pneumoniae*, природнорезистентных ко всем бета-лактамным антибиотикам.

Из представленных выше данных опроса следует, что лишь около 40 % назначений АМП при амбулаторном лечении ВБП соответствуют актуальным для столичных врачей первичного звена рекомендациям, при этом данная цифра оказалась сопоставимой как в группе практикующих врачей, так и в группе выпускников медицинского вуза. По результатам анкетирования безусловным лидером оказалась фиксированная комбинация амоксициллин/клавуланат (41,0 % - опрос врачей и 42,1 % - опрос выпускников), что незначительно отличается от результатов проведенного в 2014 году аналогичного опроса 233 московских врачей-терапевтов, где доля этого препарата составила 43,6 % рекомендаций в общем массиве АМП.

Врачи и выпускники склонны сразу назначать АМП второй линии (амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины, реже — фторхинолоны), недооценивая макролиды. Эти обстоятельства приводят к необоснованному увеличению лекарственной нагрузки на пациента, снижению безопасности, а при наличии атипичных возбудителей — неэффективности амбулаторной антимикробной терапии ВБП.

Результаты нашего исследования дают основание полагать, что целенаправленная подготовка студентов выпускного курса лечебного факультета в области рационального использования АМП перед началом самостоятельной работы в первичном звене здравоохранения является актуальной задачей высшего медицинского образования.

Следует отметить, что обучение врачей первичного звена научно обоснованному выбору АМП для амбулаторной терапии ВБП также настоятельно

требует сфокусированных усилий со стороны как клинических фармакологов и пульмонологов поликлиник, так и системы дополнительного профессионального образования.

3.3.5. Оценка уровня компетентности рационального назначения лекарственных препаратов

Для оценки уровня компетентности рационального назначения ЛП респондентам было предложено самостоятельно оценить свой уровень по 10-ти балльной шкале, в которой 1 – совершенно не уверен и 10 – полностью уверен в рациональном выборе ЛП.

При анализе уровня самооценки собственной фармакотерапевтической компетентности в пилотном исследовании, в которое оценивалось мнение 45 практикующих врачей, при анализе выявлено, что колебания самооценки варьировали в диапазоне от 2 до 10 баллов, составив в среднем $7,4 \pm 1,8$, причем сколько-нибудь значимой взаимосвязи этого показателя с профессиональным стажем респондентов выявлено не было ($r = -0,012$) [23].

В группе 1, состоящей из 206 практикующих врачей, уровень самооценки собственной фармакотерапевтической компетентности составил $7,8 \pm 1,6$ баллов. В группе 2, состоящей из 240 выпускников лечебного факультета, средняя оценка уверенности составила $5,8 \pm 2,3$ балла.

Тест Колмогорова-Смирнова показал, что ответы респондентов имели неправильное распределение. В связи с этим были применены методы непараметрической статистики.

При помощи критерия U-Манна-Уитни проведено сравнение исследуемых групп. В группе 1 медиана (межквартильный размах) самооценки составила 8 (2), в группе 2 – 6 (3,5). Таким образом, выпускники лечебного факультета медицинского вуза достоверно ниже оценивали свой уровень фармакотерапевтической компетентности, чем практикующие врачи первичного звена здравоохранения ($p \leq 0,01$) [24, 25, 27].

Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что только в практической деятельности можно усовершенствовать навык рационального назначения ЛС, опираясь на клинический опыт и действующие КР. Общение с пациентом, знание КР и протоколов лечения наиболее часто встречающихся заболеваний будут благоприятно влиять на рациональный выбор ЛП практикующими врачами. Студентам медицинских вузов необходимо уделять данной компетенции повышенное внимание, так как уже после окончания университета и прохождения первичной аккредитации они имеют право осуществлять практическую деятельность по специальности врач-терапевт участковый, что в свою очередь накладывает на выпускника высокую ответственность при лечении пациентов и назначении им лекарственной терапии.

3.4. Фармакоэкономический анализ

Диагностические критерии бактериальной ВБП общеизвестны и, в отсутствие признаков вирусного генеза поражения легких, широко применяются в амбулаторной практике. С другой стороны, эмпирическая антимикробная фармакотерапия ВБП нередко вызывает затруднения в первичном звене здравоохранения. При лечении бактериальной ВБП в амбулаторных условиях врачу необходимо ориентироваться не только на КР и стандарты медицинской помощи, но также учитывать стоимость ЛП и отношение пациента к рекомендуемой терапии [94, 156].

КР и реальная практика свидетельствуют о том, что с учетом риска раннего развития осложнений и трудоемкости микробиологической расшифровки заболевания эмпирическое назначение АМП должно быть произведено в минимальные сроки развития ВБП [12, 156].

Для амбулаторной терапии ВБП рекомендуется пероральное назначение АМП, так как парентеральное их применение затруднено технически и приводит к необоснованному удорожанию лечения [1, 23]. Зарубежные авторы также подчеркивают, что парентеральный путь введения АМП в амбулаторных условиях

связан с рядом организационных трудностей, приводит к повышению расходов и снижению комплаентности [170, 212, 223].

Для пациента существенное значение будет иметь не только ожидаемая эффективность и безопасность рекомендованного врачом АМП, но также и удобство применения, стоимость выписанного лекарства, которые могут сыграть решающую роль в приверженности сделанным ему назначениям.

В соответствии с поставленными задачами в настоящем исследовании фармакоэкономический анализ был проведен с применением метода «минимизации затрат». Целью этого подхода являлось выявление наименее затратного и, вместе с тем, эффективного метода лечения. В нашем случае данный метод подразумевает выбор наиболее экономически доступных для пациента ЛП из числа рекомендованных КР.

3.4.1. Фармакоэкономический анализ назначения антимикробных препаратов первого выбора для амбулаторного лечения нетяжелой внебольничной пневмонии

В исследуемую выборку из 650 амбулаторных карт пациентов, получавших АМП по поводу ВБП, вошли 386 (59,4%) женщин и 264 (40,6%) мужчин со средним возрастом $39,8 \pm 16,8$ лет.

При назначении АМП врачи использовали преимущественно ТН вместо установленных законодательством МНН (65,7% и 34,3% соответственно). В свою очередь, ЛП по ТН зачастую имеют более высокую стоимость в аптечной сети, что может приводить к удорожанию курсового лечения ВБП и соответственно расходов пациента.

Более развернуто фармакоэпидемиология выбора АМП детализирована в таблице 14, которая содержит также данные о курсовой стоимости антимикробных средств, общих затратах на курс лечения и долю каждого АМП (группы АМП) от общих расходов.

Таблица 14 - Структура выбора и затратные характеристики АМП, назначенных для амбулаторного лечения пациентов с ВБП

| Антимикробный препарат | Кол-во назначений n (%) | Цена курса (руб.) | Общие затраты (руб.) | Доля от общих расходов | Расходы по группам (руб./%) | Вклад в стоимость усредненного курса (руб.) |
|------------------------------------|----------------------------|----------------------|-------------------------|---------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------|
| Цефалоспорины | | | | | | |
| Цефтриаксон | 131 (20,2) | 396,20+ 539,56* | 122 584,56 | 30,54% | 197826,56 49,29% | 188,59 |
| Супракс® | 45 (6,9) | 1436,00 | 64 620,00 | 16,10% | | 99,42 |
| Цефазолин | 6 (0,9) | 350,56+ 539,56* | 5 340,72 | 1,33% | | 8,22 |
| Спектрацеф® | 3 (0,5) | 1350,00 | 4 050,00 | 1,01% | | 6,23 |
| Зиннат® | 2 (0,3) | 615,64 | 1 231,28 | 0,31% | | 1,89 |
| Макролиды | | | | | | |
| Вильпрафен® | 22 (3,4) | 894,62 | 19 681,64 | 4,90% | 64907,68 18,67% | 30,28 |
| Азитромицин | 23 (3,5) | 731,37 | 16 821,51 | 4,19% | | 25,88 |
| Сумамед® | 11 (1,7) | 938,22 | 10 320,42 | 2,57% | | 15,88 |
| Клацид® | 12 (1,8) | 656,36 | 7 876,32 | 1,96% | | 12,12 |
| Хемомицин® | 7 (1,1) | 688,89 | 4 822,23 | 1,20% | | 7,42 |
| Рулид® | 3 (0,5) | 1520,00 | 4 560,00 | 1,14% | | 7,02 |
| Кларитромицин | 7 (1,1) | 548,80 | 3 841,60 | 0,96% | | 5,91 |
| Макропен® | 9 (1,4) | 423,00 | 3 807,00 | 0,95% | | 5,86 |
| Азитрокс® | 2 (0,3) | 699,94 | 1 399,88 | 0,35% | | 2,15 |
| Фромилид® | 3 (0,5) | 436,36 | 1 309,08 | 0,33% | | 2,01 |
| Эритромицин | 2 (0,3) | 234,00 | 468,00 | 0,12% | | 0,72 |
| Защищенные аминопенициллины | | | | | | |
| Амоксиклав® | 99 (15,2) | 321,38 | 31 816,62 | 7,93% | 58573,06 14,60% | 48,95 |
| Флемоклав® | 43 (6,6) | 400,00 | 17 200,00 | 4,29% | | 26,46 |
| Аугментин® | 38 (5,8) | 238,82 | 9 075,16 | 2,26% | | 13,96 |
| Амоксициллин клавуланат | 2 (0,3) | 240,64 | 481,28 | 0,12% | | 0,74 |
| Фторхинолоны | | | | | | |
| Таваник® | 42 (6,5) | 728,68 | 30 604,56 | 7,62% | 48461,40 12,06% | 47,08 |
| Левифлоксацин | 36 (5,5) | 436,42 | 15 711,12 | 3,91% | | 24,17 |
| Цифран® | 5 (0,8) | 170,00 | 850,00 | 0,21% | | 1,31 |
| Левифлокс® | 1 (0,2) | 727,68 | 727,68 | 0,18% | | 1,12 |
| Глево® | 3 (0,5) | 125,00 | 375,00 | 0,09% | | 0,58 |
| Ципрофлоксацин | 4 (0,6) | 48,26 | 193,04 | 0,05% | | 0,30 |
| Аминопенициллины | | | | | | |
| Флемоксин® | 76 (11,7) | 270,10 | 20 527,60 | 5,11% | 21013,24 | 31,58 |
| Амоксициллин | 9 (1,4) | 53,96 | 485,64 | 0,12% | 5,23% | 0,75 |
| Тетрациклины | | | | | | |
| Юнидокс соллютаб® | 1 (0,2) | 516,00 | 516,00 | 0,13% | 592,50 | 0,79 |
| Доксициклин | 3 (0,5) | 25,50 | 76,50 | 0,02% | 0,15% | 0,12 |
| ИТОГО | 650 | | 401374,44 | 100 % | | 617,50 |

* К предельной отпускной цене была добавлена курсовая стоимость внутримышечных инъекций [20, 98]

Для амбулаторной терапии ВБП врачи первичного звена назначали своим пациентам аминопенициллины (в том числе защищенные), макролиды, цефалоспорины, фторхинолоны и, в единичных случаях, тетрациклины, представленные исключительно доксициклином.

При расчете стоимости курса ЛП, которые выпускаются только в инъекционной форме (цефтриаксон, цефазолин) к предельной отпускной цене из Государственного реестра была добавлена курсовая стоимость внутримышечных инъекций из Тарифного соглашения на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2019 год [20, 98].

Обращает на себя внимание, что наибольшая доля расходов по группам АМП (около 50%) приходится на цефалоспорины – группу антибиотиков, не входящую в актуальные рекомендации для амбулаторного лечения ВБП. Первое место по расходам среди не только цефалоспоринов, но и всех назначенных антибактериальных препаратов приходится на цефтриаксон – 30,54 %. Стоит отметить, что данный препарат не входит в рекомендуемый перечень АМП для амбулаторного лечения ВБП. Кроме того, его назначение предусматривает исключительно парентеральный путь введения, что противоречит принципам амбулаторной антимикробной терапии, приводит к удорожанию курса и снижает безопасность фармакотерапии для пациента. Необходимо отметить также непропорционально высокие и неоправданные расходы, приходящиеся на цефалоспорин 3-го поколения для перорального приема Супракс® (цефиксим) – на его долю приходится 6,9 % назначений и 16,10 % от общих расходов на антимикробную терапию ВБП в изученной выборке.

На втором месте по расходам на АМП расположились макролиды – 18,67 % от общих затрат. Действительно, в отличие от цефалоспоринов, эта группа антибиотиков рекомендована в качестве первой линии для амбулаторного лечения ВБП, но 68,3 % из группы макролидов назначались врачами по ТН, что не могло не сказаться на курсовой стоимости лечения. Препараты Вильпрафен® (джозамицин)

и азитромицин обусловили 80 % всех расходов по группе макролидов и заняли 6-е (4,90 %) и 8-е (4,19 %) места в общем рейтинге затрат соответственно.

Доля защищенных аминопенициллинов, представленных фиксированной комбинацией амоксициллин/клавуланат, составляли 14,6 % и заняли среди выделенных групп 3 ранговое место в структуре общих расходов на АМП в нашей выборке (см. таблицу 14). Около 80 % от всех расходов в этой группе пришлось на Амоксиклав[®] и Флемоклав[®], которые соответственно заняли в общем рейтинге затрат на АМП 3-е (7,93 %) и 7-е (4,29 %) места.

На группу фторхинолонов приходилось 12,06% расходов, что поставило их на 4 место по затратам на амбулаторную антимикробную фармакотерапию ВБП. Безусловным лидером в этой группе стал Таваник[®] (левофлоксацин), он занял 4 место в общем рейтинге с показателем 7,62 % от суммарных расходов на АМП.

На последних местах по затратам на АМП остался рекомендованный в Алгоритмах ведения пациентов ДЗМ амоксициллин – 5,23 % от всех расходов на АМП, причем большая часть пришлась на Флемоксин[®] (амоксициллин), который занял 5-е (5,11 %) место в структуре затрат.

Тетрациклины были представлены исключительно доксициклином, доля которого в общем массиве из 650 назначений оказалась ничтожной и составила лишь 0,15 %.

Таким образом, расходы на АМП, которые входят в рекомендации к назначению для пациентов до 65 лет как препараты первой линии для амбулаторного лечения нетяжелой ВБП (амоксициллин и макролиды), составляют всего 23,90 %, причем около 70 % этих назначений сделаны по ТН.

Выбор врачами инъекционных препаратов для амбулаторного лечения пациентов с ВБП не только не соответствует принципам рациональной антимикробной терапии, но и заметно увеличивает стоимость фармакотерапии. Например, цена цефтриаксона на курс лечения составляет всего 396,20 руб., а стоимость соответствующего числа внутримышечных инъекций (539,56 руб. на курс), что приводит к удорожанию лечения в 2,4 раза.

При расчете средней стоимости курса антимикробной терапии была использована приведенная выше формулу (1), согласно которой средняя цена за курс лечения ВБП в реальной амбулаторной практике базовой поликлиники с учетом структуры назначений АМП составила 617,50 руб. (таблица 14) [28].

