



Возрастающая угроза развития антимикробной резистентности

Возможные меры



Всемирная организация здравоохранения

WHO Library Cataloguing-in-Publication Data

The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action.

1.Anti-infective agents - adverse effects. 2.Drug resistance, microbial - drug effects. 3.Anti-bacterial agents - administration and dosage. 4.Drug utilization. 5.Health policy. I.World Health Organization.

ISBN 978 92 4 450318 8

(NLM classification: QV 250)

© Всемирная организация здравоохранения, 2013 г.

Все права защищены. Публикации Всемирной организации здравоохранения имеются на веб-сайте ВОЗ (www.who.int) или могут быть приобретены в Отделе прессы ВОЗ, Всемирная организация здравоохранения, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (тел.: +41 22 791 3264; факс: +41 22 791 4857; эл. почта: bookorders@who.int). Запросы на получение разрешения на воспроизведение или перевод публикаций ВОЗ - как для продажи, так и для некоммерческого распространения - следует направлять в Отдел прессы ВОЗ через веб-сайт ВОЗ (http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html).

Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы не отражают какого-либо мнения Всемирной организации здравоохранения относительно юридического статуса какой-либо страны, территории, города или района или их органов власти, либо относительно делимитации их границ. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, в отношении которых пока еще может быть не достигнуто полное согласие.

Упоминание конкретных компаний или продукции некоторых изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения поддерживает или рекомендует их, отдавая им предпочтение по сравнению с другими компаниями или продуктами аналогичного характера, не упомянутыми в тексте. За исключением случаев, когда имеют место ошибки и пропуски, названия патентованных продуктов выделяются начальными прописными буквами.

Всемирная организация здравоохранения приняла все разумные меры предосторожности для проверки информации, содержащейся в настоящей публикации. Тем не менее, опубликованные материалы распространяются без какой-либо четко выраженной или подразумеваемой гарантии. Ответственность за интерпретацию и использование материалов ложится на пользователей. Всемирная организация здравоохранения ни в коем случае не несет ответственности за ущерб, возникший в результате использования этих материалов.

Министерство здравоохранения Российской Федерации финансировало перевод и печать этой публикации на русском языке.

Благодарности

Данная публикация подготовлена в рамках Программы ВОЗ по обеспечению безопасности пациентов и призвана содействовать повышению безопасности медицинского ухода во всем мире. Работа над публикацией велась с 2008 года при участии более 50 экспертов по антимикробной резистентности из различных стран мира.

Более двух лет специалисты со всего мира при поддержке ВОЗ и лично сэра Лиамы Дональдсона (*Liam Donaldson*), Посланника ВОЗ по вопросам безопасности пациентов, под руководством экспертов Дэвида Хейманна (*David Heymann*), председателя Агентства по охране здоровья (Великобритания), и Дидье Питте (*Didier Pittet*), руководителя программы по контролю инфекционных заболеваний больницы при Женевском университете (Швейцария), работали по пяти основным специализированным направлениям, которые имеют ключевое значение для борьбы с проблемой АМР, благодаря чему были собраны наиболее убедительные доказательства и проведена оценка существующего опыта, что было положено в основу этого сборника.

Сотрудники Программы ВОЗ по обеспечению безопасности пациентов выражают благодарность экспертам из различных стран, принявшим участие в проекте. Полный список участников приведен в конце книги. Основными авторами и наиболее активными участниками рабочей группы являются Франк М. Оэрструп (*Frank M. Aaerstrup*), Технический университет Дании; Ава Айдара-Кане (*Awa Aidara-Kane*), Всемирная организация здравоохранения; Отто Карс (*Otto Cars*) и Андреас Хеддини (*Andreas Hedding*), Программа по борьбе с антимикробной резистентностью (ReAct) (Швеция); Шаюй Чан (*Shaoyu Chang*) и Энтони Со (*Anthony So*), Дьюкский Университет (США); Барри Куксон (*Barry Cookson*), Агентство по охране здоровья (Великобритания); Петра Гастмайер (*Petra Gastmeier*), университетская больница Charité (Германия); Линдси Грейсон (*Lindsay Grayson*), Мельбурнский университет (Австралия); Хайо Грюндманн (*Hajo Grundmann*), Государственный институт охраны здоровья населения и окружающей среды (Нидерланды); Стюарт Леви (*Stuart Levy*), медицинский факультет Университета Тафтса (США); Томас Ф. О'Брайен (*Thomas F O'Brien*) и Джон М. Стеллинг (*John M Stelling*), клиника Brigham and Women's (США); Вин-Хун Сето (*Wing-Hong Seto*), больница им. Королевы Марии (специальный административный район Гонконг, Китай). В рабочую группу входили специалисты по АМР, которые поделились своими знаниями и пониманием рисков и трудностей, связанных с противодействием АМР, а также наиболее эффективных способов решения этой задачи.

Благодарим сотрудников Программы ВОЗ по обеспечению безопасности пациентов Элизабет Матай (*Elizabeth Mathai*) за работу по сведению и редактированию текстов, предоставленных различными экспертами, и Джеральда Дзекана (*Gerald Dziekan*), который, помимо участия в редактировании, направлял и координировал весь процесс от этапа консультаций до завершения работы. Координатор программы Итциар Ларизгоития Джауреги (*Itziar Larizgoitia Jauregui*), руководитель программы Наджиб аль-Шорбаджи (*Najeeb Al-Shorbaji*) и заместитель генерального директора Мари-Поль Кьени (*Marie-Paule Kienu*) обеспечили общее руководство проектом.

Благодарим также технические службы ВОЗ и экспертов, разработавших Глобальную стратегию ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам, принятую в 2001 году, и программные документы Всемирного дня здоровья в 2011 году под руководством Марио Равильоне (*Mario Raviglione*), директора программы «Остановить туберкулез», и Хироки Накатани (*Hiroki Nakatani*), заместителя директора, а также сотрудников программы «Остановить туберкулез» и всех, кто участвовал в составлении различных проектов этих документов.

С благодарностью отмечаем финансовый вклад в подготовку публикации Шведского агентства международного сотрудничества в области развития (SIDA), принявшего участие в проекте в рамках Программы по борьбе с антимикробной резистентностью (ReAct) (Упсала, Швеция).

Предисловие

Антимикробная резистентность (АМР) – не новое явление. Однако сегодня эта проблема приобрела критическое значение для здравоохранения. В течение нескольких десятилетий бактерии, являющиеся возбудителями распространенных инфекций, в той или иной степени вырабатывали резистентность к каждому новому антибиотику, и АМР переросла в проблему мирового масштаба. Учитывая, что новых антибиотиков на рынке появляется очень мало, необходимость действовать, чтобы предотвратить назревающий кризис мировой системы здравоохранения, становится все острее.



Помимо существенного финансового бремени, которое становится непосильной ношей для бюджетов системы здравоохранения отдельных стран, АМР имеет и другие экономические последствия, которые выходят далеко за пределы сектора здравоохранения и пагубно отражаются, к примеру, на международной торговле и туризме вследствие распространения резистентных инфекций между различными странами. При принятии решений о распределении ресурсов и оценке мер необходимо помнить о той цене, которую придется заплатить, если проблема АМР не будет решаться.

Мы знаем, как и почему развивается АМР, какие факторы способствуют ее появлению и распространению и какие меры можно принять для сдерживания этой проблемы. Почему же тогда мы оказались сегодня перед лицом надвигающегося кризиса в лечении многих инфекционных заболеваний? В этом сборнике описывается текущее положение дел, успехи, достигнутые за последние годы, и необходимые дальнейшие действия. Несомненно, для решения проблемы требуются дополнительные сведения и новые инструменты, но даже с помощью уже имеющихся стратегий и мер можно сделать очень многое для минимизации масштаба и последствий АМР и максимизации срока эффективного воздействия существующих антибиотиков. Реализуя указанные меры более эффективно и в большем количестве стран, можно добиться еще лучших результатов. Кроме того, в этой сфере есть много перспективных возможностей для внедрения инноваций.

Инфекции, которые становятся все более резистентными к антибиотикам, в совокупности составляют тяжелое бремя заболеваний, при этом основной удар часто приходится на развивающиеся страны. Масштабное применение антибиотиков в продовольственном животноводстве осложняет и без того непростую ситуацию. Проблема АМР затрагивает несколько отраслей и видов услуг, и все они могут сыграть важную роль в борьбе с ней. Ответственность за решение проблемы должна быть общей, а для координации отдельных необходимых элементов требуется твердое руководство, дополнительные ресурсы и целеустремленность на многих уровнях.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) давно признала АМР растущей угрозой для здравоохранения в мировом масштабе, а Всемирная ассамблея здравоохранения в нескольких резолюциях, принятых за период более чем 20 лет, призвала своих членов и все международное сообщество реализовать меры против появления и распространения АМР. В Глобальной стратегии ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам, принятой в 2001 году, изложен комплекс рекомендаций по контролю АМР, которые остаются актуальными и по сей день. В настоящем сборнике рассматривается опыт внедрения некоторых из этих рекомендаций десять лет спустя, выводы, сделанные по итогам их внедрения, и нерешенные вопросы. По случаю Всемирного дня здоровья в 2011 году ВОЗ вновь подчеркнула серьезность проблемы АМР и призвала страны к принятию комплексного финансового плана по борьбе с АМР на национальном уровне с участием всех основных заинтересованных лиц, в том числе представителей гражданского общества.

Примечательно, что этот сборник увидел свет в год, объявленный ВОЗ годом борьбы с АМР. Это подтверждает серьезность намерения ВОЗ содействовать принятию мер по сдерживанию АМР на глобальном уровне и обеспечить наличие эффективных антибиотиков во всем мире в будущем.

Д-р Мари-Поль Ксени,
заместитель генерального директора
Всемирной организации здравоохранения
по инновациям, информированию и исследовательской работе

Сокращения

AGISAR	Консультационная группа ВОЗ по комплексному наблюдению за антимикробной резистентностью
AMC	Предварительное обязательство по будущим закупкам
AMR	Антимикробная резистентность (АМР)
ANDI	Африканская сеть по инновациям в области лекарственных препаратов и диагностических средств
ANSORP	Азиатская сеть по надзору за резистентными патогенами
APUA	Международный союз за разумное применение антибиотиков
ARMed	Антимикробная резистентность в Средиземноморском регионе
CDC	Центры контроля заболеваний
CIPARS	Комплексная программа Канады по наблюдению за антимикробной резистентностью
CLSI	Институт клинических и лабораторных стандартов
CNISP	Программа Канады по надзору за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи
CSIR	Совет по научным и промышленным исследованиям
DDD	Установленная суточная доза
DID	Установленная суточная доза на 1000 жителей в сутки
DRA	Государственные органы контроля лекарственных средств
DRG	Диагностически связанная группа
EARS-Net	Европейская сеть по наблюдению за антимикробной резистентностью
ECDC	Европейский центр по профилактике и контролю заболеваний
EML	Перечень лекарственных препаратов первой необходимости
EMRO	Региональное бюро ВОЗ для стран Восточно-Средиземноморского региона
EQA	Внешние программы контроля качества
ESAC-Net	Европейская сеть по надзору за применением противомикробных препаратов
EUCAST	Европейский комитет по определению чувствительности к противомикробным препаратам
EUR	Европейский регион
FAO	Продовольственная и сельскохозяйственная организация ООН
FDA	Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов
FIND	Фонд по разработке инновационных методов диагностики
GAVI	Глобальный альянс по вакцинам и иммунизации
GFN	Глобальная сеть по надзору за заболеваниями, передающимися с пищевыми продуктами
GLI	Глобальная лабораторная инициатива
GMP	Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств
HAССP	Анализ рисков и критические контрольные точки
HAI	Инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи (ИСМП)
HELICS	Европейская сеть лечебных учреждений по инфекционному контролю путем эпидемиологического наблюдения
HHCCP	Пилотная программа по пропаганде соблюдения правил гигиены рук
HIV	Вирус иммунодефицита человека
HIVResNet	Глобальная сеть лекарственной резистентности ВИЧ
HPV	Вирус папилломы человека
ICSRs	Отчеты по безопасности применения лекарственных средств у отдельных пациентов
IDSR	Интегрированная система надзора и реагирования на заболевания
IMI	Инициатива по инновационным лекарственным средствам
IMS	Межконтинентальная маркетинговая служба

INICC	Международный консорциум инфекционного контроля за внутрибольничными инфекциями
IPC	Профилактика и контроль инфекционных заболеваний
ISRAR	Международный центр наблюдения за источниками антимикробной резистентности
LED	Светодиоды
MDR	Множественная лекарственная резистентность
MDR-TB	Туберкулез с множественной лекарственной резистентностью
MoH	Министерство здравоохранения
MRSA	Метициллин-резистентный золотистый стафилококк
MSSA	Метициллин-чувствительный золотистый стафилококк
MYSTIC	Программа по ежегодному сбору информации о результатах тестирования чувствительности к меропенему
NAUSP	Национальная программа по надзору за количеством применяемых противомикробных препаратов
NCATS	Национальный центр передовых междисциплинарных научных исследований
NDM	Металло-бета-лактамаза из Нью-Дели
NEQAS	Национальный план внешних программ контроля качества
NGOs	Неправительственные организации
NIH	Национальные институты здравоохранения
OIE	Всемирная зооветеринарная организация
OSDD	Открытая разработка новых лекарственных средств
OTC	Безрецептурные препараты
PAHO	Панамериканская организация здравоохранения
PATH	Программа современных технологий в здравоохранении
PCR	Полимеразная цепная реакция (ПЦР)
PDPs	Партнерства по разработке новой продукции
PPS	Исследование точечной превалентности
R&D	Научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы (НИОКР)
ReAct	Программа по борьбе с антимикробной резистентностью
ReLAVRA	Латиноамериканская сеть по наблюдению за антимикробной резистентностью
SAR	Самолечение антибиотиками и уровень антимикробной резистентности в Европе
SEAR	Юго-Восточная Азия
SIDA	Шведское агентство международного сотрудничества в области развития
SRL	Референс-лаборатория по стафилококкам
STRAMA	Шведская стратегическая программа по борьбе с антимикробной резистентностью
TATFAR	Трансатлантическая специальная рабочая группа по вопросам антимикробной резистентности
TDR	Специальная программа по научным исследованиям и подготовке специалистов в области тропических болезней
TPP	Целевой профиль препарата
UMC	Центр мониторинга в Упсале
UNITAID	Международная программа повышения доступности диагностики, медикаментозного лечения и профилактики ВИЧ/СПИДа, малярии и туберкулеза в развивающихся странах
VRE	Ванкомицин-резистентный энтерококк
WHD	Всемирный день здоровья
WHO	Всемирная организация здравоохранения
WPR	Западно-Тихоокеанский регион
WPRO	Региональное бюро ВОЗ в Западно-Тихоокеанском регионе
XDR-TB	Туберкулез с широкой лекарственной резистентностью

Содержание

Глава 1. Возрастающая угроза развития антимикробной резистентности. Введение	1
Глава 2. Надзор за применением противомикробных препаратов и наблюдение за резистентностью к ним	11
Глава 3. Меры по оптимальному применению антибиотиков	31
Глава 4. Сокращение применения противомикробных препаратов в животноводстве	49
Глава 5. Профилактика и контроль инфекций в учреждениях здравоохранения	63
Глава 6. Содействие инновациям в рамках борьбы с антимикробной резистентностью	77
Глава 7. Движение вперед: политические обязательства по обеспечению возможных вариантов действий	91
Библиография	95
Приложения	109
Приложение 1. Перечень рекомендаций Глобальной стратегии ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам 2001 года	110
Приложение 2. Всемирный день здоровья 2011 года – комплекс из шести политических мер	115
Список авторов, соавторов и редакторов	117



Глава 1.

Возрастающая угроза
развития антимикробной
резистентности

Введение

Глава 1.

Возрастающая угроза развития антимикробной резистентности

Введение

Бактерии, вызывающие те или иные заболевания, рано или поздно вырабатывают резистентность (устойчивость) к антибиотикам, применяемым в ходе лечения. Это естественный процесс адаптации, который называется антимикробной резистентностью. Ее развитие означает, что срок эффективности антибиотиков ограничен, а их ненадлежащее и необоснованное применение способствует возникновению и распространению резистентных к антибиотикам бактерий. Этот кризис назревал десятилетиями.

Сегодня уже появилось значительное число обычных и опасных для жизни инфекций, с трудом поддающихся лечению или вовсе неизлечимых, и иногда обычная инфекция может представлять угрозу для жизни. Настало время активизировать международные усилия для предотвращения ситуации, ведущей к дальнейшему увеличению нагрузки на экономику и систему здравоохранения во всем мире.

Возрастающая угроза развития антимикробной резистентности (АМР) обусловлена как обоснованным, так и ненадлежащим применением антибактериальных препаратов для лечения человека и животных и производства продуктов питания, а также связана с неэффективностью мер по контролю распространения инфекционных заболеваний. Признавая, что антимикробная резистентность ведет к кризису здравоохранения, ряд государств, международных ведомств и различных организаций по всему миру объединили свои усилия для решения данной проблемы путем выработки стратегий развития соответствующих отраслей. В ряде резолюций Всемирной ассамблеи здравоохранения содержится призыв принять меры для урегулирования определенных проблем здравоохранения, связанных с АМР, а Всемирная организация здравоохранения в 2001 году опубликовала собственную глобальную стратегию сдерживания АМР¹. В рамках Всемирного дня здоровья в 2011 году был подготовлен пакет программных документов, в соответствии с которым странам-участницам предлагалось принять шесть политических мер по борьбе с антимикробной резистентностью во всех странах, а именно: (1) приверженность комплексному и финансируемому национальному плану, включая подотчетность и привлечение гражданского общества; (2) усиление надзора и лабораторного потенциала, (3) обеспечение непрерывного доступа к необходимым лекарственным препаратам гарантированного качества (4) регулирование и стимулирование рационального применения лекарственных препаратов, в том числе в животноводстве, и обеспечение надлежащего ухода за пациентами, (5) усиление мер профилактики и инфекционного контроля (6) содействие инновациям и исследованиям и разработка новых средств².

В настоящем сборнике описываются примеры работы и опыта борьбы с АМР в различных регионах мира и рассказывается об успехах, которых удалось добиться за время с момента

опубликования стратегии 2001 года. Цель этого издания состоит в том, чтобы привлечь внимание к тем сферам, в которых наблюдается нехватка соответствующих знаний и требуется принятие срочных мер. Оно также призвано информировать общественность о проблеме АМР и направлено на активизацию дальнейших усилий по выполнению рекомендаций, изложенных в стратегии 2001 года и программных документах Всемирного дня здоровья (ВДЗ) 2011 года. В сборнике содержится анализ текущей ситуации, оцениваются успехи стран с высоким, средним и низким уровнем дохода и предлагаются дальнейшие пути решения этой проблемы. Многие из изложенного далее хорошо известно представителям научного сообщества, однако политики различных стран осведомлены о проблеме в значительно меньшей степени, и мы стремимся восполнить этот пробел. Одна из задач, таким образом, заключается в том, чтобы убедить политическое руководство и международное сообщество в необходимости объединить и активизировать усилия для борьбы с АМР.

В настоящем издании особое внимание уделяется пяти наиболее важным направлениям работы по контролю АМР в соответствии с Глобальной стратегией ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам 2001 года, а именно: надзор, рациональное использование для нужд человека, рациональное использование для нужд животных, профилактика и контроль инфекций и инновации. В числе основных задач, перечисленных в программных документах ВДЗ 2011 года, упоминается готовность политиков взять на себя необходимые обязательства по решению проблемы, что является важнейшей предпосылкой для работы по пяти ключевым направлениям, описанным в настоящем сборнике.

AMP как проблема здравоохранения

Проблема AMP наносит серьезный ущерб многим пациентам в разных странах мира: инфекционные заболевания, вызываемые вирусами, бактериями, грибковыми возбудителями, простейшими и гельминтами, более не поддаются лечению привычными препаратами. Сводные отчеты об AMP, как правило, формируются на основании результатов лабораторных микробиологических исследований образцов, полученных от пациентов. Эти отчеты используются как информация для выбора метода лечения того или иного пациента, а также выступают в качестве доказательственной базы для формирования политики на местном, государственном и международном уровнях. Результаты исследований в разных странах мира свидетельствуют о росте AMP и, в частности, множественной лекарственной резистентности у многочисленных микроорганизмов, являющихся возбудителями внутрибольничных и внебольничных инфекций^{3,4}.