3.4.2. Фармакоэкономическое моделирование лечения нетяжелой внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях

Для сравнения реальной амбулаторной практики базовой поликлиники с рекомендациями Алгоритмов ведения пациентов ДЗМ была смоделирована идеальная ситуация, при которой амбулаторное лечение ВБП у пациентов до 65 лет проводили бы с использованием аминопенициллинов (амоксициллина) и макролидов. Рекомендованные препараты обеих групп выкопировали из реальных врачебных назначений, обозначив их исключительно по МНН. Далее в рамках принятой идеальной ситуации считали, что все 100% назначений АМП для амбулаторного лечения пациентов с ВБП включали в себя только препараты этих 2 групп с учетом реальной структуры их назначения (таблицу 1). На основании принятой модели была рассчитана средняя цена за курс антимикробной терапии. Полученные в результате расчетов данные представлены в таблице 15.

Рокситромицин, мидекамицин и эритромицин были исключены из расчетов как несоответствующие актуальным рекомендациям [12, 33, 65, 94].

Таким образом, на амоксициллин и макролиды в предложенной модели пришлось примерно по 50 %. Тот факт, что на макролиды приходится большая доля расходов закономерен, так как стоимость препаратов этой группы значительно выше. Амоксициллин, в свою очередь, не дает весомого вклада в среднюю цену смоделированного курса, которая составила 394,13 руб. против реальной стоимости 617,50 руб.

При сравнении реальных средних затрат на курс АМП и смоделированной его стоимости очевидно, что амбулаторное лечение ВБП, основанное на

действующих Алгоритмах ведения пациентов ДЗМ будет в 1,6 раза более экономически выгодным для пациента, чем при сложившейся практике.

Таблица 15 - Структура выбора и затратные характеристики АМП, официально рекомендованных для первой линии амбулаторного лечения пациентов с ВБП

| Антимикробный препарат | Кол-во назначений (%) | Цена курса | Общие затраты | Доля от общих расходов | Расходы по классам | Вклад в стоимость усредненного курса (руб) |
|-------------------------|-----------------------|------------|-----------------|------------------------|---------------------|--------------------------------------------|
| Аминопенициллины | | | | | | |
| Амоксициллин | 85 (49,4) | 53,96 | 4586,60 | 6,77% | 4586,60 6,77 % | 26,67 |
| Макролиды | | | | | | |
| Джозамицин | 22 (12,8) | 894,62 | 19681,64 | 29,03% | 63204,15 93,23 % | 114,43 |
| Азитромицин | 43 (25,0) | 731,37 | 31448,91 | 46,39% | | 182,84 |
| Кларитромицин | 22 (12,8) | 548,80 | 12073,6 | 17,81% | | 70,20 |
| ИТОГО | 172 (100%) | | 67790,75 | 100% | | 394,13 |

Можно отметить, что в идеальном варианте при этиологически верном и экономически оптимальном назначении амоксициллина и кларитромицина исходя из 30% вероятности атипичных возбудителей (*M. pneumoniae*, *Ch. pneumoniae*) нетяжелой ВБП [78, 200, 223], средняя цена курса АМП составила бы 202,41 руб.

При расчете средней стоимости курса при ВБП была применена формула расчета затрат с учетом актуальной структуры назначения АМП.

Курсовое лечение ВБП аминопенициллинами или макролидами в соответствии с Алгоритмами ведения пациентов ДЗМ с учетом предпочтений врачей при выборе внутри групп АМП стоит в среднем 394,13 руб. Смоделированные затраты на такое лечение оказались в 1,6 раза ниже, чем в реальной клинической практике.

Разумеется, что неверно выбранное и, как следствие, неэффективное назначение АМП первой линии приведет к дополнительным издержкам в ведении пациентов с диагностированной ВБП. Тем не менее, фармакоэкономические аспекты первого выбора АМП врачом поликлиники в данной клинической

ситуации показали возможность заметного снижения затрат на лечение при четком следовании научно и экономически обоснованным принципам выбора ЛС в первичном звене здравоохранения.

Таким образом, назначение АМП для лечения ВБП в амбулаторных условиях необходимо основывать на актуальных клинических алгоритмах и рекомендациях с учетом принципов рациональной фармакотерапии, индивидуальных особенностей, потребностей и материальных возможностей каждого конкретного пациента [28].

3.4.3. Фармакоэкономический анализ назначения антимикробных препаратов первого выбора для амбулаторного лечения нетяжелой внебольничной пневмонии по результатам анкетирования

В анонимном добровольном анкетировании приняли участие 206 практикующих врачей, из них 177 (85,9 %) женщин и 29 (14,1 %) мужчин, составившие группу 1. Средний возраст опрошенных врачей $47,8 \pm 13,3$ года, средний врачебный стаж – $21,4 \pm 13,4$ года. Группу 2 составили 240 студентов, из них 178 женщин (74,17%) и 62 мужчины (25,83%). Средний возраст респондентов в группе $24,8 \pm 3,3$ года.

В группе 1 было получено 230 ответов с назначениями АМП, при этом 96 (41,7 %) были даны по МНН и 134 (58,3 %) ТН. Исключены из анализа 4 ответа, так как в них был назван только класс препарата, что не позволило рассчитать его стоимость. Более подробно данные о структуре назначения АМП и стоимостные характеристики представлены в таблице 16.

Для расчета стоимости АМП в инъекционных формах была применена методика, описанная ранее.

Первое место по затратам удерживают ЛП группы цефалоспоринов. Второй большой группой препаратов со значительным вкладом в среднюю стоимость

курса, стали защищенные аминопенициллины, на которые пришлось 29,74 % от всех расходов.

Таблица 16 - Структура выбора и затратные характеристики АМП, назначенных для амбулаторного лечения пациентов с ВБП в группе 1

| Антимикробный препарат | Кол-во назначений n (%) | Цена курса (руб.) | Общие затраты (руб.) | Доля от общих расходов | Расходы по группам (руб./%) | Вклад в стоимость усредненного курса (руб.) |
|------------------------------------|-------------------------|---------------------|----------------------|------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------|
| Цефалоспорины | | | | | | |
| Супракс® | 9 (4,0) | 1436,00 | 12 924,00 | 13,59% | 31 924,00 33,57% | 57,19 |
| Цефтриаксон | 13 (5,8) | 396,20+ 539,56* | 12 164,88 | 12,79% | | 53,83 |
| Цефепим | 2 (0,9) | 2371,00+ 539,56* | 5 821,12 | 6,12% | | 25,76 |
| Цефиксим | 1 (0,4) | 1014,00 | 1 014,00 | 1,07% | | 4,49 |
| Защищенные аминопенициллины | | | | | | |
| Амоксиклав® | 45 (19,9) | 321,38 | 14 462,10 | 15,21% | 28 288,74 29,74% | 63,99 |
| Флемоклав® | 13 (5,8) | 400,00 | 5 200,00 | 5,47% | | 23,01 |
| Аугментин® | 20 (8,8) | 238,82 | 4 776,40 | 5,02% | | 21,13 |
| Амоксициллин клавуланат | 16 (7,1) | 240,64 | 3 850,24 | 4,05% | | 17,04 |
| Макролиды | | | | | | |
| Азитромицин | 5 (2,2) | 731,37 | 3 656,85 | 3,85% | 15 965,35 16,79% | 16,18 |
| Вильпрафен® | 4 (1,8) | 894,62 | 3 578,48 | 3,76% | | 15,83 |
| Клацид® | 5 (2,2) | 656,36 | 3 281,80 | 3,45% | | 14,52 |
| Сумамед® | 2 (0,9) | 938,22 | 1 876,44 | 1,97% | | 8,30 |
| Макропен® | 4 (1,8) | 423,00 | 1 692,00 | 1,78% | | 7,49 |
| Джозамицин | 1 (0,4) | 894,62 | 894,62 | 0,94% | | 3,96 |
| Кларитромицин | 1 (0,4) | 548,80 | 548,80 | 0,58% | | 2,43 |
| Фромилид® | 1 (0,4) | 436,36 | 436,36 | 0,46% | | 1,93 |
| Фторхинолоны | | | | | | |
| Таваник® | 6 (2,7) | 728,68 | 4 372,08 | 4,60% | 10 988,28 11,55% | 19,35 |
| Левифлоксацин | 10 (4,4) | 436,42 | 4 364,20 | 4,59% | | 19,31 |
| Леволет® | 2 (0,9) | 611,34 | 1 222,68 | 1,29% | | 5,41 |
| Авелокс® | 1 (0,4) | 856,06 | 856,06 | 0,90% | | 3,79 |
| Глево® | 1 (0,4) | 125,00 | 125,00 | 0,13% | | 0,55 |
| Ципрофлоксацин | 1 (0,4) | 48,26 | 48,26 | 0,05% | | 0,21 |
| Аминопенициллины | | | | | | |
| Флемоксин® | 21 (9,3) | 270,10 | 5 672,10 | 5,96% | 7 938,42 | 25,10 |
| Амоксициллин | 42 (18,6) | 53,96 | 2 266,32 | 2,38% | 8,35% | 10,03 |
| ИТОГО | 226 | | 94 025,67 | 100 % | | 420,82 |

* К предельной отпускной цене была добавлена курсовая стоимость внутримышечных инъекций [20, 98].

На третьем месте по доле расходов группа макролидов – 16,79 %. Четвертое и пятое место заняли фторхинолоны и аминопенициллины с долей 11,55 % и 8,35 % соответственно. Если выделить только АМП первого ряда, которые рекомендованы Алгоритмами ведения пациентов ДЗМ для лечения нетяжелой ВБП, то на них будет приходиться лишь четверть расходов.

Тройку лидеров по доле расходов составили Амоксиклав® (15,21 %), Супракс® (13,79 %) и цефтриаксон (12,79 %), при этом Амоксиклав® является самым популярным препаратом среди предпочтений наших респондентов из группы 1 (практикующие врачи), что подтверждается самым частым его выбором (19,9 %). Несмотря на то, что амоксициллин также является распространенным препаратом (18,6 %) у данной группы респондентов, он составляет незначительную часть расходов на АМП (2,38 %), при этом его вклад в среднюю стоимость курса - 10,03 руб., что почти в 7 раз меньше, чем у Амоксиклава®.

Средняя стоимость затрат на курс лечения ВБП в зависимости от структуры назначений, которая рассчитывалась на основании формулы 1, в практикующих врачей составила 420,82 руб.

В группе 2 – 240 студентов лечебного факультета выпускного курса был получен 271 ответ с назначениями АМП, причем 152 (56,1 %) были даны по МНН и 119 (43,9 %) по ТН. Исключены из анализа 15 ответов, так как в них был указан только класс препарата, что не позволило рассчитать их стоимость. Более подробно данные о структуре назначения АМП и их стоимостные характеристики представлены в таблице 17.

Респонденты 2 группы отдают предпочтения защищенным пенициллинам, рекомендуя данные АМП преимущественно по ТН (86,0 %). Действительно, этот факт выводит фиксированную комбинацию амоксициллин/клавуланат на первое место по расходам, и ее доля составляет 36,78 %. В свою очередь, на Амоксиклав®, встречающийся в 34,0 % ответов наших респондентов, приходится значительная доля средней стоимости курса АМП при неосложненной ВБП – 109,22 руб. и составляет почти треть от нее. Можно отметить, что данная группа АМП не

относится к препаратам первой линии согласно действующим Алгоритмам ведения пациентов ДЗМ.

Таблица 17 - Структура выбора и затратные характеристики АМП, назначенных для амбулаторного лечения пациентов с ВБП в группе 2

| Антимикробный препарат | Кол-во назначений (%) | Цена курса (руб.) | Общие затраты (руб.) | Доля от общих расходов | Расходы по группам (руб./%) | Вклад в стоимость усредненного курса (руб.) |
|------------------------------------|-----------------------|---------------------|----------------------|------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------|
| Защищенные аминопенициллины | | | | | | |
| Амоксиклав® | 87 (34,0) | 321,38 | 27 960,06 | 29,72% | 34 594,50 36,78% | 109,22 |
| Амоксициллин клавуланат | 16 (6,3) | 240,64 | 3 850,24 | 4,09% | | 15,04 |
| Аугментин® | 10 (3,9) | 238,82 | 2 388,20 | 2,54% | | 9,33 |
| Флемоклав® | 1 (0,4) | 400,00 | 400,00 | 0,43% | | 1,56 |
| Макролиды | | | | | | |
| Азитромицин | 16 (6,3) | 731,37 | 11 701,92 | 12,44% | 31 898,82 33,91% | 45,71 |
| Сумамед® | 8 (3,1) | 938,22 | 7 505,76 | 7,98% | | 23,32 |
| Эритромицин | 17 (6,6) | 423,00 | 7 191,00 | 7,64% | | 28,09 |
| Кларитромицин | 6 (2,3) | 548,80 | 3 292,80 | 3,50% | | 12,86 |
| Клацид® | 2 (0,8) | 656,36 | 1 312,72 | 1,40% | | 5,13 |
| Вильпрафен® | 1 (0,4) | 894,62 | 894,62 | 0,95% | | 3,49 |
| Цефалоспорины | | | | | | |
| Цефтриаксон | 7 (2,7) | 396,20+ 539,56* | 6 550,32 | 6,96% | 15 864,92 16,87% | 25,59 |
| Цефазолин | 3 (1,2) | 890,12+ 539,56* | 4 289,04 | 4,56% | | 16,75 |
| Цефтобипрол | 1 (0,4) | 1392,00+ 539,56* | 3 323,56 | 3,53% | | 12,98 |
| Цефиксим | 1 (0,4) | 1014,00 | 1 014,00 | 1,08% | | 3,96 |
| Панцеф® | 1 (0,4) | 688,00 | 688,00 | 0,73% | | 2,69 |
| Фторхинолоны | | | | | | |
| Моксифлоксацин | 3 (1,2) | 797,60 | 2 392,80 | 2,54% | 7 002,24 7,44% | 9,35 |
| Таваник® | 3 (1,2) | 728,68 | 2 186,04 | 2,32% | | 8,54 |
| Левифлоксацин | 5 (2,0) | 436,42 | 2 182,10 | 2,32% | | 8,52 |
| Ципрофлоксацин | 5 (2,0) | 48,26 | 241,30 | 0,26% | | 0,94 |
| Аминопенициллины | | | | | | |
| Амоксициллин | 49 (19,1) | 53,96 | 2 644,04 | 2,81% | 4 675,19 4,97% | 10,33 |
| Флемоксин® | 6 (2,3) | 270,10 | 1 620,60 | 1,72% | | 6,33 |
| Ампициллин | 7 (2,7) | 58,65 | 410,55 | 0,44% | | 1,60 |
| Тетрациклины | | | | | | |
| Доксициклин | 1 (0,4) | 25,50 | 25,50 | 0,03% | 25,5 0,03% | 0,10 |
| ИТОГО | 256 | | 94 065,17 | 100 % | | 367,44 |

* К предельной отпускной цене была добавлена курсовая стоимость внутримышечных инъекций [19].

Второе место в структуре расходов занимают макролиды, на которые приходится 33,91 % от всех расходов на АМП. Назначение данных препаратов соответствует всем действующим рекомендациям. Важно отметить, что назначение азитромицина хотя и не является популярным среди респондентов (6,3 %), но доля расходов на этот препарат составляет 12,44 % и занимает второе место после Амоксиклава®.

Цефалоспорины и фторхинолоны заняли третье и четвертое место соответственно в доле расходов по данным анализа анкет респондентов 2 группы и составили 16,87 % и 7,44%. Стоит отметить, что в группе цефалоспоринов респонденты отдают свое предпочтение инъекционным формам АМП (84,6 %), что не только удорожает лечение для пациента, но и противоречит принципам рациональной фармакотерапии в амбулаторных условиях.

Что касается аминопенициллинов, то затраты на курс данных АМП находятся лишь на пятом месте; при том, что они являются рекомендованными КР препаратами. Доля их курсового лечения составляет 4,97 % от общих расходов. В этой группе респонденты отдают предпочтение назначению АМП по МНН (90,3 %). Обращает на себя внимание тот факт, что амоксициллин хоть и является вторым по популярности препаратом у респондентов, но доля расходов на него составляет всего 2,81 %, а вклад в среднюю стоимость курса лечения - всего 10,33 руб.

При расчете средней стоимости затрат на курс лечения ВБП в зависимости от структуры назначений, который производился на основании формулы 1, этот показатель в группе 2 составил 367,44 руб. Несмотря на действующие рекомендации, респонденты предпочитают выбирать АМП второй линии, которые к тому же являются более дорогостоящими препаратами.

Сравнивая среднюю стоимость затрат на курс лечения ВБП в группе 1 и 2 можно отметить, что во второй группе респондентов она оказалась ниже на 53,38 руб., что составляет 12,7 % от уровня затрат в первой группе. Разница в затратах оказалась несущественной, особенно с учетом того факта, что в группе 1 АМП достоверно чаще ($p \leq 0,05$) назначались по ТН, чем в группе 2 [29].

Обращает на себя внимание структура расходов на АМП, в которой аминопенициллины в обеих группах занимают пятое, последнее место несмотря на то, что данные ЛС отнесены к препаратам первой линии при лечении ВБП в амбулаторных условиях [17]. При этом практикующие врачи предпочитают их назначать в 27,9 %, а выпускники лечебного факультета в 24,1 % случаев. Вместе с тем, данные АМП являются самыми экономически выгодными ЛС при нетяжелой ВБП, требующей амбулаторного лечения пациентов.

Сравнивая полученные данные с более ранним исследованием, которое проводилось в 2016 году в поликлиниках города Иваново, стоит отметить, что доля расходов на АМП, состоящая из цефалоспоринов (цефатоксим и цефтриаксон), составила 38,15 % [14]. Эти результаты практически совпадают с полученными нами данными по группе практикующих врачей, у которых эти препараты заняли первое место в структуре расходов. К тому же, большая часть препаратов группы цефалоспоринов назначалась в инъекционной форме, что также увеличивает стоимость лечения.

При фармакоэкономическом анализе в реальной клинической практике было показано, что доля расходов на цефалоспорины составляет около 50 % и находится на первом месте, а на аминопенициллины приходится лишь 5,23 % (пятое место). Таким образом, средняя стоимость затрат на курс лечения ВБП в реальной клинической практике гораздо выше, чем рассчитанная по данным анкетирования практикующих врачей – в первом случае она составляет 617,50 руб., что на 36,17 % выше, чем при анкетировании практикующих врачей [18].

Таким образом, при назначении АМП при ВБП и практикующие врачи, и выпускники лечебного факультета медицинского вуза отдают предпочтение защищенным пенициллинам, на их долю приходится около трети расходов. Стоит еще раз подчеркнуть, что на первом месте у практикующих врачей по расходам находятся цефалоспорины, которые составляют 33,57 % от общих расходов на лечение. Практикующие врачи делают свой выбор в пользу более дорогих АМП, а в некоторых случаях и в инъекционной форме, что противоречит принципам рациональной фармакотерапии ВБП в амбулаторных условиях [1].

Респонденты обеих групп недооценивают препараты первой линии, которые рекомендованы в действующими КР, в частности, аминопенициллины. Доля расходов на них составляет 8,35 % по оценке результатов опроса практикующих врачей и 4,97 % у выпускников лечебного факультета (пятое место в обеих группах). Несмотря на невысокую стоимость и удобство использования в амбулаторных условиях, частота назначения этих АМП остается неоправданно низкой.

При расчете средней стоимости затрат на курс лечения ВБП в зависимости от структуры назначений необходимо отметить, что по результатам анкетирования у выпускников медицинского вуза она составила 367,44 руб., что на 12,7 % ниже, чем у практикующих врачей.

Исходя из вышесказанного, стоит отметить, что в первичном звене здравоохранения необходимо уделять большее внимание проблеме рационального использования АМП. Образовательные интервенции на всех уровнях подготовки специалистов смогут в дальнейшем изменить картину назначений ЛП и подтолкнуть практикующих врачей и выпускников лечебных факультетов чаще обращаться к КР и протоколам лечения пациентов. Комплексные меры в этом направлении смогут не только положительно повлиять на качество оказания медицинской помощи, но также снизить неоправданные расходы пациентов на АМП.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1. Динамика выбора антимикробных препаратов при лечении внебольничной пневмонии практикующими врачами

Проблема рационального выбора АМП для амбулаторного лечения ВБП имеет глубокие корни и не теряет своей актуальности с течением времени. Обсуждение полученных результатов и их сопоставление с данными предыдущих исследований, посвященных обсуждаемой проблеме и выполненных в ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, в котором использовался инструментарий, аналогичный настоящему, позволяет проследить динамику в предпочтениях выбора АМП при нетяжелой ВБП.

В частности, заслуживают особого внимания результаты ранее проведенных в городе Москве исследований, имевших целью в том числе оценить рациональность выбора АМП врачами в данной ситуации. По авторской анкете в 2011 и в 2014 годах было опрошено 152 и 233 врача-терапевта первичного звена здравоохранения соответственно. Следует подчеркнуть, что в 2011 году их выбор соответствовал актуальным на то время КР по лечению ВБП лишь в 31,6 % случаев [14, 108, 109]. Вместе с тем, за последние 10 лет принципы выбора АМП для лечения молодых пациентов с ВБП без факторов риска принципиально не изменились и основаны на назначении в качестве стартовой терапии амоксициллина или макролидов [12, 108, 109].

Обращает на себя внимание тот факт, что по данным опроса врачей, проведенного в 2011 году, фиксированная комбинация амоксициллин/клавуланат под разными ТН была безусловным лидером в структуре назначений АМП для амбулаторной терапии ВБП с суммарной долей 61,2 % (первое и второе место в тройке наиболее часто назначаемых препаратов, таблица 18). Еще раз подчеркнем, что по данным цитируемого исследования практикующие врачи предпочитали назначать своим пациентам этот АМП по ТН, а не по МНН (таблица 18), что не соответствовало нормам действующего законодательства [57, 58].

Таблица 18 - Популярность выбора АМП практикующими врачами в городе Москве в 2011, 2014 и 2019 годах

| Исследования | 1 место | 2 место | 3 место | Тройка лидеров, всего (%) |
|-----------------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|---------------------------|
| 2019 г. настоящее исследование | Амоксиклав® 19,6 % | Амоксициллин 18,3 % | Флемоксин® 9,1 % | 47,0 % |
| 2014 г. [15] | Амоксиклав® 31,8 % | Амоксициллин 13,3 % | Аугментин® 11,8 % | 56,9 % |
| 2011 г. [14] | Амоксиклав® 40,5 % | Аугментин® 20,7 % | Амоксициллин 12,5 % | 73,0 % |

При сравнении выбора фиксированной комбинации амоксициллин/клавуланат под ТН Амоксиклав®, лидировавшей в обоих исследованиях, необходимо отметить, что в 2011 году данное ЛС было достоверно более популярно у врачей первичного звена отечественного здравоохранения, чем в 2014 и 2019 годах ($p < 0,05$). Данный препарат хотя и заметно потерял популярность в динамике, но, тем не менее, продолжает сохранять первое место в тройке лидеров и в 2019 году (таблица 18).

Сопоставляя полученные результаты с данными аналогичного опроса, проведенного в 2014 году среди московских врачей, можно отметить, что Амоксиклав® существенно потерял в популярности к 2019 году, хотя сохранил свои лидирующие позиции в рейтинге предпочтений респондентов (31,8% против 19,6% соответственно, $p < 0,05$) [15].

Следует отметить, что доля трех наиболее популярных АМП с 2011 года существенно снизилась и к 2019 году стала составлять 47,0 % вместо 73,0 % ($p < 0,05$). Данный факт свидетельствует о том, что личный формуляр ЛС у практикующих врачей стал более разнообразным за счет других АМП, что вызывает скорее некоторую обеспокоенность в плане соответствия выбора респондентов требованиям актуальных КР.

Анализ результатов, проведенных в разные годы исследований показал, что первоначальный выбор АМП для амбулаторной терапии ВБП в большинстве случаев не соответствует действующим КР. Врачи склонны в качестве стартовой терапии назначать АМП второй линии (амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины, реже – фторхинолоны), неоправданно недооценивая макролиды. Эти обстоятельства приводят к необоснованному увеличению лекарственной нагрузки на пациента, снижению безопасности, а при наличии атипичных возбудителей – неэффективности амбулаторной антимикробной терапии ВБП. Кроме того, назначение каждому пятому амбулаторному пациенту антибиотиков в инъекционной форме влечет за собой дополнительные риски и повышает расходы на лечение.

4.2. Динамика выбора антимикробных препаратов при лечении внебольничной пневмонии выпускниками лечебного факультета медицинского вуза

Проведенное в 2017 году на выпускном курсе лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России анкетирование, включавшее среди прочих пунктов использованную в настоящем исследовании клиническую задачу, выявило аналогичные проблемы по рациональности выбора стартовой терапии при ВБП. На основании полученных данных был сделан вывод, что лишь половина назначений АМП соответствовала действующим. Более того, ни один из АМП, рекомендованных в качестве препарата выбора при нетяжелой ВБП у молодого, ранее здорового пациента не вошел в «тройку лидеров» предпочтений респондентов (таблица 19). К сожалению, из года в год наиболее популярным, но неуместным в заданной ситуации остается Амоксиклав® - фиксированная комбинация амоксициллин/клавуланат. Данный препарат сохранил свое лидирующее положение среди студентов выпускного курса 2019 года. Приверженность выбору этого АМП практически не изменилась в сравнении с данными опроса 2017 года (32,1% и 29,8% соответственно). Однако к 2019 году

из «тройки лидеров» выбыл ранее занимавший вторую позицию цефтриаксон, который выпускается исключительно в инъекционной форме и к тому же не рекомендован для амбулаторного лечения АМП в качестве средства первого выбора [15, 25, 27].

Назначения АМП по МНН в группе выпускников лечебного факультета в 2017 и 2019 годах остались практически идентичными (55,8 % и 56,1 % соответственно), в то время, как у практикующих врачей – с высокой степенью достоверности возросли с 2014 к 2019 году (30,6% и 41,8% соответственно, $p < 0,001$). Здесь уместно отметить, что, по данным более ранних исследований, приверженность к действующим КР по лечению нетяжелой ВБП в амбулаторных условиях как врачей, так и студентов оставалась заметно ниже 50 % [14, 15, 22, 25, 27].

Таблица 19 - Популярность выбора АМП выпускниками лечебного факультета в 2017 и 2019 годах

| Исследования | 1 место | 2 место | 3 место | Тройка лидеров, всего (%) |
|------------------------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| 2019 г. настоящее исследование | Амоксиклав® 32,1 % | Амоксициллин 18,1 % | Эритромицин 6,3 % | 56,5 % |
| 2017 г. [19] | Амоксиклав® 29,8 % | Цефтриаксон 10,6 % | Амоксициллин клавуланат 8,7 % | 49,1 % |

Что касается самооценки собственной уверенности в овладении принципами рациональной фармакотерапии, то у студентов-выпускников она не изменилась, составив 6 из 10 возможных баллов как в 2017 году, так и в 2019 году [15, 26].

Сопоставление результатов, полученных другими авторами по данной проблематике, вызывает определенные затруднения вследствие специфики методик, использованных для оценки правильности выбора студентами АМП при ВБП.

В частности, по данным группы исследователей из ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва» Минобрнауки России на вопрос множественного выбора о группах АМП, назначаемых для стартовой терапии ВБП, предусматривающий 4 варианта ответов, верно ответили 49 шестикурсников из 50 опрошенных, что составило 98%. [30].

Проведенные в 2017-2019 годах исследования в ФГБОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России и ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России были посвящены не только оценке уровня знаний студентов старших курсов в вопросах диагностики и лечения ВБП, но и эффективности дополнительных образовательных мероприятий для коррекции выявленных пробелов. Отмечается, что доля правильных ответов на открытый вопрос о выборе АМП при ВБП у пациента без факторов риска и сопутствующих заболеваний также колебалась в диапазоне 40-50 %, а образовательные мероприятия дали определенный положительный эффект, хотя статистически достоверный, но, далекий от ожидаемого [13].

Таким образом, осведомленность выпускников медицинских вузов об основах рационального выбора АМП для стартовой амбулаторной терапии нетяжелой ВБП остается низкой также по результатам других отечественных исследований. К сожалению, в последние годы ситуация не меняется, несмотря на доступность актуальных КР для рассматриваемой клинической ситуации. Здесь уместно отметить, что объяснением, но не оправданием, недооценки значимости основных атипичных возбудителей ВБП в какой-то мере является отсутствие критериев дифференциальной диагностики между классической бактериальной и «атипичной» ВБП в последних применимых в амбулаторной практике КР. Вместе с тем, использование разработанных Японским респираторным обществом параметров дифференцировки [191] и их включение в действующие КР, могло бы положительно сказаться на правильном выборе АМП как студентами, так и практикующими врачами.

4.3. Фармакоэкономические оценки назначения антимикробных препаратов при лечении внебольничной пневмонии в реальной врачебной практике

Кроме фармакоэпидемиологического метода в данном исследовании использовался метод фармакоэкономического анализа, который позволил оценить экономическую нагрузку на пациента при покупке АМП в зависимости от назначаемой стартовой терапии при амбулаторном лечении нетяжелой ВБП.

Среди отечественных публикаций, посвященных аналогичной проблеме, выделяется исследование, проведенное среди практикующих врачей поликлиник в городе Иванове в 2016 году. По данным, полученным при анкетировании, была рассчитана доля расходов на АМП группы цефалоспоринов (цефотаксим и цефтриаксон), которая составила 38,15 %. Эти результаты близки полученным данным в настоящем исследовании: в группе практикующих врачей цефалоспорины также занимают первое место в структуре затрат на антимикробные препараты (33,57 %) [1, 28].

Фармакоэкономический анализ реальной врачебной практики дал неутешительные результаты – на назначения цефалоспоринов приходится 49,29 % от общих расходов при том, что эти ЛП зачастую выпускаются только в инъекционной форме и их назначение не соответствует актуальным КР и Алгоритмам ведения пациентов ДЗМ для лечения ВБП в амбулаторных условиях [12, 29].

Анализируя среднюю стоимость курса в реальной амбулаторной практике, которая была рассчитана на основании выявленной структуры назначений АМП московскими врачами, стоит отметить, что она в 1,4 раза выше, чем при фармакоэкономическом анализе данных анкетирования практикующих врачей первичного звена здравоохранения и составила 617,50 и 420,82 руб. соответственно. По данным анкетирования выпускников медицинского вуза аналогичный расчетный показатель был равен 367,44 руб.