Вследствие AMP лечение целого ряда обычных инфекций становится все более сложным и дорогостоящим, что приводит к более длительным поискам эффективных способов лечения или, в самых тяжелых случаях, невозможности подобрать подходящую терапию. Многие передовые медицинские технологии последних лет, включая химиотерапию и трансплантацию органов, в значительной степени зависят от успешного действия противомикробных препаратов. К очевидным последствиям AMP относятся повышение уровня заболеваемости и смертности, увеличение длительности заболеваний и больший риск возникновения осложнений. AMP также является причиной нарастания экономической нагрузки в связи со снижением производительности труда (снижение уровня доходов и производительности работников, уменьшение времени, проводимого с семьей) и ростом расходов на диагностику и лечение заболеваний (консультации специалистов, инфраструктура, скрининг, стоимость медицинского оборудования и препаратов). Последствия AMP для системы здравоохранения и экономики носят весьма негативный характер, приводя к значительным затратам, которые трудно выразить в количественном значении ввиду отсутствия исчерпывающих статистических данных по целому ряду стран. Помимо этого, AMP означает существенную дополнительную нагрузку для самих пациентов (боль, нарушение жизнедеятельности, психологические травмы), которая еще менее поддается расчету.

Основная часть количественных данных о крайне негативных последствиях AMP для пациентов получена в ходе лечения малярии, туберкулеза и, в меньшей степени, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Этот опыт описывается ниже в качестве иллюстрации проблемы. В настоящее время появляется все больше свидетельств воздействия AMP на развитие обычных бактериальных заболеваний, но эти данные носят более разрозненный характер и не дают полного представления о масштабе и последствиях такого воздействия на пациентов.

Малярия. Сегодня имеются документально подтвержденные

данные о возникновении резистентности ко всем классам противомаларийных средств, включая производные артемизинина, что является серьезной угрозой для контроля малярии⁵. Прямой контроль терапевтической эффективности препаратов осуществляется на протяжении не менее чем 28 дней на основании данных о клинических и паразитологических исходах лечения. В случае если число случаев несостоятельности лечения превышает 10% от общего числа заболевших малярией, рекомендуется пересмотр национальной программы лечения малярии. Многим странам пришлось пересмотреть свои антималярийные программы в результате возникновения резистентности к хлорохину, которая приобрела столь массовый характер, что в настоящее время в качестве препаратов первого ряда для лечения неосложненной тропической малярии рекомендуется применять сочетание различных препаратов, включая артемизинин (комбинированное лечение препаратами на основе артемизинина)⁵.

Туберкулез. При лечении туберкулеза AMP становится все более серьезной проблемой. В 2010 году, согласно имеющимся оценкам, по всему миру было зафиксировано около 290 тыс. новых случаев туберкулеза с множественной лекарственной резистентностью, и каждый год около трети заболевших такой формой туберкулеза грозит летальный исход⁶. Однако число официально зарегистрированных случаев туберкулеза с множественной лекарственной резистентностью во всем мире составляет чуть более 53 тыс. (18%), и многие случаи не были диагностированы. Неэффективность диагностики также является одной из причин назначения ненадлежащего лечения, так как в большинстве случаев для постановки правильного диагноза требуется проведение скрининг-тестов и дальнейшего продолжительного лабораторного исследования полученных образцов. По существующим оценкам в 2010 году 3,4% от общего числа случаев заболевания туберкулезом представляли собой туберкулез с множественной лекарственной резистентностью. Еще более серьезная проблема – это появление туберкулеза с широкой лекарственной резистентностью, который наблюдается в тех случаях, когда помимо множественной лекарственной резистентности у больных возникает резистентность к препаратам второго ряда. В 2011 году число стран, в которых были зарегистрированы случаи туберкулеза с широкой лекарственной резистентностью, достигло 77.

ВИЧ-инфекция. Согласно данным по Европе и США число случаев резистентности к схемам лечения ВИЧ-инфекции составляет 10–20% от общего числа заболевших. Тем не менее, как показывают сводные результаты исследований, проводившихся ВОЗ в 20 странах в период с 2003 по 2009 гг., несмотря на повышение доступности лечения, в странах со средним и низким уровнем дохода частота передачи ВИЧ-инфекции, резистентной к антиретровирусным препаратам, остается низкой (3,7%)⁷. Как правило, в тех случаях, когда лечение первого ряда оказывается неэффективным, используются препараты второго

ряда, но их своевременное применение возможно только при наличии постоянного вирусологического мониторинга. В связи с этим в 2004 году ВОЗ разработала Глобальную стратегию по профилактике и оценке АМР ВИЧ и основала HIVResNet – сеть из более чем 50 институтов, лабораторий и экспертных групп, задача которой состоит в усилении необходимого потенциала, надзоре и анализе данных. Наличие у ВИЧ-инфицированных больных какой-либо сопутствующей бактериальной инфекции, резистентной к противомикробным препаратам (например, туберкулезная палочка, сальмонелла), приводит к прогрессированию ВИЧ-инфекции и ее дальнейшему распространению.

Общие бактериальные инфекции. Проблема АМР все чаще затрагивает целый ряд бактериальных инфекций, которые возникают как в больницах и иных лечебных учреждениях, так и за их пределами. Согласно данным по Европейскому региону

резистентные инфекции приводят к значительному увеличению нагрузки на экономику и здравоохранение европейских стран: число пациентов, погибших в результате резистентных бактериальных внутрибольничных инфекций, ежегодно составляет свыше 25 тыс. человек (таблица 1.1)⁸. Помимо роста уровня заболеваемости и смертности среди пациентов следует принимать во внимание и такие факторы, как увеличение сопутствующих расходов на здравоохранение и снижение производительности, которые, согласно существующим оценкам, ежегодно достигают по меньшей мере 1,5 млрд евро⁸. Очень высокий уровень дополнительных издержек, связанных с резистентными инфекциями, зафиксирован по результатам исследований и в Канаде⁹.

Таблица 1.1. Ежегодное увеличение нагрузки на экономику и здравоохранение стран ЕС, Исландии и Норвегии в результате возникновения ряда бактерий, резистентных к антибиотикам, 2007 год

Бактерия, резистентная к антибиотикам	Число случаев инфекции [*]	Дополнительное число летальных случаев	Дополнительное число пациенто-дней
Грамположительная бактерия, резистентная к антибиотикам			
Метициллин-резистентный золотистый стафилококк (<i>Staphylococcus aureus</i>) (MRSA)	171 200 (12%)	5400 (37%)	1 050 000 (16%)
Ванкомицин-резистентный энтерококк (<i>Enterococcus faecium</i>)	18 100 (9%)	1500 (28%)	111 000 (22%)
Грамотрицательная бактерия, резистентная к антибиотикам			
Кишечная палочка (<i>Escherichia coli</i>), резистентная к цефалоспорином 3-го поколения	32 500 (27%)	5100 (52%)	358 000 (27%)
Клебсиелла пневмония (<i>Klebsiella pneumoniae</i>), резистентная к цефалоспорином 3-го поколения	18 900 (27%)	2900 (52%)	208 000 (27%)
Синегнойная палочка (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>), резистентная к карбапенемам	141 900 (3%)	10 200 (7%)	809 000 (3%)

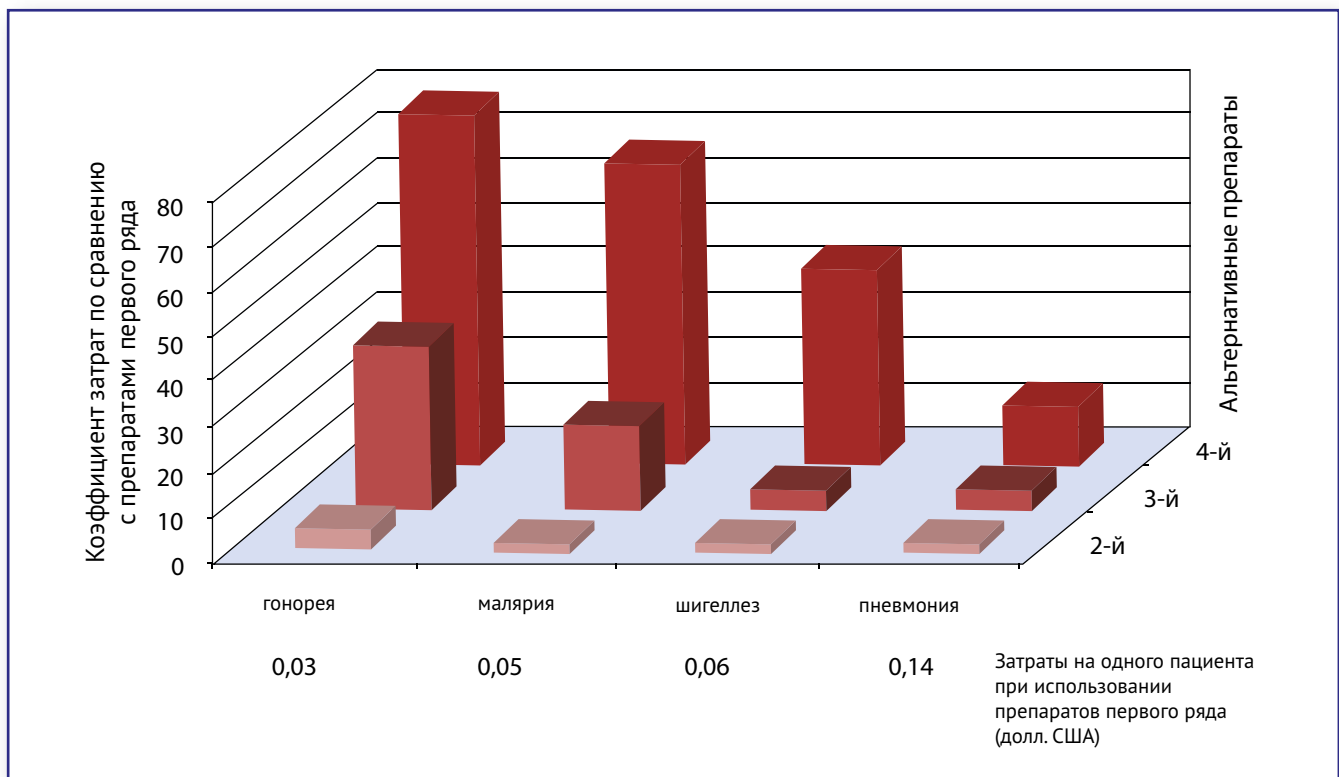
* Инфекции кровотока, инфекции нижних дыхательных путей, кожные инфекции и инфекции мягких тканей, инфекции мочевыводящих путей. Цифры, указанные в скобках, отражают долю инфекций кровотока в процентном выражении.

Источник: адаптировано и печатается по материалам⁸ с разрешения авторов.

В настоящее время отсутствует точная информация о способах развития заболевания в тех случаях, когда речь идет об АМР патогенных бактерий, вызывающих внебольничные инфекции. Как показывают результаты лабораторных исследований, вследствие увеличения резистентности бактерий, вызывающих пневмонию, ежегодно умирают около 1,8 млн детей¹⁰. Помимо этого, распространение внутрибольничных и внебольничных инфекций, вызываемых резистентными микроорганизмами, приводит к тому, что стандартные препараты, обычно используемые для лечения подобных инфекций, приходится заменять новыми и более дорогими лекарствами, которые зачастую имеют более высокий

уровень побочных реакций. В экономически развитых странах в общей практике назначается около 90% всех антибиотиков, используемых для лечения человека¹¹, и их применение, как правило, осуществляется в соответствии с национальными стандартами лечения. По мере роста уровня АМР и отсутствия данных о возможных рисках несостоятельности лечения становится все сложнее составлять протоколы лечения для целого ряда обычных инфекций, и необходимость применения препаратов второго и третьего поколений приводит к дальнейшему увеличению стоимости лечения (рис. 1.1)¹².

Рис. 1.1. Увеличение расходов в рамках рекомендаций о пересмотре протоколов лечения



Источник: печатается по материалам¹² с разрешения авторов.

В случае с некоторыми бактериальными инфекциями, включая гонорею, появление АМР приводит к тому, что применение препаратов первого ряда становится проблематичным в рамках официальных программ лечения, даже если резистентность наблюдается лишь у небольшого числа патогенных бактерий.

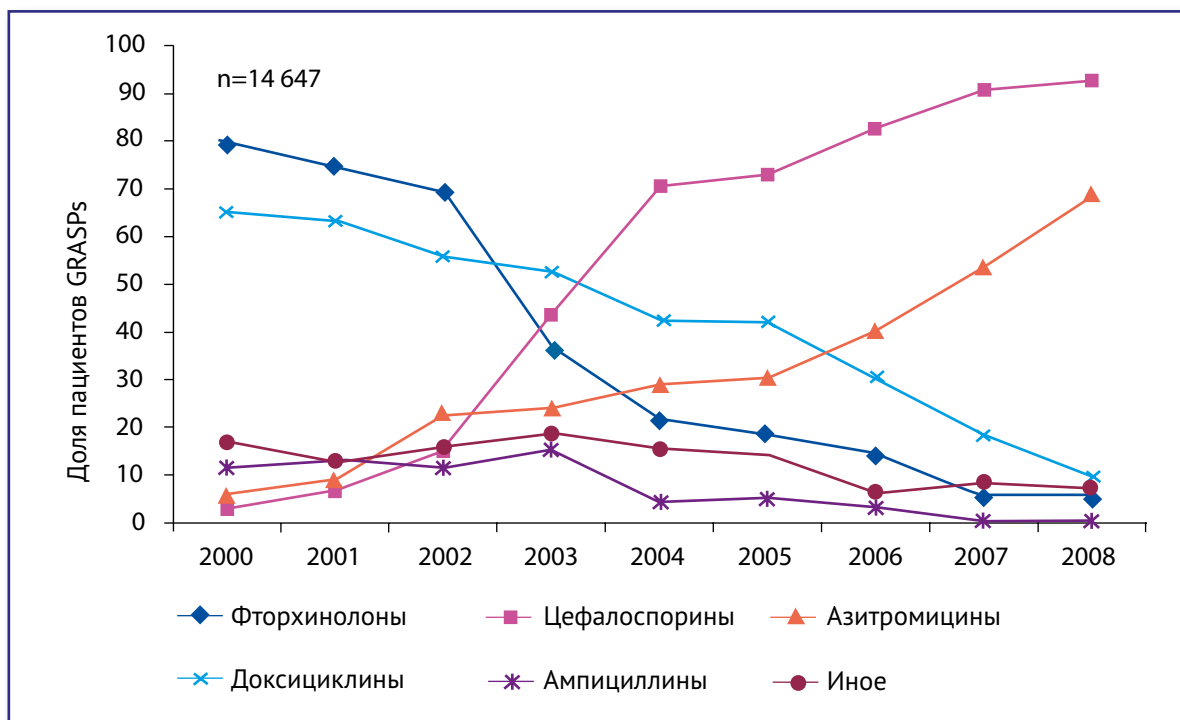
Возникает дилемма: следует ли тратить ресурсы на более дешевые препараты первого ряда, которые в некоторых случаях окажутся неэффективными, или перейти на более дорогие препараты второго ряда с более низким уровнем резистентности и высокой эффективностью в большинстве случаев (см. вставку 1.1).

Вставка 1.1. Изменение протокола лечения гонореи

Лечение гонореи необходимо производить эффективными антибиотиками первого ряда, так как последующее лечение не всегда возможно. Выбор препарата редко основывается на результатах тестирования на АМР конкретных пациентов и обычно основан на алгоритмах лечения. Резистентность, возникшая у *Neisseria gonorrhoea*, привела к тому, что в качестве антибиотиков первого ряда для ее лечения стали рекомендовать не сульфонамиды, пенициллины, тетрациклины и хинолоны, а цефалоспориновые препараты¹³. Пенициллин, который изначально являлся препаратом резерва для лечения сульфонамид-резистентной гонококковой инфекции, в 1943 году стал препаратом выбора при гонококковом уретрите (менее чем через десять лет после появления сульфонамидов) и оставался основным средством его лечения до середины 1970-х гг. Начиная с середины 1980-х гг. препаратом первого ряда стали фторхинолоны, но уже к началу 1990-х гг. появились сообщения о неэффективности лечения вследствие резистентности штаммов, и этот класс антибиотиков более не рекомендован в качестве препаратов первого выбора. В настоящее время единственным эффективным препаратом первого ряда для лечения гонореи остаются цефалоспорины третьего поколения¹⁴. Центры контроля и профилактики заболеваний (CDC) в настоящее время рекомендуют применять двойную терапию, сочетающую цефалоспорины и азитромицин либо доксициклин¹⁵.

Данные по контролю АМР нередко используются при составлении протоколов лечения. ВОЗ рекомендует прекращать применение противомикробного препарата для лечения гонореи в тех случаях, когда число резистентных штаммов *N. gonorrhoea* достигает 5% среди населения¹⁴. Таким образом, повышение уровня АМР приводит к тому, что ряд антибиотиков исключается из протоколов лечения. На рис. 1.2 отражены изменения в протоколах лечения гонореи антимикробными препаратами в Великобритании¹⁶

Рис. 1.2. Лечение гонореи в Великобритании



GRASP: Программа контроля гонококковых инфекций, резистентных к противомикробным препаратам
Источник: печатается по материалам¹⁶ с разрешения Управления по защите здоровья населения Великобритании.

N. gonorrhoea сохраняет резистентность к нескольким классам антибиотиков, включая тетрациклин, пенициллин и хинолоны, на протяжении длительного периода после прекращения их использования.

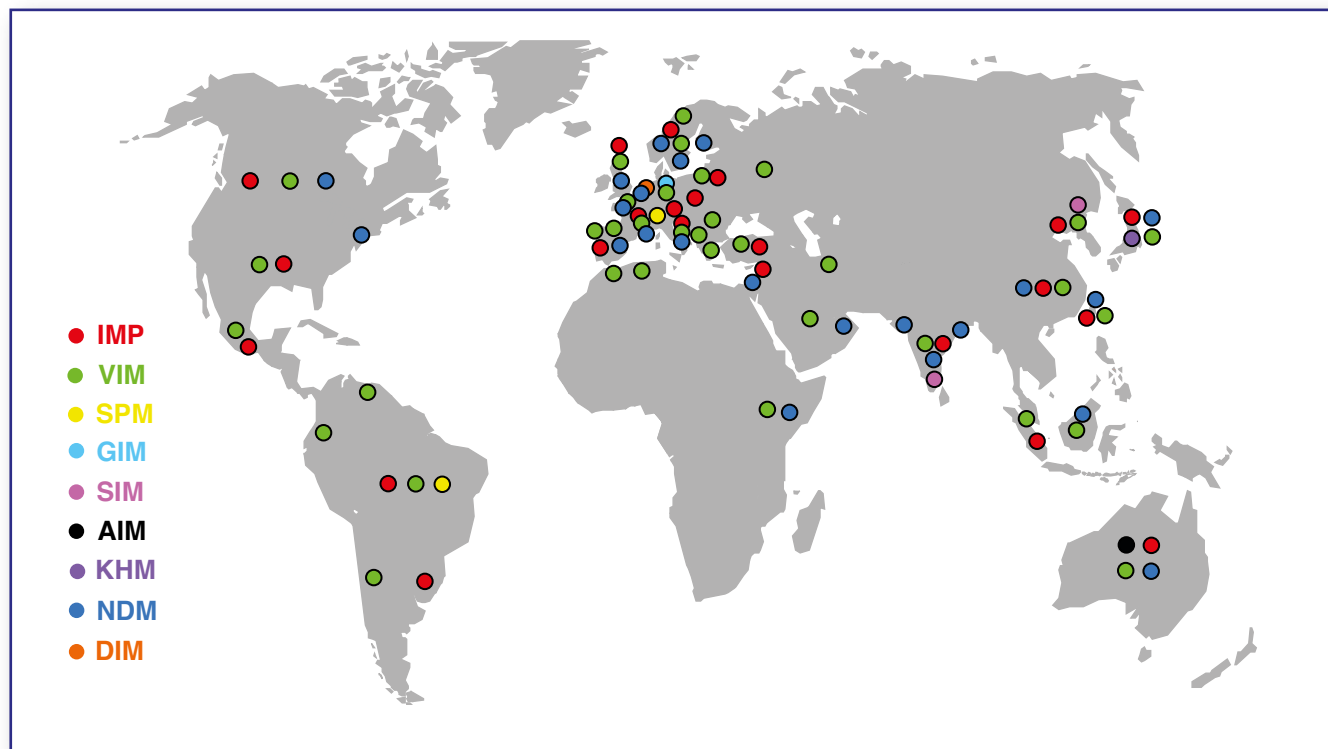
Изменения в протоколах лечения всегда означают внедрение новых и более дорогих антибиотиков. Страны с высоким уровнем дохода изменяют свои рекомендации даже при низком риске неэффективности лечения. Так, например, в 2006 году в Японии было принято решение исключить цефиксим и все остальные оральные цефалоспорины расширенного спектра из национальных протоколов в связи с тем, что у ряда штаммов в ходе лабораторных испытаний было выявлено снижение чувствительности к цефиксиму. В качестве препарата первого ряда в Японии в настоящее время рекомендуется использовать цефтриаксон для внутривенного введения¹⁴. Недавно появились сведения о несостоятельности лечения цефиксимом в Австралии, Норвегии, Великобритании и США. Тем не менее, вполне вероятно, что степень неэффективности этого препарата недооценивается по причине недостатка данных по странам с низким уровнем дохода и значительной распространенностью инфекций, передающихся половым путем¹⁴.

В настоящее время уже определены штаммы со сниженной чувствительностью к цефтриаксону¹⁷ и уже есть информация о случаях неэффективного лечения¹⁸, которая вызывает беспокойство в отношении мер борьбы с гонореей в будущем. Значимость этого вопроса для всей системы здравоохранения обусловлена еще и тем фактом, что основной стратегией сдерживания этой инфекции является лишь лечение случаев заболевания.

AMP ставит под угрозу основную часть клинических методов работы и стандартов здравоохранения в странах как с высоким, так и с низким уровнем дохода, затрагивая и сложные терапевтические процедуры, и стандартные способы контроля обычных инфекционных заболеваний.

Достаточно появиться одному резистентному штамму, чтобы эта бактерия начала распространяться в больницах и на бытовом уровне. Несколько бактерий, блокирующих действие карбапенема и резистентных к цефалоспорином третьего поколения, уже привели к масштабному распространению внутрибольничных и внебольничных инфекций в разных частях света (рис. 1.3)¹⁹.

Рис. 1.3. Распространение различных видов металло-бета-лактамазы по всему миру



IMP, VIM, SPM, GIM, SIM, AIM, KHM, NDM, DIM: различные виды металло-бета-лактамазы

Источник: печатается по материалам¹⁹ с разрешения издательства Elsevier.

В последнее время в мире наблюдается тенденция, которая не может не вызывать беспокойства – происходит очевидная передача резистентности к антибиотикам между основными классами патогенных бактерий (от грамположительных бактерий к грамотрицательным), что приведет к увеличению и без того значительных расходов здравоохранения на борьбу с инфекциями. Инфекции, вызванные резистентными грамотрицательными микроорганизмами, с большой долей вероятности перевесят все достижения последних лет по контролю грамположительных патогенов²⁰.

Эволюция АМР и нехватка новых видов антибиотиков в разработке увеличивают риск того, что не поддающиеся лечению инфекции, вызванные микроорганизмами с множественной резистентностью, станут все более и более общими. Особенно серьезные опасения вызывает тот факт, что в случае возникновения АМР носит необратимый или практически необратимый характер, несмотря на все программы по ее сдерживанию и контролю²¹. Таким образом, принятие своевременных мер, направленных на предотвращение развития и/или распространения АМР, следует рассматривать как один из ключевых приоритетов программы здравоохранения.

Рекомендации и действия ВОЗ по борьбе с АМР

В Глобальной стратегии ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам¹ 2001 года содержатся рекомендации по борьбе с АМР, план действий и рамочная программа мер, цель которых состоит в том, чтобы замедлить появление новых резистентных штаммов и не допустить распространения уже существующих микроорганизмов с АМР в тех случаях, когда применяются противомикробные препараты. В частности, предлагается:

- сократить уровень заболеваемости и распространения инфекций;
- обеспечить более эффективный доступ к необходимым противомикробным препаратам;
- повысить качество использования противомикробных препаратов;
- усилить потенциал систем здравоохранения и их надзорные функции;
- обеспечить соблюдение законов и подзаконных актов;
- содействовать созданию новых препаратов и вакцин с необходимыми свойствами.

Как сформулировано в стратегии, при ее создании учитывался тот факт, что «Несмотря на большое количество литературы по вопросам устойчивости к противомикробным препаратам, очень мало ее о реальных потерях от устойчивости

и об эффективности вмешательств». В стратегии говорится не о резистентности отдельных заболеваний, а о проблеме АМР в целом, и предлагается комплекс рекомендаций для вмешательства в ситуацию. Значительная часть ответственности за внедрение лежит на отдельных странах, так как именно их правительства определяют приоритетные направления работы и отвечают за предоставление общественных услуг, включая информирование, надзор, анализ экономической эффективности и координацию межотраслевого сотрудничества. В стратегии признается, что сдерживание АМР потребует значительного укрепления систем здравоохранения в многих странах, которое, в свою очередь, будет сопряжено с немалыми расходами. В связи с этим в рамках Всемирного дня здоровья 2011 года ВОЗ призвала государства разных стран мира взять на себя обязательства по разработке комплексного плана действий, обеспеченного необходимым финансированием и предусматривающего вовлечение представителей гражданского общества².

В числе успешных достижений в этой области следует отметить заключение международных и межконтинентальных союзов, к которым относится, например, Трансатлантическая специальная рабочая группа по вопросам антимикробной резистентности (TATFAR)²², и подписание министрами здравоохранения стран Юго-Восточной Азии Джайпурской декларации ВОЗ о борьбе с АМР²³.

Анализ пяти направлений сдерживания АМР

В следующих главах более подробно говорится о пяти направлениях работы, в основу которых легли рекомендации Глобальной стратегии ВОЗ 2001 года, связанные с шестью политическими мерами, представленными в рамках Всемирного дня здоровья 2011 года²:

- наблюдение за АМР и надзор за использованием противомикробных препаратов;
- рациональное использование противомикробных препаратов и регулирование их применения;

- использование противомикробных препаратов в животноводстве;
- профилактика и контроль инфекций;
- содействие инновациям;
- политические обязательства.

Если говорить о комплексном решении проблемы АМР, то следует также учитывать и природоохранные факторы²⁴. В настоящее время все более активно изучаются резистентные

бактерии, присутствующие в воде, воздухе и почве, и их потенциальное влияние на распространение АМР^{25–28}. Как показывают результаты исследований, в воде и в почве содержится измеримое количество антибиотиков (полученных из загрязненных сточных вод и компоста)^{25,29}. Такие меры, как повышение качества водоснабжения и санитарно-гигиенических условий, позволят значительно ограничить распространение бактерий и рост АМР^а. Помимо этого, в рамках борьбы с инфекциями и АМР следует уделять как можно больше внимания социальным детерминантам здоровья^б. Эти вопросы имеют огромное значение, и их описание в настоящем сборнике носит далеко не исчерпывающий характер.

Наблюдение за АМР и надзор за использованием противомикробных препаратов. Информация о наличии АМР у местных патогенных микроорганизмов позволяет выбрать оптимальный курс лечения конкретного пациента. Тем не менее, в различных регионах соотношение резистентных бактерий может быть разным, и нередко в учреждениях здравоохранения отсутствуют данные о структуре АМР в данном регионе. Как показывает опыт использования национальных и международных сетей наблюдения за АМР и надзора за использованием противомикробных препаратов, такого рода данные могут быть использованы в самых различных целях, как то: выбор ориентировочного лечения, понимание тенденций АМР, информирование общественности о политике в области здравоохранения, определение приоритетных областей для вмешательства и мониторинг эффективности мер по сдерживанию АМР. Отсутствие надлежащих систем надзора во многих странах мира приводит к нехватке информации о распространении и масштабе АМР.

Рациональное использование противомикробных препаратов и регулирование их применения. Любое применение антибиотиков стимулирует развитие резистентности к ним, так как это является естественной реакцией микроорганизмов на угрозу. В тех случаях, когда пациент или врач (или и тот, и другой) в индивидуальном порядке принимают решение о применении противомикробного препарата, они нередко не учитывают социальный риск истощения общественного блага – ведь применение антибиотика сходно с использованием природных ресурсов, например, воды. В обоих случаях отдельные примеры неправильного или необоснованного применения противомикробных препаратов оказывают влияние на доступность антибиотиков и их пользу для других потребителей. Чрезмерное потребление антибиотиков является одной из основных причин возникновения АМР. Парадоксально, но факт: недостаточное использование также ведет к возникновению и росту АМР – это связано с неправильным выбором лечения, неверной дозировкой, неточным выполнением предписаний врача и низким качеством противомикробных препаратов. В связи с этим одна из основных стратегий сдерживания

АМР заключается в том, чтобы содействовать обоснованному применению антибиотиков и бороться с их неправильным использованием.

Использование противомикробных препаратов в животноводстве. Основной сферой применения антибиотиков, которая, возможно, стала источником возникновения АМР, является не медицина, а животноводство. Использование противомикробных препаратов при разведении мясного скота и в аквакультуре очень часто носит масштабный характер в связи с необходимостью стимулировать рост животных и проводить массовую профилактику заболеваний. В результате в пищевых продуктах образуются резистентные патогены, которые нередко становятся возбудителями трудно поддающихся лечению инфекций. Подобные случаи приводят к тому, что люди начинают сомневаться в безопасности продуктов питания, а это в свою очередь негативно отражается на экономике сельского хозяйства и международной торговле продовольственными товарами. К сожалению, в настоящее время не существует единых международных норм и правил, регулирующих применение антибиотиков в животноводстве. В странах, которые последовательно занимаются решением этой проблемы, превалентность АМР у зоонозных бактерий и бактерий-индикаторов в мясной продукции местного производства оказывается ниже, чем в импортируемых продуктах²¹, что доказывает возможность измерения эффективности рекомендуемых мер.

Профилактика и контроль инфекций. Бактерии с АМР, так же как и бактерии, чувствительные к антибиотикам, могут передаваться от человека к человеку, от человека в окружающую среду и затем обратно к человеку. Помимо этого, гены резистентности, кодирующие АМР зачастую легко передаются от резистентных микроорганизмов к чувствительным, которые, размножаясь и распространяясь, выступают как источник дальнейшей передачи генов резистентности. Именно по этой причине огромное значение имеют меры по профилактике и контролю инфекций, направленные на ограничение распространения резистентных к антибиотикам бактерий. Сегодня существуют примеры успешных национальных программ по борьбе с распространением специфических инфекций, таких как ВИЧ, туберкулез и малярия.

Содействие инновациям. Открытие пенициллина стало началом «эры антибиотиков», благодаря которым человечество научилось лечить инфекции, ранее считавшиеся смертельными. Тем не менее, за последние несколько десятилетий процесс создания новых противомикробных препаратов резко замедлился, и сегодня число лекарственных средств, которые могут успешно применяться в лечении современных инфекций с множественной лекарственной резистентностью, оказалось совсем незначительным. У крупных фармацевтических компаний отсутствует (или почти отсутствует) финансовая заинтересованность

^а http://www.who.int/water_sanitation_health/en/

^б http://www.who.int/social_determinants/en/

в том, чтобы инвестировать средства в подобные разработки, в то время как современное здравоохранение испытывает острейшую потребность в инновационных научно-технических исследованиях, направленных на создание новых противомикробных препаратов и вакцин, а также на заключение финансовых соглашений и партнерств по поддержке НИОКР. Человечество также нуждается в новых технологиях и инновационных разработках, таких как диагностические экспресс-тесты и тесты, применимые непосредственно в местах оказания медицинской помощи, а также в профилактике и контроле инфекций, поскольку эти факторы играют важнейшую роль в сдерживании АМР.

Политические обязательства. В итоговой главе настоящего сборника рассматриваются перспективы сдерживания АМР и ключевая роль, которая отводится правительствам и политикам в поиске действенного решения этой проблемы. Именно от эффективности их руководства, готовности брать на себя ответственность и слаженности усилий будет зависеть наш успех в борьбе с общей угрозой здоровью человечества, которое сейчас находится на перекрестке двух дорог – между будущим, где для лечения инфекций по-прежнему будут стабильно использоваться эффективные противомикробные препараты, и возвратом к эпохе «до появления антибиотиков».

Методология

Работа по подготовке настоящего сборника, которая проводится в рамках Глобальной задачи по обеспечению безопасности пациентов, была начата в 2008 году. В ходе подготовки были предприняты следующие шаги.

- При создании первоначального проекта документа были проведены консультации с международными экспертами и использованы данные из опубликованных материалов.
- Многократные доработки сборника осуществлялись в сотрудничестве с его авторами, соавторами и специалистами ВОЗ, с привлечением внешних и внутренних экспертов ВОЗ, которые оценивали общий уровень соблюдения рекомендаций ВОЗ (Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам 2001 года), прежде всего в том, что касалось масштабных или масштабируемых мер по борьбе с распространенными бактериальными инфекциями в разных частях света
- В ходе консультаций исключалась любая возможность конфликтов интересов участников, включая авторов, соавторов и редакторов.
- Для составления и анализа подробного плана действий по пяти основным направлениям работы была сформирована рамочная концепция, включающая в себя методологию по оценке и снижению бремени АМР, реализацию масштабных мер, регулирование, пропаганду и просветительскую деятельность, а также оценку издержек, связанных с действием и бездействием, и воздействия предлагаемых мер.

При определении направлений работы использовались как научные публикации и малоизвестные источники, так и рекомендации экспертов по данным вопросам из разных стран мира.

- В настоящем сборнике представлены информация и примеры текущих проектов, на основании которых можно получить общее представление об успехах, достигнутых в различных странах мира. При подборе примеров, призванных проиллюстрировать наиболее эффективные меры борьбы с АМР, проводился несистемный анализ литературы, которым занимались экспертные группы и сотрудники ВОЗ. В ряде других примеров поясняются основные понятия и сделанные выводы. Особое внимание уделялось опыту, полученному в разных регионах мира и относящемуся к различным профильным сферам деятельности
- Сборник основан на действующих рекомендациях ВОЗ и не содержит каких-либо новых рекомендаций. Его цель состоит в информировании общественности и привлечении внимания соответствующих органов власти и политиков к возможным способам контроля АМР в соответствии с Глобальной стратегией ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам
- Итоговый проект документа был представлен вниманию группы международных экспертов и экспертов ВОЗ до окончательного завершения работы над сборником



Глава 2.

Надзор за применением
противомикробных препаратов
и наблюдение за резистентностью
к ним

Глава 2.

Надзор за применением противомикробных препаратов и наблюдение за резистентностью к ним

Отслеживание резистентных к антибиотикам бактерий и анализ информации о применении противомикробных препаратов позволяют получить необходимые данные для определения масштабов и распространения антимикробной резистентности (АМР) с целью планирования стратегии борьбы с этой проблемой и выработки необходимых мер, а также мобилизации ресурсов и побуждения общественности к активным действиям. Такой

надзор лежит в основе всех мероприятий по противодействию АМР на местном, национальном и международном уровне. В некоторых странах и регионах надзор осуществляется весьма успешно, но следует обеспечить более широкий географический охват и координацию действий сетей по контролю АМР.

Общая информация

Эффективный надзор составляет основу проводимых на государственном и международном уровне мероприятий по контролю антимикробной резистентности. Наблюдение за применением противомикробных препаратов, появлением и распространением резистентных штаммов бактерий позволяет собрать информацию, оценить ситуацию и выработать инструментарий для разработки политики и оценки мер, направленных на обеспечение надлежащего применения противомикробных препаратов на всех уровнях – от местного до мирового. Ключевая роль надзора подчеркивается в Глобальной стратегии ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам, принятой в 2001 году, – в число основных элементов стратегии входит наблюдение за АМР, надзор за применением противомикробных препаратов и социально-экономическим бременем заболеваний. Важность этих элементов в очередной раз была отмечена ВОЗ по случаю Всемирного дня здоровья в 2011 году. Данные, полученные в ходе надзора, могут использоваться для обеспечения рационального применения антибиотиков на местном уровне, для содействия принятию взвешенных политических решений и определения приоритетных действий на национальном уровне, а также для поддержки пропагандистских кампаний в отдельных регионах и во всем мире.

Возможности для осуществления наблюдения за АМР в разных странах и регионах, а также в отдельных областях внутри стран, существенно различаются. Хотя многие страны добились значительных успехов в формировании систем наблюдения за АМР, объем имеющихся финансовых, технических и методологических ресурсов по-прежнему ограничен. В этой главе приведены примеры подобных инициатив и успешного

использования данных для пересмотра политики и практики в целях сокращения применения противомикробных препаратов, что в некоторых случаях способствовало снижению АМР. Такие данные также могут быть полезны для оценки последствий несвоевременного принятия требуемых мер.

Для формирования эффективной системы применения противомикробных препаратов и наблюдения за АМР предстоит пройти долгий путь. В странах, не располагающих достаточными ресурсами, в которых системы здравоохранения относительно слабы, существуют ограничения, связанные с неразвитой инфраструктурой, нехваткой квалифицированных кадров, отсутствием возможностей для обмена опытом и несогласованностью действий. В странах, где надзор осуществляется эффективно, ключевыми факторами успеха, по-видимому, являются политическая поддержка и мощная система здравоохранения.

Зачастую трудности возникают при определении методов получения данных, особенно информации о применении противомикробных препаратов. Эффективным способом оценки общего положения дел и выявления приоритетных областей, требующих вмешательства, могут быть небольшие, хорошо спланированные исследования и опросы, к примеру, индикаторные исследования. Повторение таких опросов с определенной периодичностью позволяет определить тенденции развития ситуации. Данные о последствиях АМР, таких как несостоятельность лечения или дополнительные расходы, крайне немногочисленны, особенно на местном уровне. Данные, предоставленные лечебными учреждениями в странах с высоким уровнем дохода, показывают, что такие расходы могут быть весьма значительными.

1. Роль наблюдения в сдерживании АМР

Наблюдение включает систематический сбор и анализ данных, имеющих отношение к здоровью населения, а также их распространение среди лиц, принимающих решения в сфере здравоохранения. Непрерывное и плановое наблюдение за АМР позволяет проанализировать уровень антимикробной резистентности у бактерий, инфицирующих или колонизирующих организм человека в определенной местности в течение определенных промежутков времени. Надзор за применением противомикробных препаратов помогает установить не только количество потребляемых противомикробных препаратов, но и способ их использования пациентами и медицинскими работниками (т. е. модель использования, в т. ч. его причину, время, место и цель). Масштаб деятельности варьируется от уровня учреждений здравоохранения и местных сообществ до областного и национального уровня и далее. Местные системы надзора могут связываться между собой на национальном и международном уровне для обмена данными наблюдений, проведенных в масштабе страны, региона или всего мира.

Конечной целью надзора за применением противомикробных препаратов и наблюдения за АМР является предоставление информации, оценка ситуации, обеспечение инструментария, необходимого для разработки политики надлежащего использования противомикробных препаратов, а также информационная поддержка и оценка мер по сдерживанию резистентности на местном, национальном и мировом уровне. Решения о мерах вмешательства должны приниматься с учетом баланса между сегодняшней потребностью пациентов получать

действенную противомикробную терапию и необходимостью сохранить эффективность лекарственных препаратов для будущих поколений.

Информация, поступающая в рамках надзора за применением препаратов и наблюдения за резистентностью к ним, может расцениваться как взаимодополняющая. На местном уровне эти данные используются для разработки рекомендаций по рациональному применению антибиотиков и стандартных протоколов лечения, а также для обеспечения соблюдения этих рекомендаций медицинскими работниками. На областном или национальном уровне данные о резистентности и применении препаратов позволяют принимать взвешенные решения, касающиеся, к примеру, составления или пересмотра перечней лекарственных средств первой необходимости, и определять приоритетные мероприятия в сфере здравоохранения, такие как образовательная деятельность или меры регулирования. На региональном и мировом уровне данные наблюдений оказались бесценным инструментом для побуждения политиков и медицинских работников к срочным действиям, как показывают примеры, приведенные в этой и других главах. Напротив, отсутствие надзора может привести к неверным и неэффективным политическим решениям, нерациональному расходованию ограниченных ресурсов, ненадлежащей лечебной практике и в конечном счете к страданиям и смерти людей вследствие неспособности обеспечить эффективное медикаментозное лечение нуждающихся в нем пациентов.

2. Рекомендации ВОЗ по наблюдению в целях сдерживания АМР

Одним из основных элементов Глобальной стратегии ВОЗ 2001 года является призыв к наблюдению за АМР, надзору за применением противомикробных препаратов и социально-экономическим бременем заболеваний (приложение 1)¹. Этот призыв к действию был подхвачен в резолюции, принятой Всемирной ассамблеей здравоохранения в 2005 году (WHA 58.27), и в документе, опубликованном по случаю Всемирного дня здоровья в 2011 году (приложение 2)². Как неоднократно подчеркивалось, для эффективного наблюдения необходимо усиление лабораторного потенциала по выявлению АМР, оперативная передача

информации от лабораторий медицинским работникам, назначающим лечение, и национальным/областным органам власти, а также обеспечение правильного использования этой информации. Отмечается и важность мониторинга применения противомикробных препаратов учреждениями здравоохранения и населением, а также включение этой деятельности в систему наблюдения за АМР. Основные меры, выдвинутые на первый план по случаю Всемирного дня здоровья в 2011 году, включают участие в региональных и мировых сетях надзора и наблюдения.

3. Соблюдение рекомендаций: текущая ситуация

В различных частях земного шара с переменным успехом предпринимались попытки сформировать систему наблюдения за АМР и надзора за применением противомикробных препаратов, и на данный момент возможности и практика в разных странах и регионах, а также внутри отдельных стран, значительно разнятся. Во многих больницах систематический надзор за применением противомикробных препаратов и наблюдение за АМР до сих пор не налажены, особенно в странах с менее развитой

системой здравоохранения и ограниченным лабораторным потенциалом^{30,31–33}. В следующих разделах приведены примеры и соображения, касающиеся текущего состояния преобладающих в мире систем наблюдения за АМР и надзора за применением противомикробных препаратов с точки зрения методов сбора данных, существующих сетей надзора и наблюдения, мер по усилению лабораторного потенциала и использования полученных данных.