Смоделированная ситуация назначения АМП при ВБП в амбулаторных условиях, основанная на действующих КР и Алгоритмах ведения пациентов ДЗМ,

показала другую картину – средняя стоимость курса АМП 394,13 руб., что в 1,6 раз меньше стоимости курса в реальной клинической практике.

Наибольшую обеспокоенность вызывает тот факт, что среди практикующих врачей и выпускников лечебного факультета остается неизменно популярным фиксированная комбинация амоксициллин/клавуланат, которая из года в год [14, 15, 23-27] сохраняет за собой лидирующую позицию в рейтинге препаратов первого выбора для стартового амбулаторного лечения молодого, ранее здорового пациента с ВБП и при фармакоэкономическом анализе расходы на препараты данной группы остаются на уровне 30 % от общих затрат на курс лечения. Вместе с тем, в представленной клинической ситуации оптимальным стал бы выбор АМП, который имеет доказанную эффективность не только в отношении самых распространенных, классических бактериальных возбудителей, но и атипичной флоры (*M. pneumoniae* и *C. Pneumoniae*).

Помимо этого, нерациональный выбор АМП может приводить к экономическим потерям не только со стороны пациента, но и системы здравоохранения в целом. Это тем более важно, что неоправданная лекарственная нагрузка, повышает продолжительность лечения, риск возникновения нежелательных побочных явлений и, в конечном итоге, способствует снижению качества оказываемой медицинской помощи [191].

Выпускники лечебного факультета медицинского вуза лишь в 40 % случаев делают правильный выбор стартовой терапии в предложенной ситуации. Такое положение дел не может не вызывать обеспокоенность врачей-педагогов, так как сегодняшний студент выпускного курса завтра может приступить к самостоятельной работе в качестве участкового врача-терапевта без какой-либо дополнительной подготовки.

Становится очевидным, что в современных реалиях выпускнику медицинского вуза необходимо приступать к практической работе в первичном звене здравоохранения с собственным формуляром ЛС, сформированным на принципах рациональной фармакотерапии еще на студенческой скамье, а в дальнейшей работе согласовывать назначения ЛП с актуальными положениями КР.

Решить проблему рационального выбора АМП призваны дополнительные образовательные мероприятия, которые необходимо внедрять в рамках ФГОС высшего образования и дополнительного профессионального образования.

В заключение следует отметить, что обучение врачей первичного звена рациональному выбору АМП для амбулаторной терапии ВБП до сих пор остается актуальной задачей, требующей целенаправленных усилий со стороны как клинических фармакологов и пульмонологов поликлиник, так и системы последипломного медицинского образования.

ВЫВОДЫ

1. Анализ актуальных международных и отечественных клинических рекомендаций показал, что препаратами первого выбора для амбулаторного лечения молодых, ранее здоровых пациентов с нетяжелой внебольничной бактериальной пневмонии являются амоксициллин или макролиды.
2. Первоначальный выбор антимикробных препаратов для амбулаторной терапии внебольничной бактериальной пневмонии в большинстве случаев (более 70 %) не соответствует действующим клиническим рекомендациям: по данным из медицинских карт пациентов, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, практикующие врачи отдают предпочтение антимикробным препаратам второй линии (амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины, реже – фторхинолоны), необоснованно недооценивая амоксициллин и макролиды.
3. Студенты выпускного курса медицинского вуза демонстрируют неизменную приверженность к фиксированной комбинации амоксициллин/клавуланат для стартовой амбулаторной терапии внебольничной бактериальной пневмонии у молодого, ранее здорового пациента, предпочитая ее официально рекомендованным в данной клинической ситуации антимикробным препаратам.
4. Актуальным клиническим рекомендациям и действующим Алгоритмам лечения пациентов Департамента здравоохранения города Москвы по данным анкетирования и анализа реальной амбулаторной практики соответствуют лишь около 40 % назначений врачей и выпускников медицинского вуза, причем участники исследования не учитывают критерии вероятности наличия атипичных возбудителей внебольничной бактериальной пневмонии при выборе стартовой антимикробной терапии.
5. По результатам фармакоэкономического анализа курсовая стоимость реально получаемых пациентами антимикробной терапии в 1,4 раза выше показателя, рассчитанного по результатам опроса практикующих врачей.

Сопоставление моделированной курсовой стоимости антимикробных препаратов с реальными расходами также показало превышение средней стоимости курса в амбулаторной практике в 1,6 раза.

6. Дополнительные образовательные мероприятия, нацеленные на решение проблемы рационального выбора антимикробных препаратов для стартовой амбулаторной терапии нетяжелой внебольничной бактериальной пневмонии, снизят необоснованное назначение препаратов второй линии, помогут избежать удорожания лечения и повышения риска терапевтической неудачи, что благоприятно скажется на качестве оказываемой медицинской помощи.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выявленная в настоящем исследовании низкая приверженность актуальным клиническим рекомендациям и Алгоритмам ведения пациентов Департамента здравоохранения города Москвы в амбулаторном звене практического здравоохранения требует постоянного административного контроля над обоснованностью выбора антимикробных препаратов при нетяжелой внебольничной бактериальной пневмонии, что может быть реализовано как в формате сфокусированных на данной нозологической форме мероприятий, так и в более широких рамках программы Стратегии антимикробного контроля.
2. Выявленные пробелы в компетенции рационального выбора антимикробных препаратов у студентов и практикующих врачей рекомендуется учитывать при составлении и реализации соответствующих образовательных программ медицинских вузов и учреждений дополнительного профессионального образования.
3. Рекомендовано при дальнейшей разработке клинических рекомендаций, локальных протоколов и алгоритмов ведения пациентов более четко разграничить показания для назначения амоксициллина и макролидов в качестве стартовой эмпирической терапии нетяжелой внебольничной бактериальной пневмонии, включив приемлемые в амбулаторно-поликлинической практике критерии дифференциальной диагностики между бактериальной и «атипичной» пневмонией.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Изучение назначения и выбора лекарственных средств в первичном звене отечественного здравоохранения является важнейшим направлением, так как именно в поликлинике обычно происходит первый контакт пациента и врача. Как показало настоящее исследование, практикующие врачи в недостаточной мере владеют навыками рациональной фармакотерапии.

Строгое следование актуальным клиническим рекомендациям и общим принципам рациональной фармакотерапии в первичном звене здравоохранения позволило бы увеличить удовлетворенность пациентов, снизить лекарственную нагрузку и уменьшить расходы на лекарственное обеспечение, что закономерно приведет к повышению качества медицинской помощи в целом.

Методика данного исследования может быть использована для анализа выбора лекарственных средств при других часто встречающихся заболеваниях в амбулаторной практике (заболевания сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения, опорно-двигательной системы, профилактика гриппа и других инфекционных заболеваний).

В перспективе такие исследования будут способствовать формированию на научной основе личного формуляра лекарственных средств врача первичного звена, который является ключевой фигурой в отечественной системе здравоохранения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМП – антимикробный препарат

ВАО – Восточный административный округ

ВБП – внебольничная пневмония

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДЗМ – Департамент здравоохранения города Москвы

КР – клинические рекомендации

ЛП – лекарственный препарат

ЛС – лекарственное средство

МИС «ЕМИАС» - Медицинская информационная система «Единая медицинская информационно-аналитическая система»

МНН – международное непатентованное название

ОПК – общепрофессиональные компетенции

ПК – профессиональные компетенции

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ТН – торговое наименование

ФГОС – федеральный государственный образовательный стандарт

C. burnetii - *Coxiella burnetii*

C. pneumoniae - *Chlamydophila pneumoniae*

H. influenzae - *Haemophilus influenzae*

L. pneumophila - *Legionella pneumophila*

Legionella spp. - *Legionella species*

M. pneumoniae - *Mycoplasma pneumoniae*

P. aeruginosa - *Pseudomonas aeruginosa*

S. aureus - *Staphylococcus aureus*

S. pneumoniae - *Streptococcus pneumoniae*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров М.В. Фармакоэкономические аспекты лечения внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях / Александров М.В., Ушакова С.Е., Будникова Н.В. и соавт. // Лечебное дело. - 2016. - № 3. - С. 29-36. [Электронный ресурс]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/farmakoeconomicheskie-aspekty-lecheniya-vnebolnichnoy-pnevmonii-v-ambulatornyh-usloviyah> (дата обращения: 05.12.2020).
2. Андержанова А.А. Внебольничная пневмония. Диагностика, подходы к лечению / Андержанова А.А., Мелешкина Ю.А. // Клиницист. - 2019. – Т. 13. - № 1–2. – С. 55–64.
3. Безденежных Т.П. Анализ подходов к определению порогов готовности платить за технологии здравоохранения, установление их предельной величины на примере стран с развитой системой оценки технологий здравоохранения / Безденежных Т.П., Мусина Н.З., Федяева В.К. и соавт. // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2018. – Т. 11. - № 4. – С. 73-80. [DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.4.073-080](https://doi.org/10.17749/2070-4909.2018.11.4.073-080).
4. Белобородов В.Б. Внебольничная пневмония. Современные и перспективные подходы к антибактериальной терапии / В.Б. Белобородов // РМЖ «Медицинское обозрение». – 2014. -№ 4. - С. 316. [Электронный ресурс]. URL:https://www.rmj.ru/articles/antibiotiki/Vnebolynichnaya_pnevmoniya_Sovremennye_i_perspektivnye_podhody_k_antibakterialnoy_terapii/#ixzz6dxXKvswK (дата доступа 21.02.2021).
5. Белобородов В.Б., Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум» /

Белобородов В.Б., Гусаров В.Г., Дехнич А.В. и соавт. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2020. - Т. 17. - № 1. - С. 52-83. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-1-52-83.

6. Блинов Д.В. Новая концепция разработки клинических рекомендаций в России / Блинов Д.В., Акарачкова Е.С., Орлова А.С. и соавт. // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2019. - Т. 12. - № 2. – С. 125-144. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.125-144.

7. Бобылев А.А., Рачина С.А., Козлов Р.С., Дехнич Н.Н. Внебольничная пневмония на фоне хронической сердечной недостаточности: особенности диагностики и лечения. Медицинский Совет. 2014;(17):23-27. [DOI: 10.21518/2079-701X-2014-17-23-27](https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-17-23-27).

8. Болотова Е.В. Ошибки при диагностике и лечении внебольничной пневмонии / Е.В. Болотова, Л.В. Шульженко, В.А. Порханов // Доктор.Ру. - 2017. - № 10 (139). - С. 37–39.

9. Белоусов Д.Ю. Фармакоэпидемиологические исследования: методология и регулирование / Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е. // Качественная клиническая практика. – 2017. - № 1. – С. 34-41.

10. Вакурова Н.В. Приверженность к лечению как важнейшее условие успешности и эффективности фармакотерапии / Вакурова Н.В., Азовскова Т.А. // Медицинские науки. - 2012. - № 3. - С. 25-28.

11. Васюк Т.С. Фармакоэпидемиологические исследования с использованием методов доказательной медицины : учебно-методическое пособие / Т.С. Васюк, О.А. Горбич, Г.Н. Чистенко. – Минск : БГМУ, 2019. – 120 с.

12. Внебольничная пневмония. В кн. Алгоритмы ведения пациентов. Департамент здравоохранения г. Москвы. Москва, 2018. - С. 58-63.

13. Гаврилова А.А. Динамика знаний студентов в вопросах ведения пациентов с внебольничной пневмонией на фоне проведения дополнительных образовательных мероприятий / Гаврилова А.А., Бонцевич Р.А., Черенкова О.В. и соавт. // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22. -№ 3. – С. 87-93. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200080.

14. Гацура С.В. Антимикробная терапия внебольничной пневмонии: выбор участкового терапевта / Гацура С.В., Гацура О.А. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия: Тезисы XII Международного конгресса МАКМАХ по антимикробной терапии. - 2011. - Т. 13. - № 2 (приложение 1). - С. 12.
15. Гацура С.В. Выбор лекарств выпускником медицинского вуза / С.В. Гацура, О.А. Гацура, А.Н. Голосова, Е.Ю. Майчук // Медицинский совет. - 2017. - № 20. - С. 206-209. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-20-206-209.
16. Гацура С.В. Лекарства в общей медицинской практике: несколько рекомендаций начинающему врачу / Гацура С.В., Гацура О.А., Голосова А.Н., Майчук Е.Ю. // Медицинский совет. - 2018. - № 6. - С. 170-173.
17. Гацура С.В. Самооценка готовности выпускников 2017 г. к началу врачебной деятельности / Гацура С.В., Гацура О.А., Майчук Е.Ю. // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2017. - № 2 (19). - С. 16-21.
18. Гомон Ю.М. Анализ критериев эффективности при проведении фармакоэкономических исследований антимикробных лекарственных средств (данные ограничительных списков РФ в 2014-2016 гг.) / Гомон Ю.М., Колбин А.С. // Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. – 2017. - Т. 19. - № 3. – С. 260-264.
19. Гомон Ю.М. Принципы проведения клинико-экономического анализа антимикробных препаратов / Гомон Ю.М., Колбин А.С., Мазуренко С.О., Иванов И.Г. // Качественная клиническая практика. – 2019. - № 2. – С. 35-44. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10071.
20. Государственный реестр предельных отпускных цен. [Электронный ресурс]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>. (дата обращения: 29.04.2020).
21. Дворецкий Л.И. Ошибки ведения больных внебольничной пневмонией. Можно ли их избежать? / Л.И. Дворецкий // РМЖ (Русский медицинский журнал). - 2009. - №23. - С. 1533-1538. [Электронный ресурс]. URL: https://www.rmj.ru/articles/pulmonologiya/Oshibki_vedeniya_bolynyh_vnebolynichnoy_pnevmoniey_Moghno_li_ih_izbeghaty (дата доступа 22.02.2021).

22. Дерюшкин В.Г. Анализ выбора антимикробных препаратов при нетяжелой внебольничной пневмонии выпускниками медицинского ВУЗа / Дерюшкин В.Г. // Качественная клиническая практика. – 2021. - № 2. – С. 31-38. DOI: 10.37489/2588-0519-2021-2-31-38.

23. Дерюшкин В.Г. Выбор антибиотика при внебольничной пневмонии – результаты опроса врачей и анализ реальной амбулаторной практики / Дерюшкин В.Г., Тернавский А.П., Ульянова Е.А., Гацура С.В. // Качественная клиническая практика. – 2019. - № 4. – С. 50-54. DOI: 10.1016/2588-0519-2019-4-50-54.

24. Дерюшкин В.Г. Лекарственный арсенал выпускника медицинского вуза с позиции задач общей врачебной практике / Дерюшкин В.Г., Гацура С.В., Гацура О.А. // В книге: Неделя медицинского образования-2020. Сборник тезисов XI Общероссийской конференции с международным участием. – М., 2020. - С. 12-13.

25. Дерюшкин В.Г. Назначение антимикробных препаратов для амбулаторного лечения внебольничной пневмонии: результаты опроса / Дерюшкин В.Г., Гацура О.А., Гацура С.В. // Вестник Биомедицина и социология. - 2020. - Т. 5. - № 2. - С. 79-87. DOI: [10.26787/nydha-2618-8783-2020-5-2-79-87](https://doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2020-5-2-79-87).