3.1 Методы надзора за применением противомикробных препаратов и наблюдения за резистентностью к ним

Первичные данные для наблюдения за АМР поступают от большого количества различных учреждений здравоохранения со всего мира. Основным источником данных для наблюдения за АМР являются обычные диагностические лаборатории, часто работающие при больницах. Ситуация с надзором за применением препаратов менее очевидна, поскольку он осуществляется в рамках нескольких клинических дисциплин. Данные об использовании противомикробных препаратов могут быть получены из различных источников: к примеру, от учреждений здравоохранения, аптек и служб закупки/продажи лекарственных препаратов. Для того чтобы обеспечить надежность и сопоставимость данных, полученных из разнородных источников, необходимо внедрить стандарты качества сбора данных. Несмотря на то, что сегодня методы, используемые для определения АМР и обеспечения качества, стандартизованы в гораздо большей степени, чем в 2001 году, различия все же существуют. Различаются принципы наблюдения и надзора; отсутствует единый метод, который применялся бы в любых условиях и по всему миру. Некоторые из этих проблем подробно рассмотрены ниже.

Наблюдение за АМР

В настоящее время данные для наблюдения обычно являются сопутствующим результатом обычной диагностической работы. Отчеты лабораторий, формирующиеся по итогам рутинного обследования пациентов, включаются в базу данных для анализа на местном уровне и для осуществления наблюдения. Если данные получены с применением унифицированных стандартных методов исследования, их можно объединять с данными, поступающими от других учреждений здравоохранения, и проводить их обобщенный анализ для осуществления многоцелевого, мультицентрального, многоуровневого наблюдения за АМР. Однако данные, полученные в рамках обычных диагностических исследований, имеют ряд недостатков. К примеру, данные лабораторий зачастую сложно интерпретировать в отрыве от общей клинической картины. Нозокомиальные (внутрибольничные) патогены могут преобладать, если значительная часть исследований выполнена на материале, полученном от госпитализированных пациентов, которые подвержены большему риску развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), чем амбулаторные пациенты. Поддействием этих факторов уровень распространенности АМР может оказаться выше, особенно среди некоторых видов бактерий, если данные получены в рамках рутинных диагностических лабораторных исследований. Для минимизации подобных

искажений можно использовать несколько подходов, но способ их применения может различаться

В ходе мониторинга также использовались бактерии, входящие в состав нормальной флоры у здоровых людей из широких групп населения (к примеру, пневмококки в мазках из носоглотки или *E. coli* в стуле). Такой подход позволяет анализировать и сопоставлять тенденции, наблюдаемые в обществе, а также оценивать эффект мер, принимаемых на местном уровне; однако у него имеются свои ограничения. Зачастую предметом таких исследований становится только один вид бактерий, и в них не представлен весь спектр микроорганизмов, которые необходимо учитывать при выборе терапии, поэтому их непосредственная значимость для составления протоколов лечения не столь велика. Кроме того, расходы на проведение таких исследований выше, поскольку проводить их необходимо на здоровых людях.

Принято считать, что в настоящее время большинство лабораторий во всем мире применяют рекомендации по проведению исследований, разработанные Институтом клинических и лабораторных стандартов (CLSI)^a или Европейским комитетом по определению чувствительности к противомикробным препаратам (EUCAST)^b. Однако степень соблюдения этих рекомендаций различается, особенно в тех случаях, когда количество имеющихся ресурсов ограничено³⁴. Кроме того, между двумя этими пакетами рекомендаций существуют принципиальные отличия, например, в них предусмотрены разные критерии для интерпретации результатов исследований.

Надзор за применением противомикробных препаратов

Сбор данных должен осуществляться из нескольких источников и с использованием различных методов, поскольку противомикробные препараты применяются в разных условиях. На данный момент надзор за общим объемом потребления и моделями применения антибиотиков производится на основе журналов регистрации выписанных рецептов, баз данных аптек, данных о закупке или продаже препаратов либо инвентаризации запасов препаратов. Однако во многих странах такие данные либо полностью отсутствуют (не регистрируются и не собираются), либо их невозможно получить (информация принадлежит третьим лицам, таким как производители или частные аптеки, которые не имеют законодательно закрепленных обязательств раскрывать эту информацию компетентным органам в сфере здравоохранения). Ситуация усугубляется тем, что иногда препараты отпускаются без рецепта, а факт продажи не фиксируется. Существуют и другие проблемы, например, невозможность установить, принимал ли пациент приобретенные препараты.

Потребление противомикробных препаратов регистрируется различными способами — к примеру, в программах может отражаться совокупный объем потребления в граммах или

^a <http://www.clsi.org/>

^b <http://www.eucast.org/>

по стоимости, либо количество стандартных единиц, например, «установленная суточная доза»³⁵, либо процент пациентов, получающих антибиотики. Есть и альтернативные единицы измерения^{36,37}. Правильный выбор единицы измерения очень важен для получения правильных выводов. Например, если измерять потребление антибиотиков в количестве упаковок на душу населения, есть риск упустить из виду периодические изменения в количестве установленных суточных доз в одной упаковке и прийти к неверным выводам.

Данные о совокупном объеме потребления так же не отражают полную картину, поскольку на их основе не всегда можно понять причину применения противомикробных препаратов и, соответственно, установить, используются ли они обоснованно. Для того чтобы определить, почему пациент принимает противомикробный препарат и почему медицинский работник назначает определенный препарат, иногда приходится прибегать к целому ряду способов, таких как подробное, структурированное анкетирование пациентов, медицинских работников и/или распространителей препаратов, проведение опросов пациентов на выходе из лечебно-профилактических учреждений или

в местах распространения препаратов, обсуждения в фокус-группах и использование методики «симуляции клиента». Медицинские учреждения, в которых организован электронный документооборот, могут получить все данные о выдаче противомикробных препаратов для последующего анализа и даже связать их с микробиологическими отчетами. Каждый из этих подходов позволяет собрать дополнительную информацию, а решение о применении одного или нескольких из них зависит от политики учреждения, потребностей, имеющихся ресурсов и компетенции.

Еще один вариант – использование форматов исследований точечной превалентности, описанных в рамках инициативы Европейского проекта по надзору за применением противомикробных препаратов (ESAC) (вставка 2.1). Эта методика может применяться в любых лечебно-профилактических учреждениях, в т. ч. в стационарах длительного пребывания. Для определения тенденций в назначении препаратов можно проводить периодические исследования с определенным интервалом.

Вставка 2.1. Исследование точечной превалентности использования противомикробных препаратов в лечебных учреждениях, проведенное ESAC

Основным видом деятельности Европейского проекта по надзору за применением противомикробных препаратов (ESAC)* с начала его реализации был сбор количественных статистических данных о совокупном объеме использования противомикробных препаратов на уровне отдельных стран. Это позволяет сравнивать различные европейские страны с точки зрения совокупного объема использования противомикробных препаратов, но не дает прямого ответа на вопрос о том, почему назначаются антибиотики и используются ли они обоснованно.

Для лучшего понимания практики использования противомикробных препаратов в лечебных учреждениях ESAC провел три исследования точечной превалентности (PPS) с участием более 200 больниц в 31 европейской стране. Кроме того, было проведено еще два исследования точечной превалентности в домах престарелых и инвалидов (с участием более 300 таких учреждений). Каждое из учреждений, участвующих в исследовании, представило срез использования противомикробных препаратов. По каждому пациенту, получающему препараты, были собраны данные о показаниях к применению и диагнозе. Результаты таких исследований подтвердили целесообразность использования этого метода в большом количестве учреждений на государственном и региональном уровнях и позволили врачам в больницах и государственным органам власти разработать меры противодействия необоснованному использованию препаратов и оценить их эффективность. Меры, результаты внедрения которых поддаются количественному измерению, и целевые показатели повышения качества включают продолжительность пероральной антибиотикопрофилактики, соотношение орального и парентерального способов применения, лечение некоторых конкретных заболеваний (к примеру, внебольничной пневмонии) без помощи определенных антибиотиков (например, хинолонов), указание причин назначения препарата в записях и соблюдение инструкций³⁸.

* В 2011 году Европейский проект по надзору за применением противомикробных препаратов перешел в ведение Европейского центра по профилактике и контролю заболеваний (ECDC) и стал называться Европейской сетью по надзору за применением противомикробных препаратов (ESAC-Net).

Факторы, влияющие на применение антибиотиков в больницах и в амбулаторных условиях, существенно различаются, поэтому для выбора подходящих мер полезно осуществлять надзор за использованием препаратов у обеих этих категорий пациентов. К примеру, в Канаде для оценки применения препаратов во внебольничных условиях используется информация о рецептах, по которым отпускаются препараты из аптечной сети³⁹, а в ESAC была предпринята попытка разработать качественные показатели применения антибиотиков вне стационаров⁴⁰.

Однако с организационной точки зрения может быть проще начать с надзора за использованием препаратов в стационарах, поскольку данные больниц часто являются более полными и доступными. Данные, собранные на местном уровне, могут включаться в базы данных на уровне стран, которые можно использовать для надзора за применением антибиотиков в национальном масштабе и для участия в региональных и мировых системах надзора.

Для отслеживания тенденций в применении противомикробных препаратов ВОЗ рекомендует использовать простые показатели (особенно в тех случаях, когда систематический надзор не осуществляется) и предоставляет местным учреждениям инструкции по выявлению недостатков и приоритетных областей, требующих вмешательства^{41,42}. Среди показателей, позволяющих определить модели использования, процент встречаемости антибиотика в рецептурной практике, количество случаев пневмонии, леченной рекомендованным антибиотиком, количество инфекций верхних дыхательных путей, леченных антибиотиками, количество случаев диареи, леченной антибиотиками, и количество пациентов, принимающих антибиотики без назначения врача. Проведение исследований по этим показателям на местном и национальном уровне может дать ценный материал для мониторинга изменений, происходящих с течением времени в результате принятия соответствующих мер^{43,44}.

3.2 Примеры надзора за применением противомикробных препаратов и наблюдения за АМР во всем мире

Наблюдение за АМР на уровне государства осуществляется

во многих странах, часто в сотрудничестве с мультицентральными, национальными и даже международными сетями. Надзор за применением противомикробных препаратов и соответствующие сети присутствуют в основном в странах с высоким уровнем дохода. Данные об использовании препаратов в других уголках земного шара можно получить с помощью проведения исследований на местном уровне, а также из таких источников, как рыночные инструменты отслеживания объемов продаж. Ниже приведено несколько примеров, которые иллюстрируют спектр и разнообразие мероприятий по сбору данных, проводимых в настоящее время.

Наблюдение за АМР

Существующие сети наблюдения и надзора значительно различаются по масштабу деятельности: от объединений референс-лабораторий до сетей, включающих в себя все типы медицинских лабораторий. Они могут специализироваться только на некоторых бактериях или типах исследуемых материалов или охватывать все их виды (таблица 2.1)⁴⁵. Результаты работы также могут быть представлены по-разному: от резюме до полноценных отчетов по всем штаммам. Сети могут формироваться на местном уровне, на уровне различных центров, на национальном или международном уровне. В рамках вставки 2.2. сравниваются особенности двух международных систем наблюдения и надзора.

Таблица 2.1. Сети наблюдения и надзора, специализирующиеся на определенных микроорганизмах

Глобальная сеть по надзору за заболеваниями, передающимися с пищевыми продуктами, (GFN) – микроорганизмы, передающиеся с пищевыми продуктами, например, *Salmonella* и *Campylobacter*.

Программа надзора за лечением заболеваний, вызванных гонококками, и их лечением противомикробными препаратами (действует в трех регионах ВОЗ: Западно-Тихоокеанском регионе, Юго-Восточной Азии, а также в Американском регионе)

Региональная система вакцинации (SIREVA) – заболевания, управляемые с помощью вакцинопрофилактики, в том числе вызванные *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *N. Meningitidis*.

Лабораторный центр контроля заболеваний (Канада) (LCDC) и проект, реализуемый совместно с Панамериканской организацией здравоохранения – *Salmonella* и *Shigella*, *Vibrio cholerae*

Источник: печатается по адаптированным материалам⁴⁵ с разрешения издательства Elsevier.

^c <http://www.paho.org/english/hcp/hct/eer/antimicrob.htm>

^d <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx>

Вставка 2.2. Описание двух международных сетей наблюдения за АМР: Панамериканской организации здравоохранения и EARS-Net

За десять лет и Панамериканская организация здравоохранения, и Европейская сеть по наблюдению за антимикробной резистентностью (EARS-Net) (в прошлом Европейская система по наблюдению за антимикробной резистентностью, EARSS) создали свою международную сеть на государственных уровнях, осуществляющих качественное наблюдение за АМР в больницах. Система наблюдения Панамериканской организации здравоохранения основана на анализе данных о чувствительности всех штаммов на уровне отдельных стран с последующим обобщением данных, поступающих из стран-участниц⁴. EARS-Net проводит централизованный анализ данных о чувствительности все большего количества видов бактерий, выделяемых из крови и спинномозговой жидкости. Данные Панамериканской организации здравоохранения используются для информационной и иной поддержки мероприятий местного значения по сдерживанию АМР, тогда как EARS-Net ориентируется на борьбу с АМР на государственном уровне и связывает ее с потреблением противомикробных препаратов на уровне Европы⁴.

Во всех регионах ВОЗ были реализованы различные региональные инициативы по осуществлению наблюдения (таблица 2.2)⁴⁵. Некоторые из них координируются региональными офисами ВОЗ, остальные – другими региональными органами.

Таблица 2.2. Сети наблюдения за АМР обычных патогенных бактерий в регионах ВОЗ

Регион	Наименование программы	Годы работы	Участники	Наблюдаемые микроорганизмы
AFR	Интегрированная система надзора и реагирования на заболевания (IDSR)	2002 г. – настоящее время	43 страны	8 эпидемиологически опасных видов микроорганизмов
AMR	Латиноамериканская сеть наблюдения за антимикробной резистентностью (ReLAVRA)	1996 г. – настоящее время	21 страна 519 лабораторий	16 видов патогенных микроорганизмов Все типы материалов
EMR	Антимикробная резистентность в Средиземноморском регионе (ARMed)	2001–2005 гг.	9 стран 27 лабораторий	7 видов патогенных микроорганизмов Кровь и спинно-мозговая жидкость
	Региональная программа по наблюдению за АМР	Предлагается		28 видов микроорганизмов Все типы материалов
EUR	Европейская система по наблюдению за антимикробной резистентностью (EARSS)	1999–2009 гг.	33 страны 917 лабораторий	7 видов патогенных микроорганизмов
	Европейская сеть по наблюдению за антимикробной резистентностью (EARS-Net)	2010 г. – настоящее время	28 стран 886 лабораторий	Кровь и спинно-мозговая жидкость
SEAR	Система наблюдения на национальном и региональном уровне	Предложена в 2010 г.		
WPR	Региональная программа по наблюдению за АМР	1990–2000 гг.	13 стран	22 вида микроорганизмов Все типы материалов

AFR: Африканский регион; AMR: Американский регион; EMR: Восточно-Средиземноморский регион; EUR: Европейский регион; SEAR: Юго-Восточная Азия; WPR: Западно-Тихоокеанский регион

Источник: печатается по адаптированным материалам⁴⁵ с разрешения издательства Elsevier.

Помимо данных об АМР, получаемых в процессе повседневной деятельности клинических лабораторий, референс-лаборатории дают более подробную информацию о выделенных микроорганизмах. Некоторые из этих лабораторий входят в государственную систему здравоохранения (например, те, которые специализируются на серотипировании штаммов *Salmonella*). Инициативы, финансируемые за счет частного капитала, такие как Азиатская сеть по надзору за резистентными патогенами (ANSORP), Проект по надзору за применением противомикробных препаратов SENTRY и Программа по ежегодному сбору информации о результатах тестирования чувствительности к меропенему (MYSTIC), также предоставляют данные о значимых резистентных бактериях. Обобщение таких данных дает дополнительную информацию и помогает осуществлять перекрестную проверку результатов, полученных в клинических лабораториях.

Другие инициативы, такие как Международный центр наблюдения за источниками антимикробной резистентности (ISRAR), деятельность которого координирует Международный союз за разумное применение антибиотиков (APUA), осуществляют сбор и анализ симбиотических микроорганизмов из окружающей среды и животного мира, которые могут служить резервуарами АМР. Глобальный офис АПУА в сотрудничестве с местными лабораториями в Индии, Республике Корея, Турции, Таиланде, Вьетнаме, Бангладеш, Грузии и Уганде осуществляет сбор бактерий, содержащихся в почве, воде и в организмах животных, и проводит предварительный анализ их характеристик и резистентности. Консультационная группа ВОЗ по комплексному наблюдению за антимикробной резистентностью (AGISAR) предпринимает попытки распространить глобальное наблюдение за антимикробной резистентностью на патогенные микроорганизмы, выделяемые у животных, употребляемых в пищу (см. также главу 4).

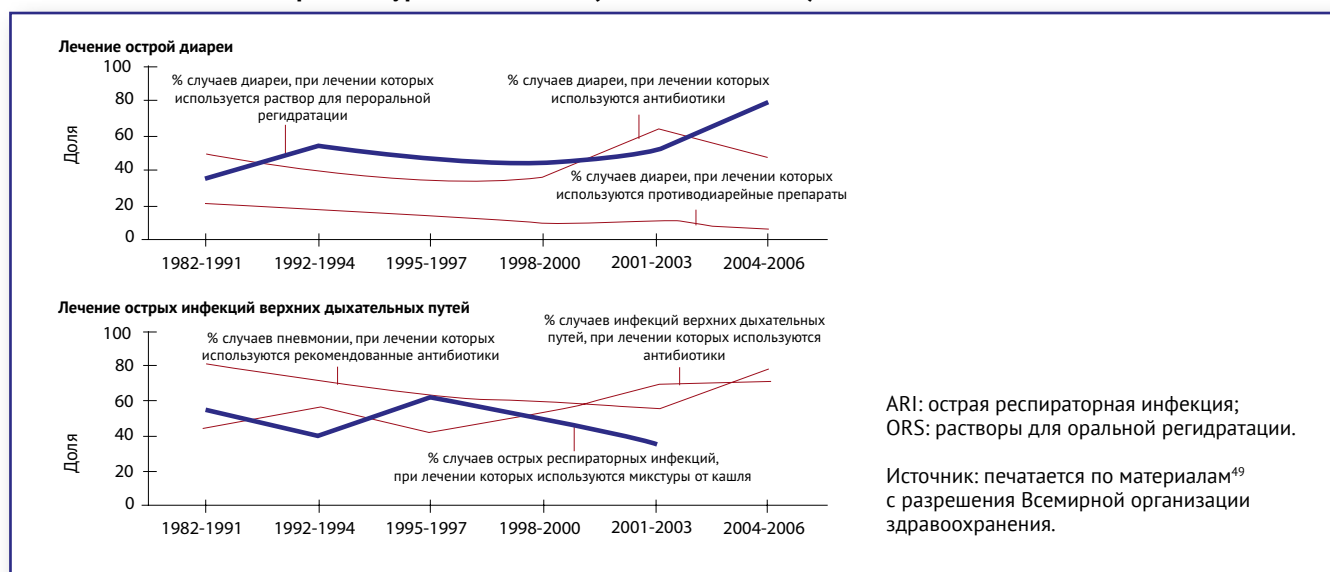
Надзор за применением противомикробных препаратов

Во многих странах данные об использовании противомикробных препаратов у пациентов, получающих лечение в государственных лечебно-профилактических учреждениях, находятся в открытом доступе.

Европейский проект по надзору за применением противомикробных препаратов (ESAC), деятельность которого теперь координирует Европейский центр по профилактике и контролю заболеваний (ECDC), собирает статистические данные о применении препаратов в больничных и внебольничных условиях по 34 европейским странам (вставка 2.5). Кроме того, ESAC проводит в сети Интернет исследование точечной превалентности, которое состоит в ежегодном проведении срезовых исследований использования противомикробных препаратов для лечения и профилактики в больницах^{46–48}.

Для выявления моделей использования препаратов в развивающихся странах и странах с переходной экономикой ВОЗ создала базу данных на основе 679 исследований, посвященных использованию препаратов при оказании первичной помощи. Исследования были проведены в 97 странах, а их результаты были опубликованы в период с 1990 по 2006 гг.^{30,49} Выявленные с их помощью случаи необоснованного применения антибиотиков для лечения инфекций верхних дыхательных путей и диареи за определенный период времени показаны на рис. 2.1. Такие данные позволяют оценить ситуацию в области использования противомикробных препаратов и определить возможные вмешательства.

Рис. 2.1. Использование антибиотиков для лечения инфекций верхних дыхательных путей и диареи в странах с низким и средним уровнем дохода (1980-е – 2006 гг.)



^e <http://www.tufts.edu/med/apua/research/israr.shtml>

^f http://www.who.int/foodborne_disease/resistance/agisar/en/index.html

Для оценки совокупного потребления антибиотиков используются также данные об объеме продаж, собранные из различных источников (вставка 2.3). Данные такого типа

оказались полезными для сравнения объемов потребления в различных странах одного региона за определенный период и для информационной поддержки политических решений.

Вставка 2.3. Данные об использовании противомикробных препаратов на основе данных об объеме продаж

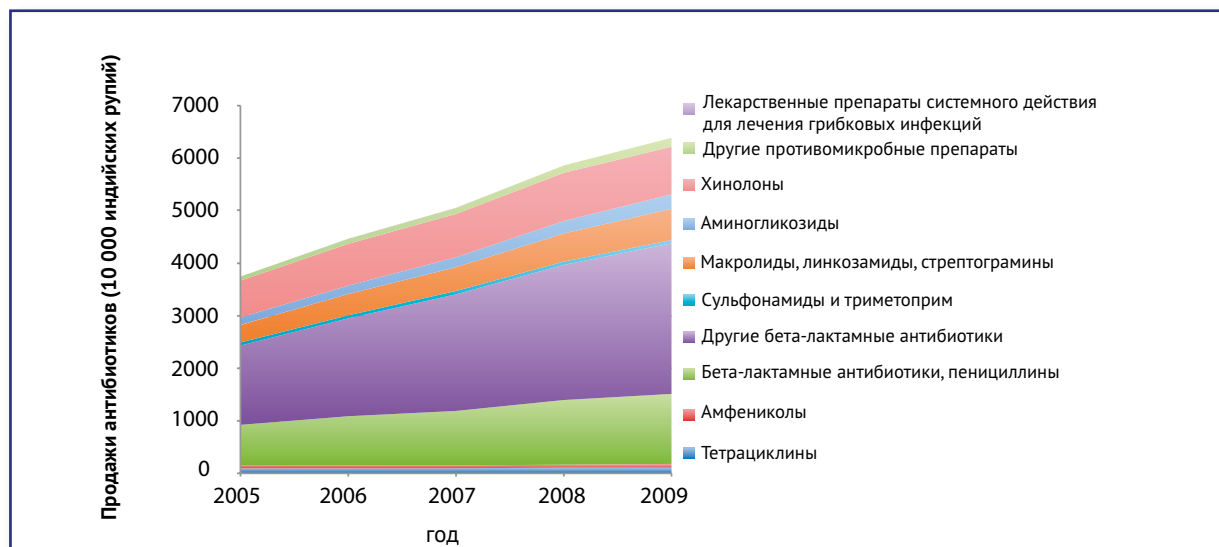
(1) Данные о розничных продажах в странах Латинской Америки

В Аргентине, Бразилии, Венесуэле, Колумбии, Мексике, Перу, Уругвае и Чили был проведен анализ предоставленных частными учреждениями данных о розничных продажах антибиотиков для орального приема и инъекций в период с 1997 по 2007 гг. Объем продаж каждого антибиотика в килограммах был пересчитан в установленных суточных дозах на 1000 жителей в сутки, за эталон был принят 1997 год. В Перу, Венесуэле, Уругвае и Бразилии совокупный объем потребления противомикробных препаратов увеличился, при этом самый высокий относительный прирост наблюдался в Перу и Венесуэле. В Мексике и Колумбии потребление некоторых классов антибиотиков сократилось, а в Аргентине и Чили в середине исследуемого периода было зафиксировано существенное снижение потребления ряда антибиотиков. Однако во всех странах было отмечено увеличение уровня применения хинолонов, а также других категорий противомикробных препаратов, что свидетельствует об изменении модели потребления. Собранные данные представляют собой актуальную доказательную базу для принятия политических решений, направленных на повышение эффективности применения противомикробных препаратов⁵⁰.

(2) Потребление препаратов в Индии по данным Межконтинентальной маркетинговой службы (IMS)

По данным IMS, в целом объем расходов на все исследуемые классы противомикробных препаратов в Индии в период с 2005 по 2009 гг. увеличился (рис. 2.2)³²

Рис. 2.2. Применение противомикробных препаратов в Индии (2005–2009 гг.)



INR: индийская рупия

Источник: печатается по материалам³² с разрешения Центра динамики заболеваний, экономики и политики.

Многие лечебно-профилактические учреждения, особенно в странах с высоким уровнем дохода, в ходе повседневной деятельности регистрируют и хранят историю болезни пациентов в электронном виде для целей учета и отчетности.

Сейчас реализуется ряд новых инициатив, направленных на оптимизацию использования собранных таким образом данных для оценки и повышения эффективности применения противомикробных препаратов (вставка 2.4).

Вставка 2.4. Выявление и элиминация бактерий с помощью информационных технологий – проект DebugIT

Проект DebugIT, который финансируется из средств 7-й Рамочной программы Европейского союза, направлен на повышение эффективности лечения антибиотиками за счет использования данных, которые собираются в процессе повседневной деятельности и хранятся в электронном виде в информационных системах больниц и пунктов первичной медицинской помощи. В них обычно содержится информация о пациентах и их заболеваниях, патогенах и медикаментозном лечении. Цель проекта состоит в том, чтобы приобрести новые знания за счет более глубокого анализа данных и использовать полученные знания для совершенствования процессов принятия решений в сфере борьбы с инфекционными заболеваниями^g.

В некоторых отчетах выявляются случаи очевидно избыточного применения противомикробных препаратов, увеличивающего финансовую нагрузку на ограниченные бюджеты государственных систем здравоохранения, и регистрируется положительное воздействие регуляторных мер просветительских мероприятий^{h1, h2}.

надзор за применением противомикробных препаратов и резистентностью к ним. Комбинированный надзор помогает лучше понять соотношение между потреблением и резистентностью и внедрить важные изменения в политику, которые повлияют на тенденции в развитии АМР. Подобная инициатива с участием нескольких стран описана во вставке 2.5.

Комбинированный надзор за потреблением препаратов и за резистентностью к ним

В странах с налаженной системой здравоохранения целесообразным и полезным оказался комбинированный

Вставка 2.5. Надзор за применением противомикробных препаратов и наблюдение за резистентностью к ним в Европе

За последнее десятилетие в нескольких европейских странах были достигнуты значительные улучшения по ряду аспектов применения противомикробных препаратов и резистентности к ним. Во многом эти достижения были обусловлены сотрудничеством в рамках двух проектов, которые финансируются из бюджета ЕС и координируются Европейским центром по профилактике и контролю заболеваний (ECDC).^h

- Европейская сеть по надзору за применением противомикробных препаратов (ESAC-Net, в прошлом Европейский проект по надзору за применением противомикробных препаратов, ESAC): ESAC-Net собирает статистические данные о потреблении противомикробных препаратов в больничных и внебольничных условиях по 34 европейским странам. В рамках ESAC-Net была проведена разработка и валидация протоколов количественных измерений и качественных описаний моделей применения противомикробных препаратов. Кроме того, ESAC-Net активно убеждает государственные органы власти и Европейскую комиссию принять меры для повышения эффективности использования противомикробных препаратов в Европеⁱ.
- Европейская сеть по наблюдению за антимикробной резистентностью (EARS-Net, в прошлом Европейская система по наблюдению за антимикробной резистентностью, EARSS): EARS-Net собирает данные о семи значимых для системы здравоохранения патогенных микроорганизмах, получаемых из проб крови и спинномозговой жидкости свыше чем в 1400 учреждениях здравоохранения более чем в 30 европейских странах^j.

^g <http://www.debugit.eu/>

^h http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/european_surveillance_networks/Pages/european_surveillance_networks.aspx

ⁱ <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/ESAC-Net/Pages/index.aspx>

^j <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net>

Результаты исследований ESAC-Net и EARS-Net ежегодно обнародуются Европейским центром по профилактике и контролю заболеваний по случаю Европейского дня знаний об антибиотиках (18 ноября) – эта ежегодная кампания проводится для государственных органов власти, медицинских работников, СМИ и населения с целью информировать их об угрозе, возникающей вследствие необоснованного употребления противомикробных препаратов, и о трудностях, связанных с появлением резистентных микроорганизмов^k.

В рамках проекта «Антимикробная резистентность в Средиземноморском регионе» (ARMed) удалось собрать данные об использовании противомикробных препаратов лишь в нескольких больницах, при этом данные о внебольничном использовании вообще не были представлены в исследовании⁵³. Однако в регионе был зафиксирован в целом высокий уровень потребления антибиотиков по сравнению со странами Южной Европы – эти результаты служат доказательством пользы мер,

направленных на сокращение применения антибиотиков.

Комбинируемое наблюдение за резистентностью к препаратам и надзор за их потреблением на внебольничном уровне проводится редко, особенно в странах с низким и средним уровнем доходов; соответствующие данные в основном получаются за счет реализации пилотных исследовательских проектов (вставка 2.6).

Вставка 2.6. Пилотные проекты по наблюдению за резистентностью к препаратам и их использованием на внебольничном уровне

Реализованные в ЮАР и Индии пилотные проекты по наблюдению за АМР и надзору за использованием противомикробных препаратов на внебольничном уровне показали целесообразность создания таких систем и сбора полезных данных для принятия местными органами власти политических решений и целенаправленных мер. В лабораториях при крупных больницах было проведено исследование АМР на изолятах *E. coli*, выделенных из анализов амбулаторных пациентов. В нескольких видах учреждений, в том числе в государственных и частных клиниках и аптеках, в определенных географических областях были собраны данные об использовании антибиотиков. В Индии была отмечена высокая частота применения фторхинолонов для лечения большого количества различных инфекций, и среди штаммов *E. coli* был установлен высокий уровень резистентности к фторхинолонам.

Выводы, сделанные по итогам реализации этих проектов, могут послужить источником информации для инициатив по осуществлению надзора в условиях ограниченности ресурсов. Для создания жизнеспособных систем надзора и обеспечения сопоставимости данных, полученных из различных источников, необходимо решить проблемы, связанные с планированием, методологией, обработкой данных, организацией работы и финансированием³⁴.

3.3 Усиление лабораторного потенциала для наблюдения за АМР

Наличие оборудованных лабораторий и внедрение информационных технологий на уровне медицинских учреждений являются обязательными условиями для получения, сопоставления и анализа данных наблюдения, а также обмена этими данными⁵⁴. Нехватка квалифицированных лабораторий ощущается до сих пор, особенно в странах с низким уровнем дохода². По результатам всемирного исследования, проведенного ВОЗ в 2007 году, было установлено, что в целом только в 61% опрошенных стран имеются референс-лаборатории, которые осуществляют наблюдение за АМР на национальном уровне (55% в странах с низким уровнем дохода,

55% в странах со средним уровнем дохода и 84% в странах с высоким уровнем дохода)⁴³.

Качество результатов лабораторных исследований, вне всякого сомнения, имеет определяющее значение для осуществления наблюдения. Для этого необходимо, чтобы в лабораториях постоянно действовали программы обеспечения качества, такие как внутренние процедуры контроля качества и внешние программы контроля качества (EQA). Во многих странах такие системы уже действуют. Несколько систем обеспечения качества было создано в рамках инициатив по осуществлению наблюдения в регионах ВОЗ (таблица 2.3), причем некоторые из них охватывают два или более регионов⁴⁵.

^k <http://www.ecdc.europa.eu/en/eaad/Pages/Home.aspx>

Таблица 2.3. Региональные внешние программы контроля качества наблюдений за обычными патогенными бактериями

AFR: Внешняя программа контроля качества – офис ВОЗ в Лионе и Национальный институт инфекционных заболеваний (ЮАР)

AMR: Латиноамериканская сеть наблюдения за антимикробной резистентностью (ReLAVRA) – Панамериканская организация здравоохранения и Институт Мальбрана (Аргентина)

EMR: Внешняя программа обеспечения качества – офис ВОЗ в Лионе Центральная бактериологическая лаборатория (Оман)

Проект «Антимикробная резистентность в Средиземноморском регионе» (ARMed) – Национальный план внешних программ контроля качества (NEQAS) (Соединенное Королевство)

EUR: Национальный план внешних программ контроля качества (NEQAS) в сотрудничестве с EARSS/EARS-Net

WPR: Королевский колледж патологий, Программы контроля качества в Австралии
Региональная внешняя программа контроля качества – Тихоокеанский учебный центр подготовки младшего медперсонала (Новая Зеландия)

AFR: Африканский регион; AMR: Американский регион; EMR: Восточно-Средиземноморский регион; EUR: Европейский регион; SEAR: Юго-Восточная Азия; WPR: Западно-Тихоокеанский регион

Источник: печатается по адаптированным материалам ⁴⁵ с разрешения издательства Elsevier.

Опыт работы в регионах показывает, что создание систем обеспечения и контроля качества в целях осуществления наблюдения имеет положительное дополнительное действие в виде повышения эффективности работы лабораторий в целом (вставка 2.7).

Вставка 2.7. Региональная сеть по наблюдению за АМР способствует повышению качества исследований: Панамериканская организация здравоохранения

За десять с лишним лет AMRO/ПАНО* создали в странах – участницах сети лабораторий по наблюдению за АМР. Их поле деятельности охватывает циклы ввода и проверки данных, выявление проблем и уведомление о них, проверку квалификации, взаимную оценку и решение проблем в ходе ежегодных рабочих заседаний, инспектирование лабораторий и периодические проверки в целях повышения качества исследований как сопутствующего продукта работы региональной сети по наблюдению за АМР. Это процесс организован на основе классических методов управления, таких как непрерывное повышение качества, опора на совместную работу, взаимодействие и поддержка сотрудников лабораторий, работающих в разных местах³.

*AMRO/ПАНО – Региональное бюро ВОЗ для стран Америки / Панамериканская организация здравоохранения

Для облегчения анализа результатов исследований чувствительности к противомикробным препаратам Сотрудничающий центр ВОЗ по наблюдению за АМР при клинике Brigham and Women's в Бостоне (США) с 1989 года разрабатывал и усовершенствовал программное обеспечение базы данных на основе операционной системы Windows – WHONET¹. WHONET является бесплатной программой и используется более чем в 100 странах для осуществления деятельности по наблюдению

за АМР на местном, национальном и региональном уровне свыше чем в 1500 лабораториях при клиниках, учреждениях государственной системы здравоохранения, ветеринарных лечебницах и предприятиях пищевой промышленности (таблица 2.4). Во вставке 2.8 описано применение WHONET для выявления тенденций в развитии метициллин-резистентного золотистого стафилококка.

¹ www.whonet.org

Таблица 2.4. Использование программного обеспечения WHONET в регионах ВОЗ

Регионы ВОЗ	Количество стран
Африканский регион	13
Восточно-Средиземноморский регион	15
Европейский регион	39
Американский регион	25
Юго-Восточная Азия	6
Западно-Тихоокеанский регион	13
Итого	111

Источник: WHONET. Печатается с разрешения ВОЗ.

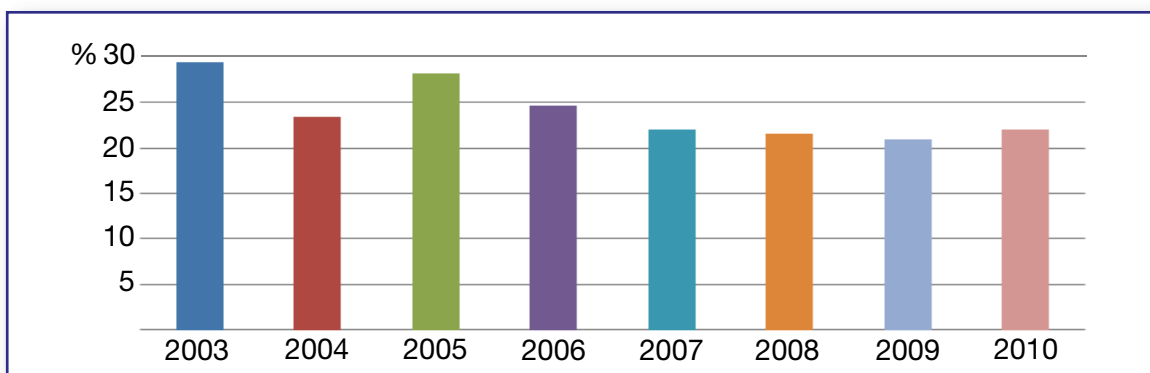
Пользователи могут взаимодействовать друг с другом через программы, основанные на интернет-технологиях. Благодаря новейшим техническим достижениям удалось сделать программу более удобной для пользователей и внедрить в нее такие функции, как автоматическая интерпретация данных и система оповещений. Программа позволяет оперативно оформлять электронные отчеты на основе введенных данных о результатах

анализов пациента. Интеграция в WHONET бесплатной программы по выявлению вспышек эпидемии SaTScan[™] позволила более эффективно выявлять как внутрибольничные, так и внебольничные вспышки эпидемии^{55,56}. Существуют и другие, более усовершенствованные программы, которые можно использовать для этих целей.

Вставка 2.8. Мониторинг метициллин-резистентного золотистого стафилококка в Малайзии

Реализация Государственной программы Малайзии по наблюдению за антимикробной резистентностью началась в 1990 году. В рамках программы в 16 крупных больницах были собраны результаты обычных исследований на чувствительность к антибиотикам с последующим их анализом с помощью программы WHONET. Доля метициллин-резистентного золотистого стафилококка сократилась с 29,5% в 2003 году до 22% в 2010 году.

Рис. 2.3. Доля метициллин-резистентного золотистого стафилококка в 16 больницах Малайзии (2003–2010 гг.)



Источник: Институт медицинских исследований при Министерстве здравоохранения Малайзии. Данные не опубликованы, получены частным образом в 2011 году. Печатается с разрешения автора.

^m www.satscan.org

В контексте борьбы с конкретными инфекциями упоминаются также усиление лабораторного потенциала и укрепление связей между лабораториями. Примером успешного решения этой задачи являются глобальные лабораторные сети ВОЗ по надзору за туберкулезом с множественной/широкой лекарственной резистентностью и за резистентностью к антиретровирусным препаратам. Глобальная лабораторная инициатива (GLI) представляет собой сеть партнерских организаций из разных стран, целью которой является ускорение и расширение доступа к гарантированно качественным услугам лабораторий в ответ на трудности, связанные с диагностированием туберкулеза, особенно в случае коинфекции ВИЧ и туберкулеза, а также туберкулеза с лекарственной резистентностью. GLI уделяет особое внимание туберкулезу в рамках многостороннего комплексного подхода к усилению потенциала лабораторий.

Усилению лабораторного потенциала уделяется внимание и в рамках надзора за заболеваниями, передающимися с пищевыми продуктами, и прочими кишечными инфекциями. Глобальная сеть по надзору за заболеваниями, передающимися с пищевыми продуктами (GFN), на национальном и региональном уровнях способствует усилению потенциала лабораторий в сфере надзора за основными патогенами, передающимися с пищевыми продуктами, и развитием антимикробной резистентности. Несколько стран оказывают финансовую поддержку инициативе и выделяют специалистов для проведения тренингов.

Некоторые страны, в которых налажено регулярное наблюдение, начали изучать возможность применения молекулярных технологий для повышения ценности получаемой информации (вставка 2.9).

Вставка 2.9. Включение молекулярных исследований в сферу наблюдения: примеры различных стран

В Греции существует сеть по наблюдению за AMP^o, в рамках которой осуществляется анализ результатов исследований штаммов, полученных из 40 больниц. Результаты анализа публикуются на сайте и передаются в сеть EARS-Net. Данные используются с целью отбора штаммов для молекулярных исследований, призванных выявить новые проблемы и направления, в отношении которых следует принимать целенаправленные меры (например, определение группы больниц, в которых были получены первые штаммы *Proteus mirabilis*, несущие ген VIM-1 металло-бета-лактамазы)⁵⁷.

В Аргентине действует сеть по наблюдению за AMP, в рамках которой осуществляется анализ результатов исследований штаммов, полученных из 70 больниц. Основные выводы по итогам анализа ежегодно передаются в AMRO/ПАНО для включения в отчеты по наблюдению за AMP. На данный момент рассматривается возможность выполнения подробного совместного анализа объединенных массивов данных в сотрудничестве с другими странами – участниками Панамериканской организации здравоохранения. Лаборатория, созданная при аргентинской сети, отбирает штаммы для дополнительного молекулярного исследования, например, на наличие бета-лактамаз расширенного спектра.

В рамках Латиноамериканской сети по наблюдению за антимикробной резистентностью были разработаны горизонтальные процедуры взаимодействия, способствующие выявлению новых механизмов резистентности в странах Латинской Америки и Карибского бассейна. С ее помощью было получено первое подтверждение обнаружения метало-бета-лактамазы из Нью-Дели (NDM), выделенной в Латинской Америке из штамма *Klebsiella pneumoniae*.