26. Дерюшкин В.Г. Оценка компетенции рационального выбора лекарственных средств выпускниками медицинского вуза / Дерюшкин В.Г., Гацура С.В. // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 1.; [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=29528> (дата обращения: 18.11.2020).

27. Дерюшкин В.Г. Приверженность клиническим рекомендациям при лечении внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях - результаты анкетирования студентов и врачей. В кн.: Рациональная фармакотерапия «Золотая осень»: сборник материалов XV международного научного конгресса / Под ред. А.К. Хаджидиса. - СПб., 2020. - С. 53-56.

28. Дерюшкин В.Г. Фармакоэкономический анализ выбора антимикробных препаратов для лечения внебольничной пневмонии практикующими врачами и выпускниками медицинского вуза / Дерюшкин В.Г.,

Гацура С.В. // Качественная Клиническая Практика. – 2021. - № 1. – С. 16-23. DOI: [10.37489/2588-0519-2021-1-16-23](https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-1-16-23).

29. Дерюшкин В.Г. Фармакоэкономический анализ назначения антимикробных препаратов первого выбора для амбулаторного лечения нетяжелой внебольничной пневмонии / Дерюшкин В.Г., Тернавский А.П., Гацура С.В. // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2020. – Т. 13. -№ 4. – С. 329-336. DOI: [10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.048](https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.048).

30. Дьячкова А.А. Анализ базовых знаний основных понятий заболеваний бронхолегочной системы у студентов старших курсов медицинского института / Дьячкова А.А., Хорева Д.В., Блинкова М.С. // Самарский научный вестник. – 2020. - Т. 9. - № 1(30). - С. 240-245. DOI: [10.24411/2309-4370-2020-11304](https://doi.org/10.24411/2309-4370-2020-11304).

31. Ежлова Е.Б. Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний. Методические указания МУК 4.2.3115 -13 / Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Шеенков Н.В., и соавт. // Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Москва, 2013.

32. Елисеева Е.В. Пути повышения комплаентности пациентов в программе льготного лекарственного обеспечения / Елисеева Е.В., Манеева Е.С., Кропотов А.В. // Качественная клиническая практика. - 2019. - № 3. - С. 60-68. DOI: [10.24411/2588-0519-2019-10084](https://doi.org/10.24411/2588-0519-2019-10084).

33. Зайцев А.А. Антибактериальная терапия инфекций дыхательных путей: практические рекомендации / Зайцев А.А. // Медицинский совет. – 2016. - № 5. – С. 60-63. DOI: [10.21518/2079-701X-2016-05-60-63](https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-05-60-63).

34. Зайцев А.А. Внебольничная пневмония: диагностика, антимикробная терапия и вакцинопрофилактика / Зайцев А.А. // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. - 2017. – Т. 6. - № 23. – С. 62-71. [Электронный ресурс]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vnebolnichnaya-pnevmoniya-diagnostika-antimikrobnaya-terapiya-i-vaktsinoprofilaktika> (дата обращения: 16.11.2020).

35. Зайцев А.А. Внебольничная пневмония: эпидемиология, диагностика и антимикробная терапия / А.А. Зайцев // Терапия. - 2018. - № 1 (19). - С. 63-71.

36. Захаренков И.А. Этиология тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: результаты первого российского многоцентрового исследования / Захаренков И.А., Рачина С.А., Дехнич Н.Н. и соавт. // Терапевтический архив. - 2020. - Т. 92. - №1. - С. 36-42. DOI: 10.26442/00403660.2020.01.000491.
37. Захарова Ю.А. Современные методы лабораторной диагностики внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии / Захарова Ю.А. // Справочник заведующего КДЛ. - 2016. - № 7. - С. 48-62.
38. Зеленова О. В. Современные методы исследования порога готовности платить в сфере здравоохранения / О.В. Зеленова // Менеджер здравоохранения. - 2011. - № 6. - С. 61-69. [Электронный ресурс]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-metody-issledovaniya-poroga-gotovnosti-platit-v-sfere-zdravoohraneniya> (дата обращения: 21.12.2020).
39. Зырянов С.К. Современные подходы к выбору антибиотика для терапии внебольничной пневмонии у различных категорий пациентов / Зырянов С.К., Бутранова О.И. // Качественная клиническая практика. – 2019. – № 1. – С. 97-113. DOI: 10.24411/25880519-2019-10067.
40. ГОСТ Р 56044-2014 Национальный стандарт Российской Федерации. Оценка медицинских технологий. – М. : Стандартинформ, 2015. – 46 с.
41. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-декабрь 2018 год. [Электронный ресурс]. URL: https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277 (дата обращения: 15.02.2020).
42. Каграманян И.Н. Научное обоснование системы фармакоэпидемиологической, клинико-экономической оценки эффективности стандартов медицинской помощи : дис. ... д-ра мед. наук : 14.03.06 / Каграманян Игорь Николаевич. - М., 2018. – 263 с.
43. Клиническая фармакология в здравоохранении, образовании и науке / Редакционная статья // Качественная Клиническая Практика. -2020. - № 2S. – С. 7-66. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S2.

44. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония (проект). // Российское респираторное общество. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. [Электронный ресурс]. – 2018. URL: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (дата обращения: 12.11.2020).

45. Козлов Р.С. Эмпирическая антибактериальная терапия инфекций дыхательных путей с учетом факторов риска резистентной флоры. Резолюция совета экспертов / Козлов Р.С., Зырянов С.К., Синопальников А.И., Рязанцев С.В., Стырт Е.А. // Справочник поликлинического врача. – 2018. - № 1. – С. 28-32.

46. Круглякова Л.В. Современные аспекты внебольничной пневмонии / Круглякова Л.В., Нарышкина С.В., Одиреев А.Н. // Бюл. физ. и пат. дых. - 2019. - № 71. – С. 120-134. DOI: 10/12737/article_5c89acc410e1f3.79881136. [Электронный ресурс]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-aspekty-vnebolnichnoy-pnevmonii> (дата обращения: 17.11.2020).

47. Куликов А. Ю. Методология моделирования в фармакоэкономике / Куликов А. Ю., Нгуен Т. Т., Тихомирова А.В. // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. - 2011. – Т. 4. - № 4. – С. 8-17. [Электронный ресурс]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/metodologiya-modelirovaniya-v-farmakoeconomike> (дата обращения: 23.12.2020).

48. Куликов А.Ю. Методологические основы моделирования при проведении фармакоэкономических исследований: разные уровни сложности и разная ценность полученных результатов / Куликов А.Ю., Литвиненко М.М. // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2014. – Т. 2. - № 2. – С. 9-15.

49. Лазарева Н.Б. Амбулаторная терапия инфекций нижних дыхательных путей / Лазарева Н.Б. // Медицинский совет. – 2012. - № 3. – С. 10-15. [Электронный ресурс]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ambulatornaya-terapiya-infektsiy-nizhnih-dyhatelnyh-putey> (дата обращения 28.11.2020).

50. Лещенко И.В. Внебольничная пневмония у взрослых: возможности лечения в амбулаторных условиях / Лещенко И.В. // Медицинский совет. - 2017. - № 18. - С. 108-114. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-18-108-114.

51. Лещенко И.В. Макролиды и внебольничная пневмония. право выбора за врачом / И.В. Лещенко // Практическая пульмонология. - 2014. - № 1. - С. 15-21.
52. Макаревич А.М. Сравнительная клинико-экономическая эффективность короткого и стандартного режимов антибактериальной терапии нетяжелой внебольничной пневмонии у мужчин молодого возраста : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Макаревич Андрей Михайлович. - Хабаровск, 2016. – 23 с.
53. Макарова Е.И. Методология расчета QALY в фармакоэкономическом моделировании: использование опросников изучения качества жизни пациента / Макарова Е.И., Ягудина Р.И. // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2018. - Т.6. - №1. - С. 4-9.
54. Мишакин Т.С. Совершенствование управления первичным звеном в системе регионального здравоохранения / Мишакин Т.С. // Современные проблемы науки и образования. - 2012. - № 2. [Электронный ресурс]. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=5972> (дата обращения 30.11.2020).
55. Мосикян А.А. Анализ критериев эффективности при проведении фармакоэкономических исследований гипогликемических лекарственных средств. Данные ограничительных списков РФ в 2014-2016 годах / Мосикян А.А., Курылев А.А., Колбин А.С. // Качественная клиническая практика. - 2017. - № 3. - С. 16-22.
56. Назаров В.С. Российское здравоохранение: проблемы и перспективы / В.С. Назаров, Н.А. Авксентьев // Финансовый журнал. - 2017. - № 4. - С. 9-23.
57. Об обращении лекарственных средств: Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ. [Электронный ресурс]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350 (дата обращения: 29.03.2021).
58. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ: статья 69. [Электронный ресурс]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895 (дата обращения: 29.03.2021).

59. Омеляновский В.В. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата (новая редакция) / Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В. и др. - М.: ФГУП «Издательство «Наука», 2019. - 48 с.

60. О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года: Указ Президента Российской Федерации от 06.06.2019 № 254. [Электронный ресурс]. URL: <http://base.garant.ru/72264534/#ixzz6f5hnQDrK> (дата обращения 28.11.2020).

61. Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности, включаемой в клинические рекомендации информации: Приказ Министерства здравоохранения от 28.02.2019 N 103н. [Электронный ресурс]. URL: <http://base.garant.ru/72240714/> (дата обращения: 29.01.2021).

62. Об утверждении правил отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе иммунобиологических лекарственных препаратов, аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность: Приказ Министерства здравоохранения от 11 июля 2017 г. N 403н. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71659682/> (дата обращения: 29.03.2021).

63. Об утверждении профессионального стандарта «Врач-лечебник (врач-терапевт участковый)»: Приказ Министерства труда от 21 марта 2017 г. N 293н. [Электронный ресурс]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_215436/ (дата обращения: 29.03.2021).

64. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при пневмонии средней степени тяжести: Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.12.2012 № 1658н. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9006-prikaz-ministerstva->

[zdravoohraneniyarossiyskoy-federatsii-ot-29-dekabrya-2012-g-1658n-ob-utverzheniistandarta-spetsializirovannoy-meditsinskoj-pomoshchi-pri-pnevmoniisredney-stepeni-tyazhesti](https://www.government.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi/pr_MZ_RF_1213.pdf) (дата обращения 20.10.2020).

65. Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при пневмонии: Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.12.2012 N 1213н. [Электронный ресурс]. URL: https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi/pr_MZ_RF_1213.pdf (дата обращения: 31.03.2021).

66. Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования - специалитет по специальности 31.05.01 Лечебное дело: Приказ Министерства образования и науки от 12 августа 2020 г. N 988. [Электронный ресурс]. URL: <http://fgosvo.ru/news/21/4788> (дата обращения: 29.03.2021).

67. Основные показатели здоровья населения города Москвы деятельность медицинских организаций государственной системы здравоохранения города Москвы в 2019 году: сборник / Н.Е. Арутюнова, В.Н. Архангельский, С.Х. Берхамова и др. –М. : ГБУ НИИОЗММ ДЗМ, 2020. – 202 с.

68. Основные показатели здоровья населения города Москвы деятельность медицинских организаций государственной системы здравоохранения города Москвы в 2018 году: сборник / А.В. Альтфедер, Н.Е. Арутюнова, С.Х. Берхамова и др. –М. : ГБУ НИИОЗММ ДЗМ, 2019. – 172 с.

69. Основные показатели здоровья населения города Москвы деятельность медицинских организаций государственной системы здравоохранения города Москвы в 2017 году: сборник / А.В. Альтфедер, Н.Е. Арутюнова, А.И. Белкина и др. –М. : ГБУ НИИОЗММ ДЗМ, 2018. – 168 с.

70. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад // Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, – М., 2019. – 254 с.

71. Петров В.И. Клиническое мышление и доказательная медицина / В.И. Петров // Медицинское образование и профессиональное развитие. - 2012. - № 1. - С. 15-32.
72. Повышение доступности медицинских технологий и инноваций. - ВОЗ, 2012. [Электронный ресурс]. URL: https://www.who.int/phi/wipo_pub_628.pdf (дата обращения 22.12.2020).
73. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина. – М.: ГЭТОАР-Медиа, 2013. – 768 с. – ISBN 978-5-9704-2445-2.
74. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания: руководство для практикующих врачей / Под общ. Ред. А.Г.Чучалина. 2-е изд., испр. и доп.- М.: Литтерра, 2013. – 872 с. – (Серия «Рациональная фармакотерапия»). – ISBN 978 -5-4235-0084-9.
75. Рачина С.А. Анализ практики лечения амбулаторных пациентов с внебольничной пневмонией: какие факторы определяют предпочтения врачей? / Рачина С.А., Козлов Р.С., Шаль Е.П. и соавт // Российские медицинские вести. - 2011. - Т. 16. - № 1. - С. 34-42.
76. Рачина С.А. Антибактериальная терапия тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: обзор рекомендаций и клинические примеры / Рачина С.А., Козлов Р.С., Дехнич Н.Н. и др. // Архивъ внутренней медицины. – 2015. - № 3. – С. 63–74. DOI: 10.20514/2226-6704-2015-0-3-63-74.
77. Рачина С.А. Клиническое наблюдение пациента с внебольничной пневмонией, вызванной *Legionella pneumophila* / Рачина С.А., Барашко О.Д., Прудникова Н.В., Лебедева Е.О. // Пульмонология. – 2017. – Т. 27. - № 4. – С. 553-556. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-553-556.
78. Рачина С.А. Клинические рекомендации по внебольничной пневмонии у взрослых: что нас ждет в 2019 г. / С.А. Рачина, А.И. Синопальников // Практическая пульмонология. - 2018. - №. 3. - С. 8-12.
79. Рачина С.А. Особенности внебольничной пневмонии, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*: обзор литературы и результаты собственных

исследований / Рачина С.А., Бобылев А.А., Козлов Р.С. и соавт. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2013. – Т. 15. - № 1. –С. 4-13.

80. Рачина С.А. Структура бактериальных возбудителей внебольничной пневмонии в многопрофильных стационарах г. Смоленска / Рачина С.А., Козлов Р.С., Шаль Е.П., и др. // Пульмонология. – 2011. - № 1. – С. 5-18.

81. Рачина С.А. Фармакоэпидемиология: от теоретических основ к практическому применению. / Рачина С.А., Козлов Р.С., Белькова Ю.А. // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2014. – Т. 7. - № 1. – С. 33-39.

82. Рачина С.А. Этиология тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых в РФ: предварительные результаты многоцентрового исследования Seria / Рачина С.А., Захаренков И.А., Дехнич Н.Н., и др. // Сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием “Молекулярная диагностика 2017”. Тамбов: ООО фирма “Юлис”. – 2017. - С. 256-257.

83. Решетько О.В. Фармакоэкономика как инструмент клинической фармакологии для оптимизации фармакотерапии (обзор) / Решетько О.В., Луцевич К.А. // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. - 2015. - № 4. – С. 54-57. [Электронный ресурс]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/farmakoeconomika-kak-instrument-klinicheskoy-farmakologii-dlya-optimizatsii-farmakoterapii-obzor> (дата обращения: 08.12.2020).