Самой значительной инициативой на данный момент является рабочая группа Референс-лаборатории по стафилококкам (SRL)⁵⁸. Она отслеживает клоны *S. aureus* (метициллин-резистентного и метициллин-чувствительного золотистого стафилококка), имеющие особое значение для здравоохранения в континентальной части Европы. Инициатива ее создания исходила от участников EARSS. В группу входят референс-лаборатории и экспертные лаборатории, которые собирают и классифицируют штаммы более чем из 400 больниц 28 европейских стран. Результаты публикуются с помощью интерактивного картографического инструмента^q.

3.4 Использование данных наблюдения на национальном и международном уровне

Наблюдение само по себе не приводит к снижению AMP, но собранные данные могут использоваться для отслеживания появления и распространения резистентных штаммов, а также в образовательных целях и, что еще важнее, в целях предоставления информации для принятия на уровне лечебных учреждений, стран и международного сообщества мер по

сокращению потребления противомикробных препаратов и обеспечению их обоснованного применения.

Информация размещается в открытом доступе несколькими организациями, которые постоянно обновляют наглядные данные об уровне AMP в определенных географических зонах и/или публикуют соответствующие отчеты (к примеру, EARS-Net). На некоторых наиболее современных интерактивных сайтах данные публикуются в режиме реального времени, что позволяет информировать общественность о проблеме и ее важности, а также стимулировать принятие необходимых мер (рис. 2.4).

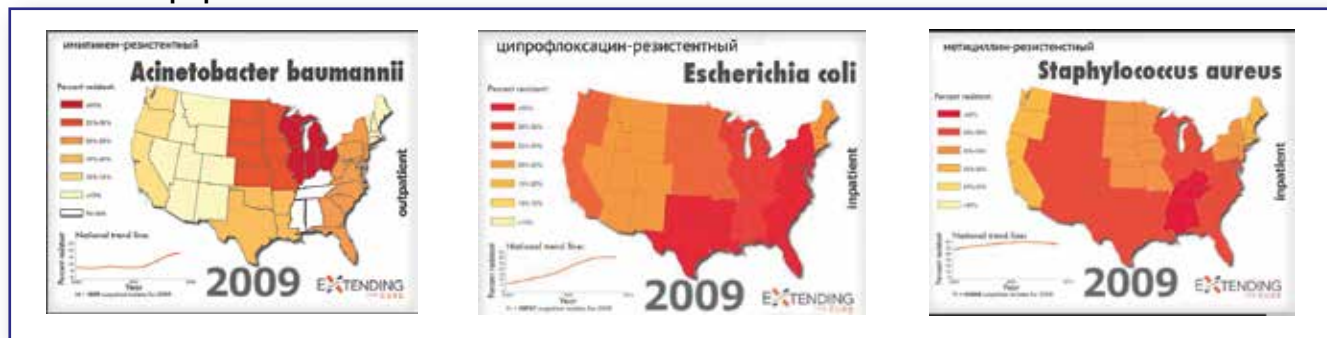
ⁿ <http://www.stoptb.org/wg/gli/default.asp>

^o <http://www.who.int/gfn/en/index.html>

^p <http://www.mednet.gr/whonet/>

^q www.spatialepidemiology.net/srl-maps

Рис. 2.4. Примеры распространенности некоторых резистентных патогенов в определенных географических зонах



На сайте размещены карты, на которых отображаются постоянно обновляемые данные о различных резистентных патогенах за определенный период.

Источник: Центр динамики заболеваний, экономики и политики. Данные на 9 января 2012 г. Печатается с разрешения авторов.

Данные об АМР используются во многих странах для оценки текущей ситуации и определения тенденций.

Данные об использовании противомикробных препаратов способствовали обсуждению этой проблемы на национальном уровне, пропаганде более эффективного их применения и успешному принятию соответствующих мер (рис. 2.5)⁵⁹. С помощью подобных данных можно оценить и эффект от принятия таких мер. Благодаря

доказательствам, основанным на данных наблюдений, несколько стран Европы получили политическую и иную необходимую поддержку для реализации масштабных кампаний по сокращению применения антибиотиков и сдерживанию распространения патогенных бактерий. Пример того, как Франции удалось изменить ход событий, приведен в главе 3.

Рис. 2.5. Совокупный объем применения антибиотиков в рамках амбулаторного лечения в 32 странах, 2009 год



Применение антибиотиков в амбулаторном лечении, т. е. вне стационара, выражено в установленных суточных дозах на 1000 жителей в сутки (DID).

Источник: печатается по адаптированным материалам ⁵⁹ с разрешения Европейского проекта по надзору за применением противомикробных препаратов (ESAC).

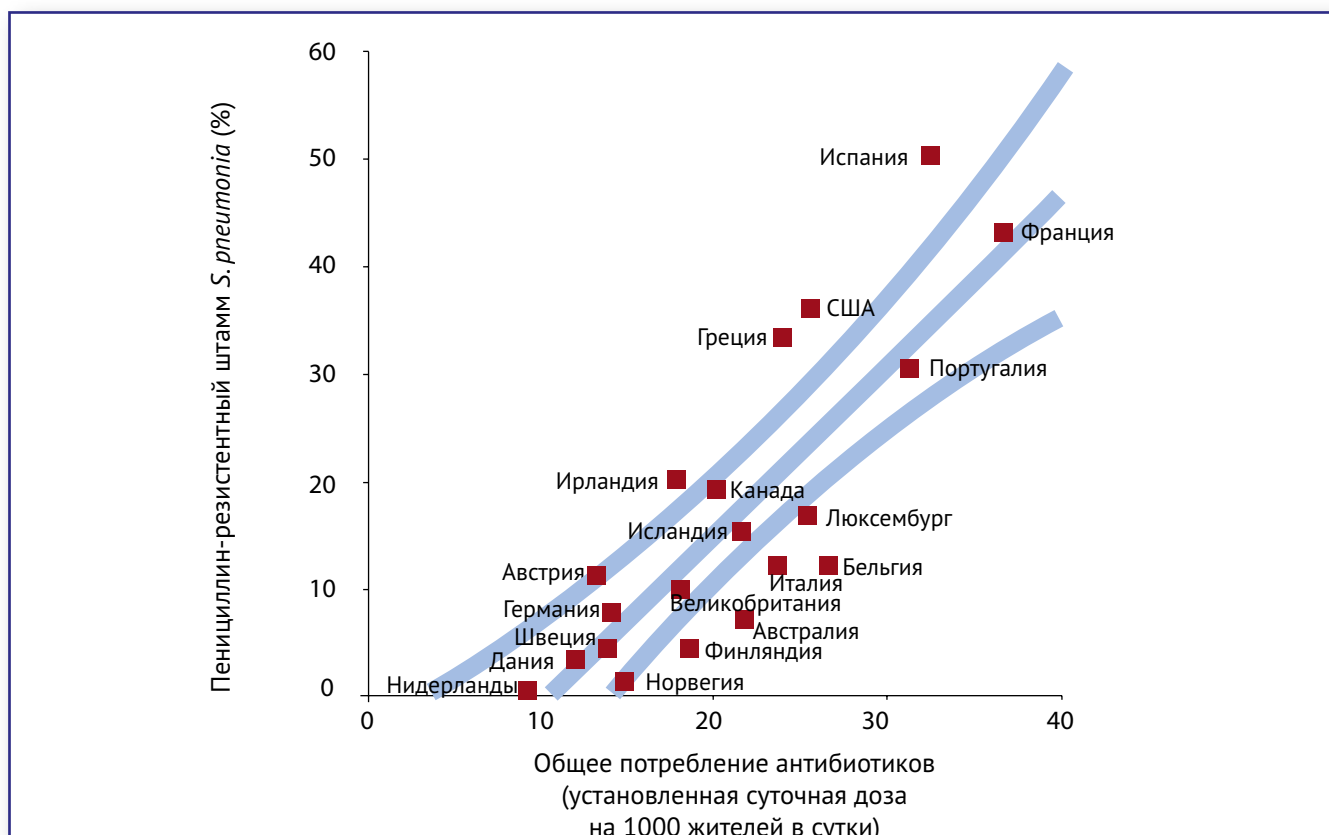
[†] <http://www.cddep.org/resistancemap>

⁵ http://www.esac.ua.ac.be/main.aspx?c=*ESAC2&n=50036

Данные комплексных наблюдений продуктивно использовались для демонстрации связей между использованием антибиотиков и АМР и для оказания влияния на политику. В нескольких странах с высоким уровнем дохода были получены данные, свидетельствующие об увеличении потребления препаратов и повышении резистентности к ним. Эти результаты способствовали принятию мер по сокращению использования антибиотиков. К примеру, в Австрии рост применения

фторхинолонов при амбулаторном лечении сопровождался повышением резистентности к этому классу антибиотиков среди инвазивных штаммов *E. coli* — с 7% в 2001 году до 25,5% в 2007 году⁶⁰. Данные о совокупном объеме потребления антибиотиков и АМР соответствующих бактерий в различных странах приведены на рис. 2.6⁶¹.

Рис. 2.6. Потребление антибиотиков и уровень АМР в ряде стран за период 1990–2000 гг.



DDD: установленная суточная доза

Совокупный объем потребления антибиотиков у амбулаторных пациентов по сравнению с распространенностью пенициллин-резистентного *Streptococcus pneumoniae* в 20 промышленно развитых странах.

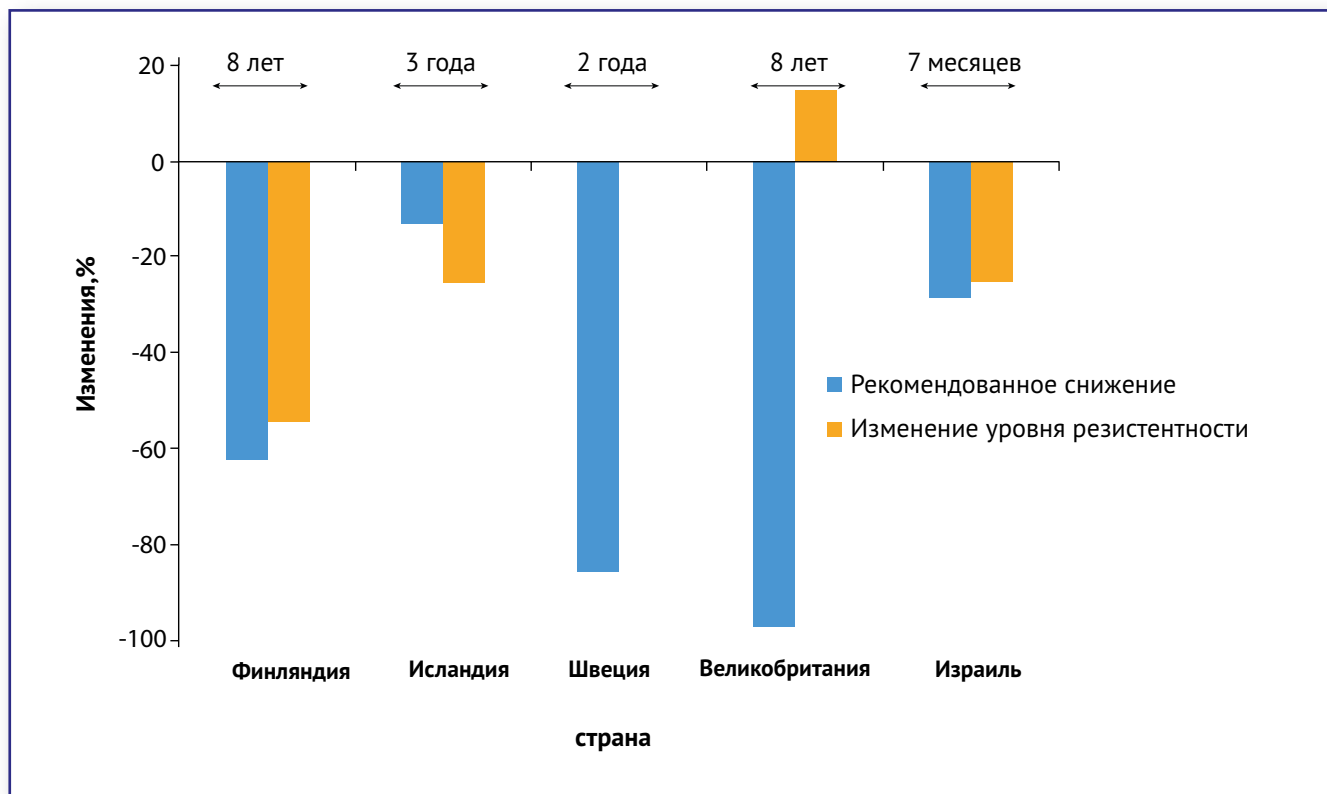
Источник: печатается по материалам ⁶¹ с разрешения авторов.

Данные наблюдения показывают также, что влияние сокращения потребления антибиотиков на степень резистентности носит неоднозначный характер и что сокращение резистентности после ее появления и распространения сопряжено с трудностями.

На рис. 2.7 наглядно показано, что сокращение использования

антибиотиков не всегда ведет к снижению резистентности к ним⁶². Но есть и положительные примеры: данные, поступившие из Израиля, подтверждают, что введение по всей стране ограничений на использование хинолона немедленно привело к повышению чувствительности штаммов *E. coli*, полученных из мочи, к хинолонам.

Рис. 2.7. Воздействие сокращения потребления антибиотиков на распространенность АМР среди населения



В каждой паре столбцов указано изменение количества назначаемых противомикробных препаратов (в процентах) и воздействие такого изменения на распространенность резистентности. Финляндия – использование макролида и резистентность к макролиду, *S. pyogenes*; Исландия – общий объем антибиотиков, назначаемых детям, и резистентность к пенициллину, *S. pneumoniae*; Швеция – использование триметилоприма и резистентность к триметилоприму, *E. coli*; Соединенное Королевство – использование препаратов сульфонида и резистентность к сульфонидаму, *E. coli*; Израиль – использование хинолона и резистентность к хинолону, *E. coli*.

Источник: печатается по материалам⁶² с разрешения издательства Oxford University Press.

С учетом различного опыта, описанного в документах, «действенность» принятых мер может выражаться только в стабилизации уровня лекарственной резистентности или в «снижении темпов роста лекарственной резистентности», которое с трудом поддается количественному измерению. Такие результаты стали стимулом для исследования различных аспектов проблемы с целью более глубокого понимания связи между использованием антибиотиков и АМР.

На уровне местных учреждений здравоохранения, в которых данные наблюдений используются как руководство при принятии решения о назначении того или иного лечения отдельным пациентам, эта информация также послужила стимулом для принятия мер, направленных на повышение эффективности использования антибиотиков, профилактики и контроль инфекций, а также проведение исследовательской работы.

4. Последствия АМР для пациентов и общества

Бремя, связанное с распространением внутрибольничных и внебольничных инфекций, вызванных резистентными к противомикробным препаратам микроорганизмами, может различаться в зависимости от страны и региона, но систематически накапливаемых данных, которые могли бы это подтвердить, крайне недостаточно. На основе данных, собранных в лечебных учреждениях Европейской сетью по наблюдению, и ранее опубликованных сведений об относительных рисках были вычислены дополнительные расходы и уровень смертности в связи с АМР. Эти расчеты показывают, что в данном регионе увеличение уровня смертности от определенных видов внутрибольничных инфекций, вызванных резистентными бактериями, составляет более 25 тыс. человек в год, а дополнительные медицинские расходы и потери от снижения производительности достигают по меньшей мере 1,5 млрд евро в год⁸. У амбулаторных пациентов в США прирост смертности в связи с инфекциями, вызванными резистентными микроорганизмами, составляет

более 63 тыс. человек в год⁶³. По оценкам канадских экспертов, дополнительные прямые расходы на госпитализацию по поводу инфекций, вызванными резистентными микроорганизмами, по сравнению с инфекциями, вызванными чувствительными микроорганизмами, достигают 9–14 млн долл. США. Скрининг пациентов на наличие резистентных микроорганизмов при поступлении в стационар увеличивает расходы еще на 10 млн долл. США, а размещение пациентов с соблюдением мер предосторожности для предотвращения распространения инфекции среди остальных пациентов обходится еще в 16 млн долл. США⁹. Информации о воздействии АМР на инфекции, распространяющиеся на бытовом уровне, крайне мало. В странах с низким и средним уровнем дохода последствия АМР для внутрибольничных и внебольничных инфекций, скорее всего, проявляются в более тяжелой форме.

Получить данные о воздействии АМР на отдельных пациентов позволяет фармаконадзор (вставка 2.10).

Вставка 2.10. Фармаконадзор позволяет определить связь между несостоятельностью лечения и АМР

По определению ВОЗ, фармаконадзор — это «наука и действия, связанные с выявлением, оценкой, пониманием и предотвращением неблагоприятных реакций или каких-либо других проблем, связанных с лекарственными средствами». Сотрудничающий центр ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств (Центр мониторинга в Упсале, УМС) провел под эгидой 7-й Рамочной программы Европейской комиссии пилотное исследование, которое определило потенциал выявления связи между несостоятельностью лечения и АМР с помощью отчетов о безопасности применения препарата у отдельных пациентов (ICSR).

В глобальной базе данных ВОЗ VigiBase, в которой содержатся отчеты о безопасности применения препарата у отдельных пациентов, 9-е место по частоте среди всех видов отрицательных реакций занимают различные случаи отсутствия ожидаемого терапевтического эффекта. Специалисты изучили 138 400 таких отчетов, чтобы выявить географические зоны, характеризующиеся существенно более высокой концентрацией случаев несостоятельности лечения противомикробными препаратами и/или резистентности. По ряду подмножеств в базе данных, сформированных на основе количества отчетов о несостоятельном лечении противомикробными препаратами с различными активными веществами, было рассчитано соотношение наблюдаемых и ожидаемых результатов, при этом особое внимание уделялось концентрации случаев, зафиксированных в определенной стране или за определенный отрезок времени. Выявленные таким образом закономерности были распределены по важности, и пять наиболее распространенных из них подверглись более тщательному изучению.

Самые распространенные закономерности были связаны с локальными внутрибольничными вспышками, вызванными резистентными микроорганизмами, в том числе первый случай заражения *Pseudomonas* с множественной лекарственной резистентностью у амбулаторного пациента. В двух группах случаев было установлено, что применяемый противомикробный препарат не был некачественным, в остальных трех группах, сформированных по временному признаку, таких доказательств представлено не было. Для исключения вероятности применения некачественного/контрафактного препарата требуется провести более тщательное исследование.

Этот пилотный проект указывает на подход, который можно применять в мировом масштабе для определения воздействия АМР и выявления потенциально некачественных/контрафактных препаратов (Сотрудничающий центр ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств (Центр мониторинга в Упсале, УМС), данные не опубликованы, получены частным образом в 2011 году).

Поскольку существует множество различных антибиотиков, к которым может развиваться резистентность у многих различных патогенов, полностью осознать масштаб АМР непросто. Недавно для отражения этой сложной связи было предложено ввести понятие «индекса лекарственной резистентности». Индекс лекарственной резистентности отражает обобщенную информацию, собранную воедино с помощью «корзины» данных

о резистентности и потреблении различных антибиотиков. Данным о резистентности присваивается определенный вес в зависимости от интенсивности использования каждого антибиотика, и на этой основе рассчитываются индексы, показывающие масштаб проблемы АМР в целом и тенденции во времени и пространстве⁶⁴.

5. Проблемы и задачи

За последние десятилетия в сфере наблюдения за АМР сделан большой шаг вперед, но для достижения цели, заключающейся в обеспечении качественного наблюдения в мировом масштабе, предстоит сделать еще многое. Успешность существующих сетей наблюдения за АМР, судя по всему, во многом определяется двумя факторами: развитием компьютеризированных информационных технологий, благодаря чему упростилось участие в работе сети, и поддержкой со стороны государственной системы здравоохранения и других органов власти, которая способствует такому участию. При этом следующие проблемы и задачи не теряют своей актуальности.

Отсутствие единых определений в сфере наблюдения. Принятие на мировом уровне единых определений множественной лекарственной резистентности (MDR) общих бактериальных инфекций, — аналогичных принятым для туберкулеза — может способствовать распространению, сопоставлению и оценке информации об резистентности.

Отсутствие репрезентативных данных по различным географическим зонам. Для осуществления наблюдения используется лишь незначительный объем данных о результатах исследований на АМР, причем зачастую они используются таким образом, что приносят гораздо меньше пользы, чем могли бы. В некоторых регионах мира до сих пор отсутствуют возможности исследования на АМР бактерий, которые являются или могут являться возбудителями инфекции. Такое отсутствие данных из значительной части земного шара минимизирует пользу от наблюдения и не позволяет провести точный анализ тенденций с течением времени.