84. Россия в цифрах. 2019: Краткий статистический сборник // М.: Росстат, 2019. - 549 с. [Электронный ресурс]. URL: <https://gks.ru/storage/mediabank/rus19.pdf> (дата обращения: 28.11.2019).

85. Руголь Л.В. Некоторые итоги реформирования здравоохранения. / Руголь Л.В., Сон И.М., Стародубов В.И., Погонин А.В. // Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]. – 2018. – Т. 64. - № 6. [Электронный ресурс]. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1023/30/lang,ru/>. DOI: [10.21045/2071-5021-2018-64-6-1](https://doi.org/10.21045/2071-5021-2018-64-6-1).

86. Сборник показателей деятельности медицинских организаций государственной системы здравоохранения города Москвы в 2018 году. – М., 2019. – 170 с.

87. Сергевнин В.И. Этиология внебольничной пневмонии по результатам молекулярно-генетических и бактериологических исследований смывов с носоглотки заболевших / Сергевнин В.И., Кузовникова Е.Ж., Овчинников К.В. // Медицинский алфавит. Серия «Обзорение». — 2019. — Т. 1. — № 15 (390). — С. 36–39.

88. Сивакова О.Д. Внебольничная пневмония: клинические особенности, фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические аспекты в Самарской области : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.25, 14.03.06 / Сивакова Ольга Дмитриевна. – Самара, 2014. – 27 с.

89. Сивакова О.Д. Практика применения антимикробных препаратов для лечения внебольничной пневмонии в Самарской области на амбулаторном этапе / О.Д. Сивакова, В.В. Косарев, А.В. Жестков // Сборник трудов XXIII Национального конгресса по болезням органов дыхания. – Казань, 2013. – С. 199.

90. Сивакова О.Д. Современные представления о внебольничной пневмонии (обзор литературы) / О.Д. Сивакова // Аспирантский вестник Поволжья. – 2012. - № 5-6. – С. 69-76.

91. Сивакова О.Д. Фармакоэпидемиологический анализ лечения пневмонии в Самарской области / О.Д. Сивакова, В.В. Косарев, А.В. Жестков // Тезисы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 30-летию Института последипломного образования Самарского государственного медицинского университета «Актуальные проблемы дополнительного профессионального образования и здравоохранения». – Самара, 2013. С. 195-196.

92. Сивакова О.Д. Эмпирическая антибиотикотерапия внебольничной пневмонии на догоспитальном этапе / О.Д. Сивакова // Сборник материалов XIX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 2012. – С. 203.

93. Синопальников А.И. Антибактериальная терапия тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: возможности макролидов / Синопальников

А.И., Рачина С.А., Захаренков И.А. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21. - № 3. – С. 217-223. DOI: 10.36488/смас.2019.3.217-223.

94. Синопальников А.И. Антибиотики и внебольничные инфекции нижних дыхательных путей. Кому? Какой? / А.И. Синопальников // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2019. - Т. 21. - № 1. - С. 27-38. DOI: [10.36488/смас.2019.1.27-38](https://doi.org/10.36488/смас.2019.1.27-38).

95. Синопальников А.И. Внебольничная пневмония. В кн.: Внебольничные инфекции дыхательных путей. Руководство для врачей. Под ред. А.И. Синопальникова, Р.С. Козлова. – М: Премьер МТ, Наш Город, - 2007. - С. 295-333.

96. Спичак Т.В. Лечение внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях: учимся на ошибках / Спичак Т.В. // МС. - 2019. - № 11. [Электронный ресурс]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-vnebolnichnoy-pnevmonii-v-ambulatornyh-usloviyah-uchimsya-na-oshibkah> (дата обращения: 25.12.2020).

97. Сычев Д.А. Антибиотики и химиотерапия: как все начиналось / Сычев Д.А., Герасимова К.В. // Качественная клиническая практика. – 2014. - № 3. – С. 41-44.

98. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2019 год. [Электронный ресурс]. URL: https://www.mgfoms.ru/system/files/prilozhenie_no_6_k_tarifnomu_soglasheniyu_na_2019_god.pdf (дата обращения: 29.04.2020).

99. Угрехелидзе Д.Т. Методологические основы проведения оценки достоверности научных данных с помощью системы классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций GRADE / Угрехелидзе Д.Т., Ягудина Р.И // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2016. - Т. 4. - № 3. - С. 5-11.

100. Фитилев С.Б. Основы рациональной фармакотерапии. Проблемный метод преподавания клинической фармакологии : учебно-методическое пособие / С.Б. Фитилев, Ю.Ю. Титарова, В.К. Лепяхин. - Москва : Российский университет дружбы народов. - 2007. - 48 с.

101. Фитилев С.Б. Основы рациональной фармакотерапии. Проблемный метод преподавания клинической фармакологии : учебное пособие / С.Б. Фитилев, И.И. Шкробнева, А.В. Возжаев. - Москва : Российский университет дружбы народов. - 2017. - 93 с.

102. Фокин А.А. Исследования использования лекарственных средств: методология проведения и перспективы практического применения в России / Фокин А.А., Рачина С.А., Козлов С.Н. // Клиническая фармакология и терапия. – 2009. – Т. 18. - № 1. - С. 1-7.

103. Хабриев Р.У. Методологические основы фармакоэкономического анализа / Хабриев Р.У., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. - М.: Медицина, 2011. - С. 31-40.

104. Хамитов Р.Ф. Антимикробная терапия внебольничных пневмоний в амбулаторно-поликлинической практике / Хамитов Р.Ф., Сулбаева К.Р., Сулбаева Т.Н. // Практическая медицина. - 2010. - № 1 (40). - С. 63-66.

105. Черненькая Т.В. «Проблемные» полирезистентные бактерии — возбудители внутрибольничных инфекций у пациентов в критических состояниях (обзор литературы) / Черненькая Т.В., Годков М.А. // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2015. - № 3. – С. 30-35.

106. Чубукова О.А. Особенности эпидемиологии внебольничных пневмоний с сочетанной этиологией / Чубукова О.А., Шкарин В.В. // Медицинский альманах. - 2017. - № 4 (49). - С. 149-156.

107. Чучалин А.Г. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. (Пособие для врачей) / Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Яковлев С.В. и соавт. // Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. – 2003. – Т. 5. - № 3. – С. 198-224.

108. Чучалин А.Г. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (пособие для врачей) / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Р.С. Козлов, И.Е. Тюрин, С.А. Рачина //

Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия. – 2010. – Т. 12. - № 3. - С. 186-225.

109. Чучалин А.Г. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей / Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и соавт. – Смоленск: МАКМАХ, 2010. – 80 с. - ISBN 978-5-918-12-010-1.

110. Чучалин А.Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XX? века / А.Г. Чучалин // Пульмонология. - 2015. - Т. 25. - № 2. - С. 133-142. DOI: 10.18093/0869-01892015-25-2-133-142.

111. Чучалин А.Г. Пневмония (беседа с врачом) - Москва: Атмосфера, 2019. – 40 с. - ISBN: 5902123763.

112. Чучалин А.Г. Российское респираторное общество (РРО) Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Р.С. Козлов, С.Н. Авдеев, И.Е. Тюрин, В.А. Руднов, С.А. Рачина, О.В. Фесенко // Пульмонология. – 2014. - № 4. – С. 13-48. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-4-13-48.

113. Шаль Е.П. Анализ выбора антибактериальных препаратов (АБП) у амбулаторных пациентов с внебольничной пневмонией (ВП) / Е.П. Шаль, С.А. Рачина, Р.С. Козлов и др. // Сборник трудов конгресса – XX Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – М., 2010. – С. 236.

114. Шаль Е.П. Клинико-экономические и фармакоэпидемиологические аспекты антимикробной терапии респираторных инфекций в амбулаторной практике : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.06 / Шаль Евгений Петрович. - Смоленск, 2013. – 26 с.

115. Ягудина Р.И. Выбор технологии сравнения при проведении фармакоэкономического анализа инновационных лекарственных препаратов / Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Крылов А.Б., Скулкова Р.С.// Фармакоэкономика: теория и практика. - 2017. - Т. 5. - № 4. - С. 5-11.

116. Ягудина Р.И. Критерии эффективности в фармакоэкономическом анализе / Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Бабий В.В., Угрехелидзе Д.Т. // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2017. - Т. 5. - № 3. - С. 5-10.

117. Ягудина Р.И. Методология анализа затрат / Ягудина Р.И., Серпик В.Г. // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2016. - Т. 4. - № 2. - С. 5-9.

118. Ягудина Р.И. Методологические основы анализа «влияния на бюджет» / Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Угрехелидзе Д.Т. // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2015. - Т. 3. - № 4. - С. 5-8.

119. Ягудина Р.И. Методологические основы анализа «затраты-эффективность» / Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Сороковиков И.В. // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2014. - Т. 2. - № 2. - С. 23-26.

120. Ягудина Р.И. Методологические основы фармакоэкономического моделирования / Ягудина Р.И., Серпик В.Г. // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2016. - Т. 4. - № 1. - С. 7-12.

121. Ягудина Р.И. Методология проведения анализа «затраты-полезность» при проведении фармакоэкономических исследований / Ягудина Р.И., Сороковиков И.В. // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2012. – Т. 5. – № 2. – С 9-12.

122. Ягудина Р.И. О возможностях совмещения анализа «влияния на бюджет» и анализа «затраты-эффективность» - создание «3D» фармакоэкономической модели / Ягудина Р.И., Серпик В.Г. // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2014. - Т. 2. - № 3. - С. 4-8.

123. Ягудина Р.И. Определение "порога общества платить" в России, в Европейских странах и в странах СНГ / Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов, Т. Нгуен // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. - 2011. - Т. 4. - №1. - С. 7-12.

124. Ягудина Р.И. Определение порога «готовности платить» при одобрении медицинских технологий в условиях российского здравоохранения, рассчитанного на основе паритета покупательной способности / Ягудина Р.И.,

Куликов А.Ю., Угрехелидзе Д.Т. // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2015. - Т. 3. - № 3. - С. 5-9.

125. Ягудина Р.И. Оценка технологий здравоохранения / Ягудина Р.И., Хабриев Р.У., Правдюк Н.Г. - М.: Медицинское информационное агентство, 2013. – 426 с.

126. Ягудина Р.И. Фармакоэкономика для организаторов здравоохранения. Алгоритм принятия решений на основе фармакоэкономической оценки / Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Куликов А.Ю. // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2014. - Т. 2. - № 1. - С. 5-127.

127. Ягудина Р.И. Фармакоэкономика : учебное пособие / Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов, В.Г. Серпик. – 2-е изд. – М.: Феникс, 2018. – 238 с.

128. Abelenda-Alonso G. Influenza and Bacterial Coinfection in Adults With Community-Acquired Pneumonia Admitted to Conventional Wards: Risk Factors / G. Abelenda-Alonso, Al. Rombauts, C. Gudiol [et al.] // Clinical Features and Outcomes, Open Forum Infectious Diseases. - 2020. - Vol. 7. - No 3. – P. ofaa066. DOI: 10.1093/ofid/ofaa066.

129. Ademi Z. Overview of pharmacoeconomic modelling methods / Ademi Z., Kim H., Zomer E. [et al.] // Br J Clin Pharmacol. – 2013. – Vol. 75. –Suppl. 4. – P. 944-950. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04421.x. PMID: 22882459; PMCID: PMC3612711.

130. Afzali H.H. Exploring structural uncertainty in model-based economic evaluations / Afzali H.H., Karnon J. // Pharmacoeconomics. – 2015. – Vol. 33. – Suppl. 5. –P. 435-443. DOI: 10.1007/s40273-015-0256-0. PMID: 25601288.

131. Al-Gharibi K.A. Cost-Effectiveness of Wound Care: A concept analysis / Al-Gharibi K.A., Sharstha S., Al-Faras M.A. // Sultan Qaboos Univ Med J. – 2018. – Vol. 18. – Suppl. 4. – P. e433-e439. DOI: 10.18295/squmj.2018.18.04.002. PMID: 30988960; PMCID: PMC6443278.

132. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated,

and healthcare-associated pneumonia // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2005, Feb 15. – Vol. 171(4). – P. 388-416. DOI: 10.1164/rccm.200405-644ST. PMID: 15699079.

133. Angevine P.D. Health economic studies: an introduction to cost-benefit, cost-effectiveness, and cost-utility analyses / Angevine P.D., Berven S. // *Spine (Phila Pa 1976).* – 2014. – Vol. 39. – Suppl. 1. – P. S9-15. DOI: 10.1097/BRS.0000000000000576. PMID: 25299265.

134. Angrill, N. Determinants of empirical antipseudomonal antibiotic prescription for adults with pneumonia in the emergency department / N. Angrill, M. Gallego, J. Font [et al.] // *BMC Pulm Med.* -2020. - Vol. 20. - P. 83. DOI: 10.1186/s12890-020-1115-0. PMID: 32245452; PMCID: PMC7126131.

135. Antonides C.F.J. Statistical primer: a cost-effectiveness analysis / Antonides C.F.J., Cohen D.J., Osnabrugge R.L.J. // *Eur J Cardiothorac Surg.* - 2018 – Vol. 54. – Suppl. 2. – P. 209-213. DOI: 10.1093/ejcts/ezy187. PMID: 29726940.

136. Arnold F.W. Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) Investigators. A worldwide perspective of atypical pathogens in community-acquired pneumonia / Arnold F.W., Summersgill J.T., Lajoie A.S. [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2007. – Vol. 175. – P. 1086-1093. DOI: 10.1164/rccm.200603-350OC. PMID: 17332485.

137. Arnold F.W. Role of Atypical Pathogens in the Etiology of Community-Acquired Pneumonia / Arnold F.W., Summersgill J.T., Ramirez J.A. // *Semin Respir Crit Care Med.* – 2016. – Vol. 37. – Suppl. 6. – P. 819-828. DOI: 10.1055/s-0036-1592121. PMID: 27960206.

138. Asadi L. Macrolide-based regimens and mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis / Asadi L., Sligl W.I., Eurich D.T. [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2012. – Vol. 55. – P. 371-380. DOI: 10.1093/cid/cis414. PMID: 22511553.

139. Athlin S. Management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults: updated Swedish guidelines 2017 / Athlin S., Lidman C., Lundqvist A. [et al.] // *Infect Dis (Lond).* – 2018. – Vol. 50. – Suppl. 4. – P. 247-272. DOI: 10.1080/23744235.2017.1399316. PMID: 29119848.

140. Bartlett J.G. Diagnostic tests for agents of community-acquired pneumonia / Bartlett J.G. // *Clin Infect Dis.* – 2011. – Vol. 52. – Suppl. 4. – P. 296–304. DOI: 10.1093/cid/cir045. PMID: 21460288.

141. Bender M.T. Treatment guidelines for community-acquired pneumonia / Bender M.T., Niederman M.S. // *Ann Res Hosp.* – 2018. – Vol. 2. – P. 6. DOI: 10.21037/arh.2018.05.01.

142. Bi J. Efficacy and Safety of Adjunctive Corticosteroids Therapy for Severe Community-Acquired Pneumonia in Adults an Updated Systematic Review and Meta-Analysis / Bi J., Yang J., Wang Y., Yao C., Mei J., Liu Y. // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11. – Suppl. 11. – P. e0165942. DOI: 10.1371/journal.pone.0165942. PMID: 27846240; PMCID: PMC5113003.