Недостаточный лабораторный потенциал. И в Стратегии ВОЗ 2001 года, и в программных документах по случаю Всемирного дня здоровья 2011 года усиление потенциала лабораторий названо важнейшей мерой для осуществления наблюдения за АМР. Для этого требуется модернизировать существующие лаборатории и создавать новые, а также повышать у сотрудников лабораторий навыки извлечения, интерпретации и распространения информации по каждому исследованию. Во многих странах до сих пор отсутствуют лаборатории, способные проводить диагностические исследования. Для создания жизнеспособных лабораторий, обеспечения качества их работы и налаживания эффективных цепей поставки политики и руководители должны изучить множество аспектов, таких как кадровые ресурсы, инфраструктура лабораторий, внешние программы оценки качества, системы поставок, стандартные протоколы и обучение.

Ограниченные возможности по проведению диагностических тестов. В условиях нехватки ресурсов приходится делать выбор между финансированием исследований на чувствительность к противомикробным препаратам и оплатой лечения, причем зачастую расходы приходится нести самим пациентам из собственных средств. Даже в странах с высоким уровнем

дохода инструменты диагностики на данный момент не всегда используются оптимальным образом. Помощь, направленная на более широкое применение диагностики в повседневной деятельности, и разработка диагностических экспресс-тестов, адаптированных к условиям нехватки ресурсов, способствовали бы повышению эффективности наблюдения и лечения пациентов.

Ограничения, связанные с управлением данными и возможностями создания сетей. Во многих частях света жизнеспособные сети отсутствуют как на национальном, так и на региональном уровнях. Но даже там, где они есть, они не всегда располагают достаточными возможностями для сбора, обработки и использования данных. Быстрое развитие информационных технологий заставляет оценивать и постоянно совершенствовать существующие системы.

Препятствия методологического характера. Создание надежных систем надзора за применением антибиотиков — еще более сложная задача, чем организация сетей наблюдения за АМР. Различия в поведении пациентов, организации оказания медицинской помощи, ведении учета, политике использования лекарственных препаратов и многие другие различия в большинстве стран делают эту задачу практически непосильной. Единого применимого метода сбора данных о совокупном потреблении или информации о принципах использования препаратов во всех учреждениях, странах или регионах по всему миру не существует. Для сбора сопоставимых данных из различных стран необходимо в первую очередь решить ряд проблем, связанных с методологией. А для осуществления наблюдения за АМР во многих странах предстоит создать условия для сбора, обработки и анализа данных, организации обратной связи и принятия мер по итогам анализа на уровне учреждений здравоохранения. Кроме того, в отличие от наблюдения за АМР, надзор за применением противомикробных препаратов относится сразу к нескольким клиническим дисциплинам, поэтому зачастую им занимаются провизоры, фармакологи и прочие специалисты другого профиля. Официальное включение такого надзора в конкретную дисциплину могло бы помочь в наращивании соответствующего потенциала.

Координация деятельности сетей по надзору и наблюдению. Кроме того, все более актуальной становится потребность в интеграции и контроле сетей. Компетентные органы в сфере здравоохранения должны играть более активную роль в организации и координации деятельности и функционала сетей по наблюдению за АМР на уровне различных центров, в том числе анализа данных и обратной связи⁶⁵. Интеграция программ наблюдения и надзора с программами контроля над применением антибиотиков на уровне учреждений и государства является логичным шагом в направлении более эффективного использования собранных данных. Одним из первых и наиболее устойчивых преимуществ внедрения инициативы по надзору и наблюдению может стать стимул к усилению потенциала за счет

участия учреждений, повышения качества и конструктивного сотрудничества партнеров в рамках сети, что наблюдалось в некоторых из вышеописанных примеров.

Включение данных наблюдений за животными. В идеале в программах надзора и наблюдения должны учитываться данные об использовании антибиотиков и АМР в ветеринарной практике и животноводстве (см. главу 4)⁶⁶. Страны, в которых существуют государственные базы данных об использовании противомикробных препаратов и АМР как у людей, так и у животных, могут установить взаимосвязь между совокупным объемом потребления препаратов и АМР на уровне страны. Датская объединенная программа по исследованиям и наблюдению за АМР^t показывает пример того, как выводы и тенденции, определенные по двум этим сегментам, могут быть изложены в одном документе, находящемся в свободном

доступе. Еще один пример – Комплексная программа Канады по наблюдению за антимикробной резистентностью (CIPARS)^u. Другие страны также собирают подобные данные в рамках различных инициатив.

Отсутствие данных о клинических последствиях. Несмотря на то, что существует ряд успешных примеров наблюдения за АМР и надзора за применением противомикробных препаратов, систематический сбор данных о клинических последствиях этого явления, таких как случаи несостоятельности лечения вследствие АМР, практически не ведется, и это серьезная недоработка. Для осознания того, какой ущерб наносит пациентам и обществу АМР, требуется приложить еще немалые усилия по разработке методик и систем сбора данных.

^t www.danmap.org

^u <http://www.phac-aspc.gc.ca/cipars-picra/index-eng.php>



Глава 3.

Меры по оптимальному
применению антибиотиков

Глава 3.

Меры по оптимальному применению антибиотиков

Проблема антимикробной резистентности во многом связана с необоснованным и зачастую чрезмерным применением антибиотиков. Употребление антибиотиков исключительно на основании назначения врача, тщательное соблюдение режима лечения, отказ от применения противомикробных препаратов в сельском хозяйстве и рыбоводстве и уничтожение недоброкачественных и контрафактных препаратов позволили бы снизить риск АМР, так как при ограниченном селекционном

давлении вероятность возникновения резистентности у микроорганизмов значительно ниже. Для урегулирования всех этих вопросов требуется принятие соответствующих нормативных документов и практических мер, которые, в свою очередь, невозможны без наличия политической воли и готовности руководства стран взять на себя ответственность за решение данной проблемы.

Общая информация

Резистентность к противомикробным препаратам возникает в результате их применения. Существование этой взаимосвязи очевидно на уровне как отдельных пациентов, так и населения целых стран. Несмотря на то, что антибиотики являются основным средством для лечения целого ряда инфекций, в большинстве стран мира эти препараты используются неправильно и, как правило, избыточно, что приводит к усилению селекционного давления на бактерии-возбудители и формированию у них резистентности к препаратам.

На сегодняшний день существует ряд мер, которые позволили бы сократить необоснованное применение антибиотиков, но их практическое осуществление зачастую сопряжено с немалыми трудностями. Руководству многих стран не хватает политической воли для принятия активных мер, и добиться решения проблемы путем нормативно-правового регулирования сегодня непросто. Открытым остается вопрос и о практической реализации таких мер, ведь крайне важно не только сократить избыточное потребление антибиотиков, но и гарантировать доступ к ним для тех, кто действительно нуждается в такого рода лечении. В Глобальной стратегии ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам 2001 года приводится ряд специальных рекомендаций, в основе которых лежит следующая программа действий: обучение, повышение качества диагностики и лечебных стандартов как основания для выбора лечения, призыв к ограниченному назначению антибиотиков, контроль рецептурной практики и обеспечение обратной связи, принятие нормативных документов, регулирующих качество, распространение и рекламу лекарственных препаратов.

В ряде стран мира уже имеются примеры успешных программ, благодаря которым удалось сократить объемы чрезмерного использования противомикробных препаратов и добиться других положительных результатов, включая более грамотное применение антибиотиков, минимизацию их потребления в целом, сокращение

затрат и в ряде случаев даже снижение уровня АМР. Тем не менее, масштаб таких программ и их интеграция в систему здравоохранения в разных странах носят совершенно различный характер.

На международном уровне проблема АМР еще не получила должного признания со стороны политиков, которые не считают ее реальной угрозой, что приводит к серьезным расхождениям в приоритетах и потенциале систем здравоохранения разных стран. Решение проблем, связанных с необоснованным применением антибиотиков, на национальном уровне требует единого системного подхода, ответственность за разработку которого должна быть возложена на правительства. Лишь при помощи соответствующего нормативно-правового регулирования возможно обеспечить надлежащее качество медицинских препаратов, безопасность цепи поставок, контроль рецептурной практики и распространения лекарственных средств, однако нормативно-правовая база большинства стран сегодня не дает возможности решать все эти задачи должным образом. Для повышения качества врачебных назначений и получения данных, которые можно использовать в местных программах, необходимы соответствующие действия со стороны властей и поддержка таких мер на уровне учреждений здравоохранения. Несмотря на то, что в настоящее время уже принимаются пробные меры по регулированию деятельности фармацевтов и других продавцов лекарственных средств, масштаб таких мер должен быть гораздо шире. Достаточно эффективным является воздействие по принципу «снизу вверх» с участием всех заинтересованных лиц – общественности, пациентов и медицинских работников. Этот процесс предусматривает информирование и обучение всех участников. В данной главе рассматриваются меры по оптимальному применению антибиотиков и возможные проблемы, которые возникают при реализации таких мер на международном уровне.

1. Роль рационального применения медицинских препаратов в сдерживании АМР

Резистентность к противомикробным препаратам возникает в результате их применения, и очевидно наличие четкой взаимосвязи между употреблением антибиотиков и возникновением АМР как на индивидуальном, так и на популяционном уровнях. Согласно данным Европейской сети по надзору за применением противомикробных препаратов (ESAC-Net) и Европейской сети по наблюдению за антимикробной резистентностью (EARS-Net)⁶⁷ потребление антибиотиков напрямую связано с частотой возникновения АМР на национальном уровне. Чем чаще используются антибиотики (особенно если их применение носит необоснованный характер), тем выше уровень селекционного давления, оказываемого на бактерии, которые в результате вырабатывают гены резистентности. В связи с этим возникает необходимость ограничить применение противомикробных препаратов для того, чтобы не допускать их необоснованного и чрезмерного потребления.

Рациональное применение противомикробных препаратов предполагает, что пациенты получают препараты, соответствующие их заболеванию, в дозах, рассчитанных с учетом их индивидуальных особенностей, на протяжении необходимого периода времени и с минимальными расходами как для них самих, так и для здравоохранения в целом⁶⁸. При этом следует принимать во внимание по крайней мере два важных дополнительных фактора.

- Эффективность антибиотика зависит от его качества и от чувствительности бактерий-возбудителей к данному препарату. Таким образом, залогом рационального применения антибиотиков являются правильные результаты микробиологических исследований чувствительности бактерий и высокое качество самих препаратов.
- Применение антибиотиков имеет серьезные последствия как для отдельных пациентов, так и для общества в целом. Использование противомикробных препаратов на индивидуальном уровне может в итоге привести к появлению устойчивых к антибиотикам бактерий, способных инфицировать других членов популяции и стать возбудителями трудноизлечимых инфекций. Антибиотики сегодня являются единственным классом препаратов, которые устаревают в результате их использования.

К сожалению, первый фактор зачастую не учитывается в связи с отсутствием своевременной диагностической информации, учитывающей особенности того или иного региона, а вторым нередко пренебрегают, полагая, что ожидаемая польза для конкретного пациента важнее долгосрочного преимущества для всего общества в целом.

Нерациональное применение включает избыточное и недостаточное назначение антибиотиков, а также назначение и продажу неподходящих сочетаний противомикробных препаратов. Нередки ситуации, когда врач назначает чрезмерное количество лекарств, неоправданно дорогие или неподходящие препараты из страха допустить ошибку, в связи

с отсутствием информации о характере и уровне АМР в данной местности, подлинными или мнимыми ожиданиями пациентов, рекламой фармацевтических компаний или ради собственной выгоды. Коммерческие аптеки стремятся повысить прибыль, отпуская лекарства без рецепта врача. Сами пациенты нередко занимаются самолечением, принимая антибиотики, которые им не требуются, не подходят или имеют неправильную дозировку.

Сегодня существует немало примеров необоснованного и, как правило, чрезмерного использования антибиотиков. Заболевания верхних дыхательных путей, по поводу которых люди часто обращаются к врачам, обычно имеют вирусную природу и, следовательно, не требуют лечения противомикробными препаратами. Тем не менее, в таких случаях врачи часто прописывают именно антибиотики – 60% от общего числа назначений антибиотиков в Англии приходится именно на такие заболевания⁶⁹. Зачастую антибиотики назначаются и при диарейных заболеваниях, которые, как правило, являются инфекциями вирусной этиологии или саморазрешающимися инфекциями. Окончание жизненного цикла вирусной инфекции часто принимают за действие лекарства. Антибиотики также необоснованно и чрезмерно применяют в профилактических целях, например, для того чтобы избежать инфекционного заражения при хирургическом вмешательстве⁷⁰. Помимо недостаточной осведомленности о проблеме существуют и другие причины злоупотребления антибиотиками – финансовая заинтересованность врача, назначающего тот или иной препарат, желание пациента пройти именно такой курс лечения (по ряду культурных, социальных и экономических причин), страх судебного преследования, отсутствие объективной информации о лекарственных средствах, чрезмерная врачебная нагрузка и ограниченное время консультаций, не позволяющие врачу поставить правильный диагноз, стремление молодых врачей следовать ошибочному примеру старших коллег.

Избыточное применение антибиотиков представляет собой колоссальную проблему для системы здравоохранения, и меры по борьбе с ней разрабатывались на протяжении последних тридцати лет. В этой главе рассматриваются возможные варианты действий и пробелы в рекомендациях ВОЗ касательно сокращения необоснованного применения антибиотиков. Как правило, проблема заключается не в нехватке рекомендаций, а в отсутствии четкого руководства, поясняющего, каким образом эти рекомендации следует претворять в жизнь и как убедить политиков в необходимости активных действий. Как и в случае с климатическими изменениями и другими природоохранными задачами, людям необходимо понять, что результаты сегодняшних усилий будут заметны лишь по прошествии лет, но действовать следует уже сейчас – как отдельным гражданам, так и странам в целом. Для того чтобы переломить ситуацию, требуется обеспечить участие как можно большего числа людей и принять во внимание целый ряд различных факторов, а также учесть в бюджетах разных уровней экономические последствия, которые такие перемены неизбежно повлекут за собой.

2. Рекомендации ВОЗ по рациональному применению антибиотиков в целях сдерживания АМР

В Глобальной стратегии ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам 2001 года содержится значительное количество рекомендаций по рациональному применению противомикробных препаратов. Эти рекомендации представляют собой руководство, которое и сегодня сохраняет актуальность для врачей, фармацевтов, лечебных учреждений и правительств разных стран (приложение 1)¹. В этой стратегии предусматриваются следующие меры: информирование врачей и фармацевтов о правилах применения антибиотиков, повышение качества диагностики и лечебных стандартов для выбора оптимального лечения, призыв к ограниченному назначению антибиотиков (допускается лишь определенное число препаратов), контроль рецептурной практики и обеспечение обратной связи, а также принятие нормативных документов, регулирующих

качество, распространение и рекламу лекарственных препаратов. Рекомендуется также включить вопросы рационального использования антибиотиков в учебные курсы для медицинских специалистов и информационные программы для пациентов. В программных документах, опубликованных в рамках Всемирного дня здоровья², еще раз подчеркивается важность этих мер для противодействия нерациональному применению противомикробных препаратов (приложение 2) и говорится о необходимости внедрения стратегических программ в лечебных учреждениях для вовлечения в проблему представителей медицины, пациентов и гражданского общества, а также для принятия во внимание местных факторов, которые приводят к нерациональному применению противомикробных препаратов в тех или иных условиях.

3. Соблюдение рекомендаций: текущая ситуация

Поскольку сегодня существует огромное количество различных факторов, способствующих нерациональному применению антибиотиков (отсутствие необходимой информации, а также отношение и действия политиков, врачей, производителей, фармацевтов и потребителей), найти единственное или простое решение для этой проблемы не представляется возможным. Очевидно, что неправильное применение антибиотиков приводит к возникновению АМР и, как следствие, к огромной нагрузке на сектор здравоохранения, но точные данные о ситуации на глобальном уровне на сегодняшний день отсутствуют. Имеющиеся разрозненные сведения свидетельствуют о колоссальных различиях в применении антибиотиков на душу населения как между различными странами, так и в пределах отдельно взятых государств (глава 2). Основным источником информации является сектор государственного здравоохранения, однако в частном секторе нерациональное потребление антибиотиков наблюдается еще чаще по причине экономической заинтересованности. Следует также принимать во внимание деятельность неофициальных секторов, таких как, например, нетрадиционная медицина.

В справочнике ВОЗ содержатся результаты 679 исследований, посвященных применению лекарственных препаратов в первичной медицинской помощи в 97 странах мира в период с 1990 по 2006 гг.⁴⁹ Согласно этому справочнику при бактериальной пневмонии подходящий противомикробный препарат назначался менее чем в 70% случаев, и в то же время регулярно наблюдается чрезмерное и необоснованное применение антибиотиков для лечения вирусных инфекций, значительного числа инфекций верхних дыхательных путей и диареи (глава 2). В целом, число пациентов, проходивших курс лечения антибиотиками за указанный период времени, оставалось стабильным – 40–50%. Показатели государственного

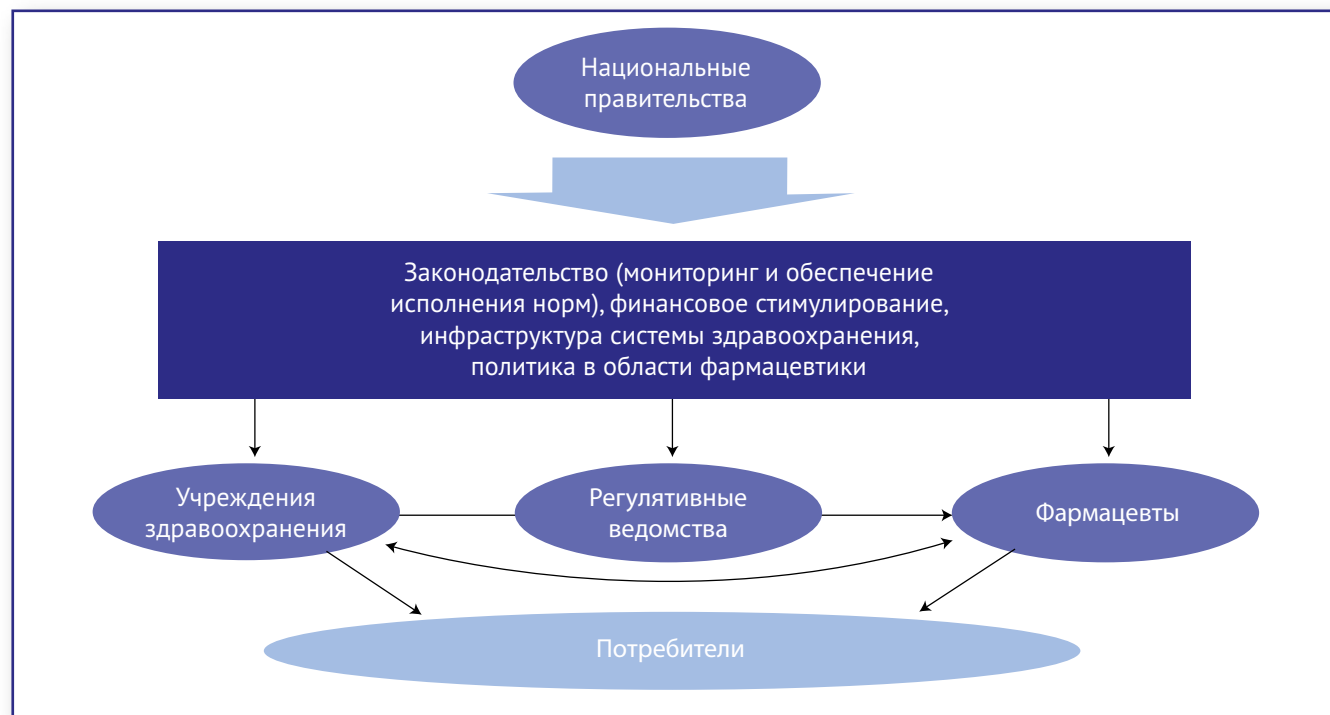
здравоохранения были значительно более благоприятными, чем в частном секторе – как в том, что касалось назначения лекарственных средств, так и в том, что касалось лечения острых респираторных заболеваний. В регионах с низким уровнем дохода применение антибиотиков наблюдалось чаще, что может свидетельствовать о чрезмерном потреблении таких препаратов⁴⁵.

В опубликованных отчетах содержится информация о ряде крупномасштабных и менее значительных программ по борьбе с необоснованным потреблением противомикробных препаратов, при реализации которых удалось добиться высоких результатов, но если говорить о последовательной работе в рамках систем здравоохранения, то она ведется только в странах с высоким уровнем дохода. В следующих разделах приводится анализ некоторых мер, способствующих рациональному потреблению антибиотиков.

3.1. Содействие рациональному применению антибиотиков: системный подход

Одной из основных причин, по которым проблема АМР сегодня не входит в число ключевых вопросов международной политической повестки дня, является недостаток информации об уровне негативного воздействия АМР на экономику и здравоохранение, а также о масштабе нерационального потребления антибиотиков по всему миру. Несмотря на разницу в приоритетах и возможностях систем здравоохранения в разных регионах мира, для решения этой чрезвычайно сложной проблемы требуется комплексный подход (например, см. рис. 3.1.)⁷¹.