143. Bjarnason A. Incidence, Etiology, and Outcomes of CommunityAcquired Pneumonia: A Population-Based Study / Bjarnason A., Westin J., Lindh M., [et al.] // *Open Forum Infect Dis.* – 2018. – Vol. 5. – Suppl. 2:ofy010. DOI: 10.1093/ofid/ofy010. PMID: 29479548; PMCID: PMC5804852.

144. Brazier J.E. The role of patient preferences in cost-effectiveness analysis: a conflict of values? / Brazier J.E., Dixon S., Ratcliffe J. // *Pharmacoeconomics.* – 2009. – Vol. 27. – Suppl. 9. – P. 705-712. DOI: 10.2165/11314840-000000000-00000. PMID: 19757864.

145. Briones M.L. Assessment of analysis of urinary pneumococcal antigen by immunochromatography for etiologic diagnosis of community-acquired pneumonia in adults / Briones M.L., Blanquer J., Ferrando D. [et al.] // *Clin Vaccine Immunol.* – 2006. – Vol. 13. – P. 1092–1097. DOI: 10.1128/CVI.00090-06. PMID: 17028212; PMCID: PMC1595326.

146. Brooke B.S. Practical Guide to Cost-effectiveness Analysis / Brooke B.S., Kaji A.H., Itani K.M.F. // *JAMA Surg.* – 2020. – Vol. 155. – Suppl. 3. – P. 250-251. DOI: 10.1001/jamasurg.2019.4392. PMID: 31995143.

147. Brown G.C. Value-based medicine and pharmacoeconomics / Brown G.C., Brown M.M. // *Dev Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 55. – P. 381–390. DOI: 10.1159/000431205. PMID: 26501688.

148. Brown J.S. Geography and the aetiology of community-acquired pneumonia / Brown J.S. // *Respirology*. – 2009. – Vol. 14. – P. 1068–1071. doi: 10.1111/j.1440-1843.2009.01641.x. PMID: 19909456.
149. Campbell S.G. The contribution of blood cultures to the clinical management of adult patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia: a prospective study / Campbell S.G., Marrie T.J., Anstey R. [et al.] // *Chest*. – 2003. – Vol. 123. – P. 1142–1150. DOI: 10.1378/chest.123.4.1142. PMID: 12684305.
150. Campillo-Artero C. Cost-effectiveness Analysis: Why and How / Campillo-Artero C., Ortún V. // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. – 2016. – Vol. 69. – Suppl. 4. – P. 370-373. DOI: 10.1016/j.rec.2016.01.012. PMID: 26952845.
151. Capelastegui A. Poblational Study of Pneumonia (PSoP) Group. Etiology of community-acquired pneumonia in a population-based study: Link between etiology and patients characteristics, process-of-care, clinical evolution and outcomes / Capelastegui A., España P.P., Bilbao A. [et al.] // *Bmc Infectious Diseases*. – 2012. – Vol. 12. – P. 134-142. DOI: 10.1186/1471-2334-12-134. PMID: 22691449; PMCID: PMC3462155.
152. Chen K. The aetiology of community associated pneumonia in children in Nanjing, China and aetiological patterns associated with age and season / Chen K., Jia R., Li L., Yang C., Shi Y. // *BMC Public Health*. – 2015. – Vol. 15. – P. 113-118. DOI: 10.1186/s12889-015-1422-1. PMID: 25879996; PMCID: PMC4340102.
153. Cherazard R. Antimicrobial Resistant *Streptococcus pneumoniae*: Prevalence, Mechanisms, and Clinical Implications / Cherazard R., Epstein M., Doan T.L. [et al.] // *Am J Ther*. – 2017. – Vol. 24. – P. 361-369. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000551. PMID: 28430673.
154. Cillóniz C. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity / Cillóniz C., Ewig S., Polverino E. [et al.] // *Thorax*. – 2011. – Vol. 66. – P. 340-346. DOI: 10.1136/thx.2010.143982. PMID: 21257985.
155. Cohen A.B. Point-Counterpoint: Cost-Effectiveness Analysis in Medical Care and the Issue of Economic Model Transparency / Cohen A.B. // *Med Care*. – 2017. – Vol. 55. – Suppl. 11. – P. 907-908. DOI: 10.1097/MLR.0000000000000812. PMID: 29028752.

156. Cunha B.A. Empiric therapy of community-acquired pneumonia: guidelines for the perplexed? / Cunha B.A. // *Chest*. – 2004. – Vol. 125. – Suppl. 5. – P. 1913-1919. DOI: [10.1378/chest.125.5.1913](https://doi.org/10.1378/chest.125.5.1913). PMID: 15136407.
157. Daxboeck F. Laboratory diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection / Daxboeck F., Krause R., Wenisch C. // *Clin Microbiol Infect*. – 2003. – Vol. 9. – P. 263–273. DOI: [10.1046/j.1469-0691.2003.00590.x](https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2003.00590.x). PMID: 12667235.
158. de Jong E. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial / de Jong E., van Oers J.A., Beishuizen A. [et al.] // *Lancet Infect Dis* – 2016. – Vol. 16. – P. 819-827. DOI: [10.1016/S1473-3099\(16\)00053-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00053-0). PMID: 26947523.
159. de Roux A. Mixed community-acquired pneumonia in hospitalized patients / de Roux A., Ewig S., Garcia E. [et al.] // *Eur Respir J*. – 2006. – Vol. 27. – P. 795-800. DOI: [10.1183/09031936.06.00058605](https://doi.org/10.1183/09031936.06.00058605). PMID: 16585087.
160. Eccles S. Guideline Development Group Diagnosis and management of community and hospital acquired pneumonia in adults summary of NICE guidance / Eccles S., Pincus C., Higgins B., Woodhead M. // *BMJ*. – 2014. – Vol. 349. – P. g6722. DOI: [10.1136/bmj.g6722](https://doi.org/10.1136/bmj.g6722). PMID: 25471702.
161. English M.L. Cethromycin versus clarithromycin for community-acquired pneumonia: comparative efficacy and safety outcomes from two double-blinded, randomized, parallel-group, multicenter, multinational noninferiority studies / English M.L., Fredericks C.E., Milanesio N.A. [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2012. – Vol. 56. – P. 2037–2047. DOI: [10.1128/AAC.05596-11](https://doi.org/10.1128/AAC.05596-11). PMID: 22290969; PMCID: PMC3318370.
162. Fang Zhang. Assessment of the quality of pharmacoeconomic evaluation literature in China / Fang Zhang, Xu He, Wei Xiang, Shu Chuen Li // *Journal of Medical Economics*. – 2017. – Vol. 20. – Suppl. 5. – P. 510-517. DOI: [10.1080/13696998.2017.128050](https://doi.org/10.1080/13696998.2017.128050). PMID: 28125918.
163. File T.M. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults / T.M. File, T.J. Marrie // *Postgraduate Medicine*. – 2010. – Vol. 122. – P. 130-141. DOI: [10.3810/pgm.2010.03.2130](https://doi.org/10.3810/pgm.2010.03.2130). PMID: 20203464.

164. Gatsura, S.V. Antimicrobial agent choice for outpatient treatment of non-severe community acquired pneumonia – Moscow prescribers' choice and real practice / S.V. Gatsura, V.G. Deriushkin, O.A. Gatsura // European drug utilisation research group conference EuroDURG 2020. Abstract book. - 2020. - P. 77.

165. Gatsura S. Will Mild Atypical Pneumonia Remain Underdiagnosed and Undertreated in Primary Care Setting? / Gatsura S., Deriushkin V., Gatsura O., Ulyanova E. // European Journal of Public Health. – 2020. – Vol. 30. – Suppl. 5. – P. 835-836. [DOI: 10.1093/eurpub/ckaa166.823](https://doi.org/10.1093/eurpub/ckaa166.823).

166. Garin N. B-Lactam monotherapy vs B-lactam-macrolide combination treatment in moderately severe community-acquired pneumonia: a randomized noninferiority trial / Garin N., Genne D., Carballo S. [et al.] // JAMA Intern Med. – 2014. – Vol. 174. – P. 1894-1901. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.4887. PMID: 25286173.

167. Heineman H.S. Misinformation from sputum cultures without microscopic examination / Heineman H.S., Chawla J.K., Lofton W.M. // J Clin Microbiol. – 1977. – Vol. 6. – P. 518–527. PMID: 336644; PMCID: PMC274808.

168. Higgins A.M. Health economic methods: cost-minimization, cost-effectiveness, cost-utility, and cost-benefit evaluations / Higgins A.M., Harris A.H. // Crit Care Clin. – 2012. – Vol. 28. – Suppl. 1. – P. 11-24. DOI: 10.1016/j.ccc.2011.10.002. PMID: 22123096.

169. Husereau D. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement / Husereau D., Drummond M., Petrou S. [et al.] // Value Health. – 2013. – Vol. 16. – Suppl. 2. – P. e1-5. DOI: 10.1016/j.jval.2013.02.010. PMID: 23538200.

170. Jakovljevic M. Cost of illness of community-acquired pneumonia. Review of the literature and possible strategies in the Serbian health care setting / Jakovljevic M., Cupurdija V., Lazic Z. // Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways. – 2013. – Vol. 14. – Suppl. 4. – P. 133-139.

171. Jartti T. Identification of respiratory viruses in asymptomatic subjects: asymptomatic respiratory viral infections / Jartti T., Jartti L., Peltola V., Waris M.,

Ruuskanen O. // *Pediatr Infect Dis J.* – 2008. – Vol. 27. – P. 1103-1107. DOI: 10.1097/INF.0b013e31817e695d. PMID: 18978518.

172. Jean S.S. High burden of antimicrobial resistance in Asia / Jean S.S., Hsueh P.R. // *Int J Antimicrob Agents.* – 2011. – Vol. 37. –P. 291–295. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2011.01.009. PMID: 21382699.

173. Johansson N. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods / Johansson N., Kalin M., Tiveljung-Lindell A. [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2010. - Vol. 50. –P. 202–209. DOI: 10.1086/648678. PMID: 20014950; PMCID: PMC7107844.

174. Joshua P. Metlay. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America / Joshua P. Metlay, Grant W. Waterer, Ann C. Long [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2019. - Vol 200. - Iss 7. – P. e45–e67. DOI: 10.1164/rccm.201908-1581. PMID: 31573350; PMCID: PMC6812437.

175. Kind P. Cost-effectiveness analysis: a view into the abyss / Kind P. // *Appl Health Econ Health Policy.* – 2015. – Vol. 13. – Suppl. 3. – P. 269-271. DOI: 10.1007/s40258-014-0134-5. PMID: 25337696.

176. Kolditz M. Community-Acquired Pneumonia in Adults / Kolditz M., Ewig S. // *Dtsch Arztebl Int.* – 2017. – Vol. 114. – Suppl. 49. – P. 838-848. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0838. PMID: 29271341; PMCID: PMC5754574.

177. Kollef M.H. Epidemiology and outcomes of healthcare-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia / Kollef M.H., Shorr A., Tabak Y.P. [et al.] // *Chest.* – 2005. – Vol. 128. – P. 3854–3862. DOI: 10.1378/chest.128.6.3854. PMID: 16354854.

178. Kumarasamy K.K. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study / Kumarasamy K.K., Toleman M.A., Walsh T.R. [et al.] // *Lancet Infect Dis.* – 2010. – Vol. 10. – P. 597–602. DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70143-2. PMID: 20705517; PMCID: PMC2933358.

179. Kumar S. Acute respiratory infection due to *Chlamydia pneumoniae*: current status of diagnostic methods / Kumar S., Hammerschlag M.R. // *Clin Infect Dis.* – 2007. – Vol. 44. – P. 568–576. DOI: 10.1086/511076. PMID: 17243062.
180. Liam C.K. Community-acquired pneumonia: an Asia Pacific perspective / Liam C.K., Pang Y.K., Poosparajah S. [et al.] // *Respirology.* – 2007. – Vol. 12. – P. 162–164. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2006.01013.x. PMID: 17298446; PMCID: PMC7169174.
181. Lieberman D. Respiratory viruses in adults with community-acquired pneumonia / Lieberman D., Shimoni A., Shemer-Avni Y. [et al.] // *Chest.* – 2010. – Vol. 138. – P. 811-816. DOI: 10.1378/chest.09-2717. PMID: 20363845; PMCID: PMC7094496.
182. Lim W.S. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults update 2009 / Lim W.S., Baudouin S.V., George R.C. [et al.] // *Thorax.* – 2009. – Vol. 64. – Suppl. 3. – P. iii1–ii55. DOI: 10.1136/thx.2009.121434. PMID: 19783532.
183. Liu Y. Causative agent distribution and antibiotic therapy assessment among adult patients with community acquired pneumonia in Chinese urban population / Liu Y., Chen M., Zhao T. [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2009. – Vol. 9. – P. 31-39. DOI: 10.1186/1471-2334-9-31. PMID: 19292931; PMCID: PMC2667519.
184. Loke Y.K. Value of severity scales in predicting mortality from community-acquired pneumonia systematic review and meta-analysis / Loke Y.K., Kwok C.S., Niruban A., Myint P.K. // *Thorax.* – 2010. – Vol. 65. – Suppl. 10. – P. 884-890. DOI: 10.1136/thx.2009.134072. PMID: 20729235.
185. Ma H. Quality of pharmaco-economic research in China: A systematic review / Ma H., Jian W., Xu T. [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2016. – Vol. 95. – Suppl. 41:e5114. DOI: 10.1097/MD.0000000000005114. PMID: 27741131; PMCID: PMC5072958.
186. Maimon N. Antibacterial class is not obviously important in outpatient pneumonia: a meta-analysis / Maimon N., Nopmaneejumrulers C., Marras T.K. // *Eur*

Respir J. – 2008. – Vol. 31. –P. 1068–1076. DOI: 10.1183/09031936.00109007. PMID: 18216053.

187. Mandell L.A. Community-acquired pneumonia: an overview / L.A. Mandell // *Postgraduate Medicine*. - 2015 Aug. - Vol. 127. - № 6. - P. 607-615. DOI: 10.1080/00325481.2015.1074030. PMID: 26224210; PMCID: PMC7103686.

188. Mandell L.M. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of CommunityAcquired Pneumonia in Adults / Mandell L.M., Wunderink R.G, Anzueto A., [et al.] // *Clin Infect Dis*. – 2007. – Vol. 44. – Suppl. 2. – P. S27-72. doi: 10.1086/511159. PMID: 17278083; PMCID: PMC7107997.

189. Marseille E. Thresholds for the cost–effectiveness of interventions: alternative approaches / Marseille E., Larson B., Kazi D.S. [et al.] // *Bull World Health Organ*. – 2015. – Vol. 93. – Suppl. 2. – P. 118–124. DOI: 10.2471/BLT.14.138206. PMID: 25883405; PMCID: PMC4339959.

190. Marrie T.J. Epidemiology of community-acquired pneumonia in Edmonton, Alberta: an emergency department-based study / T.J. Marrie, J.Q. Huang // *Canadian Respiratory Journal*. – 2005. - Vol. 12. – P. 139. DOI: 10.1155/2005/672501. PMID: 15875065.

191. Miyashita N, Matsushima T, Oka M, Japanese Respiratory Society. The JRS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: an update and new recommendations. *Intern Med*. – 2006. – Vol. 45. – Suppl. 7. – P. 419-428. DOI: 10.2169/internalmedicine.45.1691. PMID: 16679695.

192. Mobbs K.J. Oropharyngeal Gram-negative bacillary carriage: a survey of 120 healthy individuals / Mobbs K.J., van Saene H.K., Sunderland D. [et al.] // *Chest*. – 1999. – Vol. 115. – P. 1570–1575. DOI: 10.1378/chest.115.6.1570. PMID: 10378550.

193. Modi A.R. Community-acquired pneumonia: Strategies for triage and treatment / Modi A.R., Kovacs C.S. // *Cleve Clin J Med*. – 2020. – Vol. 87. – Suppl. 3. – P. 145-151. DOI: 10.3949/ccjm.87a.19067. PMID: 32127438.

194. Musher D.M. Community-acquired pneumonia / D.M. Musher, A.R. Thorner // *N Engl J Med.* - 2014. - Vol. 371. – Suppl. 17. - P. 1619–1628. DOI: 10.1056/NEJMra1312885. PMID: 25337751.

195. Pakhale S. Antibiotics for community-acquired pneumonia in adolescent and adult outpatients / Pakhale S., Mulpuru S., Verheij T., Kochen M., Rohde G., Bjerre L. - 2014. [Open access]. URL: http://www.cochrane.org/CD002109/ARI_antibiotics-for-community-acquired-pneumonia-in-adolescent-and-adult-outpatients.

196. Pavia A.T. What is the role of respiratory viruses in community acquired pneumonia? : What is the best therapy for influenza and other viral causes of community-acquired pneumonia? / Pavia A.T. // *Infect Dis Clin North Am.* - 2013. – Vol. 27. – P. 157–175. DOI: 10.1016/j.idc.2012.11.007. PMID: 23398872; PMCID: PMC3572787.

197. Payne K. Cost-effectiveness analysis in pharmacogenomics / Payne K., Shabaruddin F.H. // *Pharmacogenomics.* – 2010. – Vol. 11. – Suppl. 5. – P. 643-646. DOI: 10.2217/pgs.10.45. PMID: 20415553.

198. Pearson S.D. Why the Coming Debate Over the QALY and Disability Will be Different / Pearson S.D. // *J Law Med Ethics.* – 2019. – Vol. 47. – Suppl. 2. – P. 304-307. DOI: 10.1177/1073110519857286. PMID: 31298099.

199. Peto L. The bacterial aetiology of adult community-acquired pneumonia in Asia: a systematic review / Peto L., Nadjm B., Horby P. [et al.] // *Trans R Soc Trop Med Hyg.* – 2014, Jun. – Vol. 108. – Suppl. 6. – P. 326-337. DOI: 10.1093/trstmh/tru058. PMID: 2478137. PMCID: PMC4023908.

200. Piso R.J. Coverage of atypical pathogens for hospitalised patients with community-acquired pneumonia is not guided by clinical parameters / Piso R.J., Arnold C., Bassetti S. // *Swiss Med Wkly.* – 2013. – Vol. 143: w13870. DOI: [10.4414/smw.2013.13870](https://doi.org/10.4414/smw.2013.13870). PMID: 24089030.

201. Prina E. Community-acquired pneumonia / E. Prina, O.T. Ranzani, A. Torres // *Lancet.* - 2015. - Vol. 386. - P. 1097–1108. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60733-4. PMID: 26277247; PMCID: PMC7173092.

202. Purba A.K.R. Cost-Effectiveness Of Culture-Based Versus Empirical Antibiotic Treatment For Hospitalized Adults With Community-Acquired Pneumonia In

Indonesia: A Real-World Patient-Database Study / Purba A.K.R., Ascobat P., Muchtar A. [et al.] // *Clinicoecon Outcomes Res.* – 2019. – Vol. 11. – P. 729-739. DOI: [10.2147/CEOR.S224619](https://doi.org/10.2147/CEOR.S224619). MID: 31819563; PMCID: PMC6890194.

203. Remington L.T. Community-acquired pneumonia / Remington L.T., Sligl W. // *Curr Opin Pulm Med.* – 2014. – Vol. 20. – P. 215–224. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000052. PMID: 24614242.

204. Restrepo M.I. Late admission to the ICU in patients with community-acquired pneumonia is associated with higher mortality / Restrepo M.I., Mortensen E.M., Rello J., Brody J., Anzueto A. // *Chest.* – 2010. – Vol. 137. – Suppl. 3. – P. 552–557. DOI: 10.1378/chest.09-1547. PMID: 19880910; PMCID: PMC3021366.

205. Rodrigues J. Impact of pharmacoeconomics guidelines on the international publications in China / Rodrigues J., Wu J.H, Clay E. [et al.] // *Value Health.* – 2014. – Vol. 17:A799. DOI: 10.1016/j.jval.2014.08.485. PMID: 27203004.

206. Russell L.B. Strengthening Cost-Effectiveness Analysis for Public Health Policy / Russell L.B., Sinha A. // *Am J Prev Med.* – 2016. – Vol. 50. – Suppl. 5. – P. S6-S12. DOI: 10.1016/j.amepre.2015.11.007. PMID: 27102861.

207. Sanders G.D. Overview of Cost-effectiveness Analysis / Sanders G.D., Maciejewski M.L., Basu A. // *JAMA.* – 2019. - Vol. 321. – Suppl. 14. – P. 1400-1401. DOI: 10.1001/jama.2019.1265. PMID: 30855638.

208. Sergi Pascual G. International Guideline concordance of empiric antibiotic use in community-acquired pneumonia / Sergi Pascual Guardia, Judith Marin-Corral, Manuela Carugati [et al.] // *European Respiratory Journal.* – 2020. – Vol. 56. –P. 4669. DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.4669.

209. Sharma L. Atypical Pneumonia: Updates on Legionella, Chlamydoiphila, and Mycoplasma Pneumonia / Sharma L., Losier A., Tolbert T. [et al.] // *Clin Chest Med.* – 2017. – Vol. 38. – Suppl. 1. – P. 45-58. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.11.011. PMID: 28159161; PMCID: PMC5679202.

210. Shiroywa T. International survey on willingness-to-pay (WTP) for one additional QALY gained: what is the threshold of cost effectiveness? / Shiroywa T., Sung

Y.K., Fukuda T. [et al.] // *Health Econ.* – 2010. – Vol. 19. – Suppl. 4. – P. 422-437. DOI: 10.1002/hec.1481. PMID: 19382128.

211. Sligl W.I. Macrolides and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis / Sligl W.I., Asadi L., Eurich D.T. [et al.] // *Crit Care Med.* – 2014. – Vol. 42. – P. 420-432. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182a66b9b. PMID: 24158175.

212. Song J.H. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia amongst adults in the Asia-Pacific region / Song J.H., Thamlikitkul V., Hsueh P.R. // *Int J Antimicrob Agents.* – 2011. – Vol. 38. – P.108–117. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2011.02.017. PMID: 21683553.

213. Svarrer C.W. Immunochromatic kits Xpect Legionella and BinaxNOW Legionella for detection of Legionella pneumophila urinary antigen have low sensitivities for the diagnosis of Legionnaires' disease / Svarrer C.W., Luck C., Elverdal P.L. [et al.] // *J Med Microbiol.* – 2012. – Vol. 61. – P. 213–217. DOI: 10.1099/jmm.0.035014-0. PMID: 21921112.

214. Tao L.L. Etiology and antimicrobial resistance of community-acquired pneumonia in adult patients in China / Tao L.L., Hu B.J., He L.X. [et al.] // *Chin Med J (Engl).* – 2012. – Vol. 125. – P. 2967-2972. PMID: 22932165.

215. Torres A. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review / Torres A., Blasi F., Peetermans W.E. [et al.] // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2014. – Vol. 33(7). – P. 1065-1079. DOI: 10.1007/s10096-014-2067-1. PMID: 24532008; PMCID: PMC4042014.

216. Torres A. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review / Torres A., Peetermans W.E., Viegi G., Blasi F. // *Thorax.* – 2013. – Vol. 68. – P. 1057–1065. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-204282. PMID: 24130229; PMCID: PMC3812874.

217. Torumkuney D. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014-2016 in Russia / Torumkuney D., Mayanskiy N., Edelstein M. [et al.] // *J Antimicrob Chemother.* – 2018. – Vol. 73. – Suppl. 5. – P. v14-v21. DOI: 10.1093/jac/dky065.

218. Turner P. A prospective study of urinary pneumococcal antigen detection in healthy Karen mothers with high rates of pneumococcal nasopharyngeal carriage / Turner P., Turner C., Kaewcharernnet N. [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2011. – Vol. 11. – P. 108. DOI: 10.1186/1471-2334-11-108. PMID: 21521533; PMCID: PMC3114734.

219. Uranga A. Duration of antibiotic treatment in community-acquired pneumonia: a multicenter randomized clinical trial / Uranga A., España P.P., Bilbao A. [et al.] // *JAMA Intern Med.* – 2016. – Vol. 176. – Suppl. 9. – P. 1257-1265. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.3633. PMID: 27455166.

220. Vijayaraghavan B.K.T. Cost-effectiveness analysis should be mandatory in clinical-effectiveness research / Vijayaraghavan B.K.T., Willaert X., Cuthbertson B.H. // *CMAJ.* – 2019. – Vol. 191. – Suppl. 41:E1140. DOI: 10.1503/cmaj.73298. PMID: 31615824; PMCID: PMC6791790.

221. Waterer G.W. Diagnosing Viral and Atypical Pathogens in the Setting of Community-Acquired Pneumonia / Waterer G.W. // *Clin Chest Med.* – 2017. – Vol. 38. – Suppl. 1. – P. 21-28. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.11.004. PMID: 28159158; PMCID: PMC7172148.

222. Wiedel A.P. A cost minimization analysis of early correction of anterior crossbite—a randomized controlled trial / Wiedel A.P., Norlund A., Petré S., Bondemark L. // *European Journal of Orthodontics.* – 2016. – Vol. 38. – Iss. 2. – P. 140–145. DOI: 10.1093/ejo/cjv026. PMID: 25940585; PMCID: PMC4914759.

223. Welte T. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe / Welte T., Torres A., Nathwani D. // *Thorax.* – 2012. – Vol. 67. – Suppl. 1. – P. 71-79. DOI: 10.1136/thx.2009.129502. PMID: 20729232.

224. Wright D.R. Methods for measuring temporary health States for cost-utility analyses / Wright D.R., Wittenberg E., Swan J.S. [et al.] // *Pharmacoeconomics.* – 2009. – Vol. 27. – Suppl. 9. – P. 713-723. DOI: 10.2165/11317060-000000000-00000. PMID: 19757865.

225. Woodhead M. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections-full version / Woodhead M., Blasi F., Ewig S. [et al.] // *Clin Microbiol*

Infect. – 2011. – Vol. 17. –Suppl. 6. –P. E1–59. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x. PMID: 21951385; PMCID: PMC7128977.

226. Wunderink R.G. Community-acquired pneumonia / Wunderink R.G., Waterer G.W. // *N Engl J Med.* – 2014. – Vol. 370(19). – P. 1863. doi: 10.1056/NEJMc1402692. PMID: 24806181.

227. Yamane T. *Statistics: An Introductory Analysis, 2nd Edition* / T. Yamane. – N.Y.: Harper and Row, 1967. – 919 p.

228. Yu Y. Atypical pathogen infection in community-acquired pneumonia / Yu Y., Fei A. // *Biosci Trends.* – 2016. – Vol. 10. – Suppl. 1. – P. 7-13. DOI: 10.5582/bst.2016.01021. PMID: 26961211.

229. Zakharenkov I. Etiology and antibiotic resistance patterns in adults with severe community-acquired pneumonia in Russia / Zakharenkov I., Rachina S., Kozlov R. [et al.] // *European Respiratory Journal.* – 2019. – Vol. 54. –P. PA2909; DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA2909.

230. Zhao Y. A systematic review of pharmacoeconomic guidelines / Zhao Y., Feng H.M., Qu J. [et al.] // *Med Econ.* – 2018. – Vol. 21. – Suppl. 1. – P. 85-96. DOI: 10.1080/13696998.2017.1387118. MID: 28959910.

231. Zheng Y. Modeling Treatment Sequences in Pharmacoeconomic Models / Zheng Y., Pan F., Sorensen S. // *Pharmacoeconomics.* – 2017. – Vol. 35. – Suppl. 1. – P. 15-24. DOI: 10.1007/s40273-016-0455-3. PMID: 27722894.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Опросник выбора лекарственных средств при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях

Уважаемый коллега!

Настоящий анонимный опросник призван выяснить Ваш выбор лекарственных средств (ЛС) при наиболее часто встречающихся в амбулаторной практике нозологических формах и синдромах. Вам предлагается самостоятельно ответить на представленные ниже вопросы, от руки заполнив соответствующие пробелы названиями препаратов.

НАЗВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ НЕОБХОДИМО УКАЗАТЬ ИМЕННО ТАК, КАК ВЫ НАЗНАЧИТЕ ИХ БОЛЬНОМУ!

1. У ранее здорового мужчины 35 лет внебольничная пневмония легкого течения, которую Вы решили лечить амбулаторно. Заболевание сопровождается субфебрильной температурой (37,3° С) и кашлем с трудноотделяемой мокротой. Какой именно антимикробный препарат Вы назначите в этом случае?

2. У женщины 42 лет выявлена гипертоническая болезнь 1 стадии, артериальная гипертония II степени, риск ССО II (средний) со стойким повышением АД до 160/90 мм рт.ст.

А) Какой антигипертензивный препарат (комбинацию препаратов) Вы назначите в таком случае?

3. У мужчины 68 лет ИБС, постинфарктный кардиосклероз, дислипидемия, НК II ст. по NYHA. Какие именно препараты из перечисленных ниже групп (по одному на группу) Вы назначите подобному больному?

А) Ингибитор АПФ _____

Б) Статин _____

В) Бета-блокатор _____

4. Какой именно ингибитор протонной помпы Вы выберете при пептической язве или гастро-эзофагеальной рефлюксной болезни? _____


5. Какой антипиретик Вы рекомендуете больному с высокой (более 39° С) лихорадкой при гриппе?

6. Какой антигистаминный препарат Вы назначите больному с аллергической крапивницей?

7. Какой противовоспалительный препарат Вы назначите пациенту с болями в суставах при остеоартрозе?

8. Какое ЛС Вы будете рекомендовать прикрепленному населению для профилактики гриппа?

9. Насколько Вы уверены в своем достаточном владении фармакотерапией для работы? (сделайте соответствующую отметку на 10-балльной шкале ниже: 1 – совершенно не уверен), 10 – абсолютно уверен)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10


Ваш врачебный стаж _____ лет

Возраст _____ лет

**Приложение 2. Выкопировочная карта из Учетной формы № 25/у
"Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в
амбулаторных условиях"**

ВЫКОПИРОВОЧНАЯ КАРТА

1. Номер карты _____
2. Пол _____
3. Возраст _____
4. Диагноз _____

5. Назначенные препараты