Рис. 3.1. Анализ систем здравоохранения и структур, определяющих характер потребления лекарственных препаратов



Источник: из различных источников ⁷¹.

Специалисты подробно описали меры, которые необходимо принимать на разных уровнях систем здравоохранения⁷². Как показывают результаты деятельности нескольких стран в этой сфере, благодаря созданию стратегий, учитывающих различные

элементы систем здравоохранения и снабжения медицинскими препаратами, появляется возможность сократить потребление антибиотиков (вставка 3.1).

Вставка 3.1. Франция: переломный этап в борьбе с АМР

В конце 1990-х гг. одной из главных проблем, с которыми столкнулось французское здравоохранение, стал быстрый рост антимикробной резистентности⁷³. О серьезности ситуации начали говорить как врачи общей практики, так и специалисты больниц. В больницах наблюдалось быстрое распространение и гиперэндемичность метициллин-резистентного золотистого стафилококка. Доля штаммов *S. pneumoniae* с ослабленной чувствительностью к пенициллину G среди амбулаторных пациентов выросла с 5% в 1988 году до 48% в 1997 году. В 2000 году Франция заняла первое место в ЕС по уровню потребления антибиотиков среди амбулаторных пациентов на душу населения.

В 1999 году Национальная сеть здравоохранения (Réseau National de Santé Publique) провела общенациональные консультации, направленные на создание согласованного плана по контролю АМР. Эти консультации проводились с участием ряда специалистов в области медицины и ветеринарии, представлявших как государственный, так и частный сектора здравоохранения, и экспертов по применению и производству антибиотиков и контролю резистентности. В ходе консультаций был предложен ряд мер, подлежащих включению в национальный план действий по контролю АМР. К этим мерам относились надзор за применением антибиотиков и наблюдение за резистентностью микроорганизмов у людей и животных, профилактика и контроль распространения АМР и содействие исследованиям, посвященным АМР (таблица 3.1). Помимо этого, были начаты ежегодные кампании по информированию общественности о вреде необоснованного потребления антибиотиков, продолжена работа по обучению медицинских работников, приняты меры для проведения экспресс-анализов на наличие возбудителя *S. pyogenes* при тонзиллите.

Благодаря этим мерам в период с 2002 по 2007 гг. уровень потребления антибиотиков в стране снизился на 23%. В то же время в 2002 году была введена 7-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина для детей. Благодаря снижению общего потребления антибиотиков и появлению новой пневмококковой вакцины Франции удалось остановить рост резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину.

Помимо этого, согласно ряду источников сегодня наблюдается значительное снижение инцидентности и превалентности метициллин-резистентного золотистого стафилококка. По данным EARS-Net, во Франции доля метициллин-резистентного золотистого стафилококка среди *S. aureus*, полученных при посеве крови, снизилась с 33% в 2001 году до 26% в 2007 году⁷⁴.

Таблица 3.1. Национальный план действий по сдерживанию антимикробной резистентности (Министерство здравоохранения Франции)

	Деятельность	Характер деятельности	Уровень
Надзор и наблюдение	a. Мониторинг	Нормативно-правовое регулирование, разработка инструментария *	Международный, национальный, больницы, общественность
	b. Контрольные лаборатории	Нормативно-правовое регулирование, разработка инструментария *	Экспериментальный, общественность
	c. Оповещение	Нормативно-правовое регулирование	Национальный, больницы, общественность
	d. ONPCM**	Нормативно-правовое регулирование	Национальный, больницы, общественность
	e. COM.MED***	Нормативно-правовое регулирование	Местный, больницы
Контроль	a. Распространение / больницы	Информирование населения, обучение медицинских работников, разработка инструментария *	Национальный, больницы
	b. Распространение / общественность	Информирование населения, обучение медицинских работников, нормативно-правовое регулирование	Национальный, общественность
	c. Передовой опыт / больницы	Обучение медицинских работников, нормативно-правовое регулирование, разработка инструментария *	Национальный, больницы
	d. Передовой опыт / общественность	Информирование населения, обучение медицинских работников, нормативно-правовое регулирование, разработка инструментария *	Национальный, общественность

* Разработка инструментов (методы и стандартизация систем мониторинга, системы оповещения, рекомендации по назначению медицинских препаратов, диагностические и терапевтические тесты)

** Observatoire National des Prescriptions et Consommations des Médicaments (Национальная служба наблюдения за назначением и потреблением лекарственных средств)

*** Комитет по медицинским вопросам

Источник: печатается по адаптированным материалам ⁷³ а с разрешения авторов.

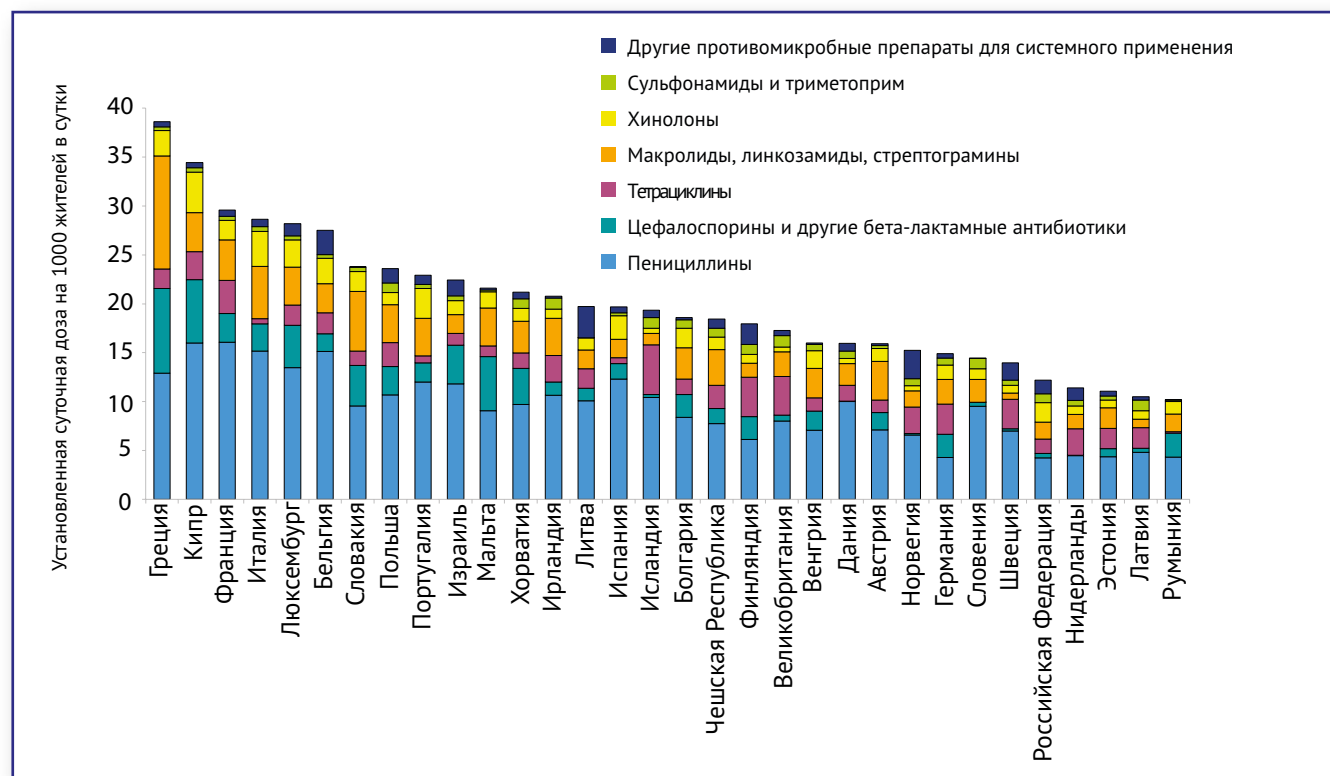
^a <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19>

Во французском национальном плане действий по контролю антимикробной резистентности (вставка 3.1) предлагается комплекс мер, благодаря которым государство может повысить культуру потребления антибиотиков и сократить АМР.

Важнейшим условием эффективности стратегий по сдерживанию АМР и обеспечению обоснованного потребления антибиотиков является четкая работа системы нормативно-правового регулирования. Для стран со слабой нормативно-правовой

базой эта задача является трудновыполнимой. Тем не менее, как показывает статистика, даже в европейских странах, отличающихся высоким уровнем нормативно-правового регулирования, ситуация складывается по-разному (существуют значительные расхождения как между странами, так и внутри них), хотя характер заболеваний, принципы назначения антибиотиков и объемы продаж в этих странах в той или иной степени совпадают (рис. 3.2). Это говорит о том, что нерациональное потребление антибиотиков в них продолжается⁵⁹.

Рис. 3.2. Применение антибиотиков при амбулаторном лечении в 32 странах, 2009 год



DDD: установленная суточная доза

Источник: печатается по адаптированным материалам ⁵⁹ с разрешения авторов.

^b http://www.esac.ua.ac.be/main.aspx?c=*ESAC2&n=50036

В следующих разделах говорится о принципах нормативно-правового регулирования и иных мерах по обеспечению рационального назначения противомикробных препаратов в соответствии с правилами системного подхода.

Нормативно-правовое регулирование как гарантия обеспечения населения качественными лекарственными препаратами

В число обязанностей государства по защите здоровья населения входит задача обеспечивать доступ к качественным лекарственным препаратам и гарантировать надежность и безопасность системы поставок от производителя до конечного пользователя. Тем не менее, во многих странах мира система поставок лекарственных препаратов работает неэффективно и недостаточно надежно — это связано с отсутствием или неисполнением необходимых правовых норм, регулирующих качество, поставки, хранение и продажи лекарств.

Обеспечение качества. Нормативно-правовое регулирование лекарственных препаратов — это процесс, в рамках которого соответствующие органы власти (как правило, на национальном уровне) производят оценку лекарственной продукции для определения ее эффективности, безопасности и соответствия стандартам качества, а также проверяют достоверность и полноту всей сопроводительной документации⁷⁵. В продажу поступают лишь препараты, соответствующие всем указанным критериям. Такого рода регулирование также предусматривает выявление нелегальных и недоброкачественных лекарственных средств и введение соответствующих санкций в отношении недобросовестных производителей и продавцов. Во многих регионах также осуществляется контроль качества фармацевтической продукции в ходе ее реализации. Снижение качества лекарственных средств на этапе продажи может быть обусловлено проблемами при производстве или нарушением целостности цепи поставок. Так, например, качество многих термо- и влагонестойчивых антибиотиков ухудшается при погрузке и хранении в условиях тропического климата. Многие страны уже приняли ряд законов по контролю качества фармацевтического производства. Однако недостаточно жесткий контроль, склонность к пренебрежению правовыми нормами, коррупция и ограниченность ресурсов обуславливают причины, по которым система регулирования может давать различной степени сбои.

Почти во всех странах действуют государственные органы контроля лекарственных средств (DRA), которые несут ответственность как перед правительством, так и перед населением страны⁷⁶. Несмотря на то, что контролем антибиотиков на государственном уровне, как правило, занимаются министерства здравоохранения, за регулирование деятельности фармацевтической отрасли отвечают другие ведомства. Как правило, это министерства торговли, промышленности или национального развития, преследующие в первую очередь экономические цели, которые могут не вполне отвечать задачам министерств здравоохранения по защите здоровья населения. В связи с техническим характером и высоким уровнем специализации такой работы вопросы нормативно-правового регулирования сегодня все чаще

передаются в ведение независимых организаций с собственным финансированием, а не министерств здравоохранения. Тем не менее, в большинстве стран министерства здравоохранения либо напрямую координируют деятельность государственных органов контроля лекарственных средств (DRA), либо направляют своих представителей в органы управления DRA. Крайне важно избегать любых конфликтов интересов в работе DRA и обеспечивать внутренние механизмы мониторинга.

Несмотря на то, что практически во всех регионах мира действуют законы, запрещающие производство и реализацию контрафактной лекарственной продукции, с проблемой продажи и потребления поддельных и недоброкачественных препаратов сталкиваются все без исключения страны и, в первую очередь, государства с низким и средним уровнем дохода⁷⁷. И если несоответствие лекарственных средств стандартам качества можно выявить при помощи анализов, то выявление подделок сопряжено со значительно большими трудностями.

Регулирование рекламы лекарственной продукции. Реклама фармацевтических компаний способна воздействовать на врачей, побуждая их назначать определенные препараты и повышая таким образом риск необоснованного потребления тех или иных лекарственных средств. Тем не менее, количественная оценка влияния рекламы на поведение врачей представляет чрезвычайную сложность. Для минимизации такого воздействия используется ряд мер, включающих нормативно-правовое регулирование со стороны государства, предоставление медицинским работникам и широкой общественности соответствующей исчерпывающей информации на некоммерческой основе, а также освещение в СМИ случаев недобросовестной рекламы фармацевтических продуктов⁷⁸. К сожалению, во многих странах отсутствуют важнейшие системы мониторинга и регулирования рекламы лекарственных средств. По всему миру маркетологи фармацевтических компаний активно используют социальные сети и площадки в сети Интернет для воздействия на конкретных пациентов. Появление нового, виртуального рынка открывает перед компаниями, занимающимися сбытом контрафактной и недоброкачественной лекарственной продукции, новые возможности, что, в свою очередь, значительно затрудняет работу надзорных органов⁷⁹. Помимо этого, во многих странах отсутствует такой вспомогательный механизм, как соблюдение кодекса врачебной этики.

Повышение качества реализации лекарственной продукции. Лекарственную продукцию, как правило, подразделяют на *лекарственные средства, находящиеся на предметно-количественном учете, и препараты рецептурного и безрецептурного отпуска*, причем антибиотики относятся к числу лекарственных средств рецептурного отпуска.

В развитых странах отпуск противомикробных препаратов, как правило, осуществляется только по рецепту дипломированного врача. По ряду причин внедрение такой системы во многих странах с низким и средним уровнем дохода сопряжено со значительными сложностями. Одной из таких причин является необходимость обеспечить доступ населения к лекарствам даже в условиях нехватки квалифицированных врачей и фармацевтов. Именно поэтому антибиотики зачастую продаются без рецепта, несмотря на наличие законов, предписывающих исключительно

рецептурный отпуск. Результаты недавней комплексной оценки публикаций, посвященных проблеме безрецептурного отпуска противомикробных препаратов за 1970–2009 гг., показали, что такого рода продажи происходят во всех странах мира, причем за пределами стран Северной Европы и Северной Америки от 19 до 100% всех антибиотиков приобретаются без рецепта врача⁸⁰. Многие фармацевты не имеют специальной подготовки или оборудования для диагностики инфекций, а в некоторых случаях – и для закупки, хранения и отпуска лекарственных средств. Безрецептурный отпуск препаратов также приводит

к снижению их качества и формированию недобросовестной ценовой политики. Опыт Чили показывает, что ужесточение регулирования продаж становится причиной сокращения потребления противомикробных препаратов в краткосрочной перспективе, но, пока недостаточно изученным причинам, закрепить эти результаты надолго не удается (вставка 3.2).

Вставка 3.2. Чили – влияние изменений нормативно-правового регулирования на рецептурный отпуск противомикробных препаратов

В конце 1990-х гг. неумеренное потребление антибиотиков в Чили привело к росту АМР, что, в свою очередь, вынудило здравоохранение страны перейти на более дорогие виды антибиотиков^{81,82}. В сентябре 1999 года Министерство здравоохранения Чили приняло ряд мер, ставших частью Плана действий по обеспечению рационального потребления антибиотиков. Эти меры были в первую очередь направлены на ограничение продаж противомикробных препаратов, которые с этого момента могли быть приобретены только по рецепту, а также на введение механизмов контроля со стороны надзорных органов. Помимо этого, на всей территории страны были распространены плакаты и брошюры, в которых пояснялись правила потребления антибиотиков.

Источником информации об объемах продаж антибиотиков в частных районных аптеках в 1996–2002 гг. являлась система контроля аптечных продаж – Межконтинентальная маркетинговая служба (IMS). Принятие вышеперечисленных мер способствовало снижению установленной суточной дозы на 1000 жителей в сутки по семи видам антибиотиков. Более того, общий объем продаж пероральных антибиотиков сократился на 43% – с 45,8 млн долл. США в 1998 году до 26,1 млн долл. США в 2002 году. Тем не менее, эффект от принятия новых норм был непродолжительным: начиная с 2002 года потребление противомикробных препаратов вновь начало расти и сегодня практически вернулось на уровень 1997 года.

Законодательный запрет на безрецептурный отпуск тех или иных видов антибиотиков не всегда приводит к снижению их потребления⁵⁰. Причины этого явления еще не до конца ясны, но данный опыт свидетельствует о необходимости дополнительных мер, которые должны приниматься одновременно с ужесточением нормативно-правового регулирования. Например, государству следует более активно заниматься информированием и изменением отношения к противомикробным препаратам потребителей и лиц, назначающих антибиотики.

Обеспечение надлежащего доступа к антибиотикам. Парадоксально, но факт: несмотря на то, что основной причиной возникновения АМР является чрезмерное потребление антибиотиков, появлению устойчивых микроорганизмов во многом способствует и недостаточно эффективное лечение, которое сегодня наблюдается во многих странах с низким уровнем дохода. Применение неподходящего антибиотика в случае отсутствия нужного препарата не только не излечивает инфекцию, но и оказывает селекционное давление на бактерии, формируя у них резистентность к данному средству. Если доза антибиотика недостаточна для уничтожения бактерий, это также ведет к распространению АМР. Применение неэффективных препаратов, неверная дозировка или полное отсутствие какого-либо лечения – это факторы, которые способствуют распространению патогенов, в том числе имеющих АМР.

Благодаря ряду инициатив, например, усилиям Глобального фонда по борьбе со СПИДом, туберкулезом и малярией, уже удалось частично обеспечить нуждающимся доступ к антиретровирусным, противомаларийным и противотуберкулезным препаратам, однако сегодня по-прежнему не существует подобных организаций, которые взяли бы на себя ответственность за обеспечение развивающихся стран противомикробными препаратами для

лечения целого ряда других общих бактериальных инфекций или занялись бы проблемой сдерживания АМР.

Еще одним примером самолечения является использование остатков лекарственных средств по самым различным назначениям, причем это явление широко распространено во всем мире, в том числе и в развитых странах. В ходе проекта «Самолечение антибиотиками и уровень антимикробной резистентности в Европе» (SAR) была выявлена связь между применением назначенных антибиотиков и самолечением с использованием остатков препаратов⁸³. При исследовании были обнаружены определенные региональные различия: жители стран Восточной и Южной Европы чаще занимаются самолечением, нежели жители Северной и Западной Европы⁸⁴.

Содействие правильному выбору лечения

Надзор за применением противомикробных препаратов и АМР (глава 2) дает возможность получить местные данные, позволяющие выбрать терапию. Обновление перечня лекарственных препаратов первой необходимости и внедрение руководств по стандартам лечения с учетом местных данных – это меры, которые должны способствовать более

разумному применению антибиотиков и, соответственно, более успешному исходу лечения. ВОЗ впервые опубликовала перечень лекарственных препаратов первой необходимости в 1977 году, исходя из того, что некоторые препараты имеют бóльшую значимость, чем другие, и многие люди зачастую не имеют доступа к лекарствам первой необходимости. С тех пор перечень лекарственных препаратов первой необходимости неоднократно пересматривался и расширялся в связи с появлением новой фармацевтической продукции. Разным странам следует адаптировать этот перечень ВОЗ с учетом местных особенностей, в том числе характера чувствительности местных микроорганизмов к тем или иным антибиотикам, а также стоимости препаратов.

Программы контроля АМР призваны информировать население о необходимости соблюдения правил применения антибиотиков и обращают особое внимание на следующие аспекты: выбор подходящего препарата, продолжительность курса лечения, дозировка и способ введения. В частности, было предложено несколько стратегий работы, предусматривающих обучение

медицинских работников, ограничение рецептурного отпуска для ряда препаратов, предварительное утверждение, оптимизация процедур, циклическое применение антибиотиков и внедрение компьютеризированных программ. Несмотря на отсутствие точных клинических данных, подтверждающих эффективность указанных стратегий, мы считаем, что действенная программа контроля АМР должна сочетать в себе комплекс стратегий и обеспечивать сотрудничество между различными специалистами каждого конкретного учреждения здравоохранения^{85,86}. Согласно последним данным подобные программы позволяют повысить уровень обоснованных назначений противомикробных препаратов, снизить резистентность патогенов и добиться более успешных результатов лечения внебольничной пневмонии в больницах⁸⁷.

В рамках вставки 3.3. приводится пример опыта Австралии, где был предпринят ряд шагов по содействию рациональному применению антибиотиков, включая создание национального перечня лекарственных препаратов первой необходимости и разработку протоколов лечения.

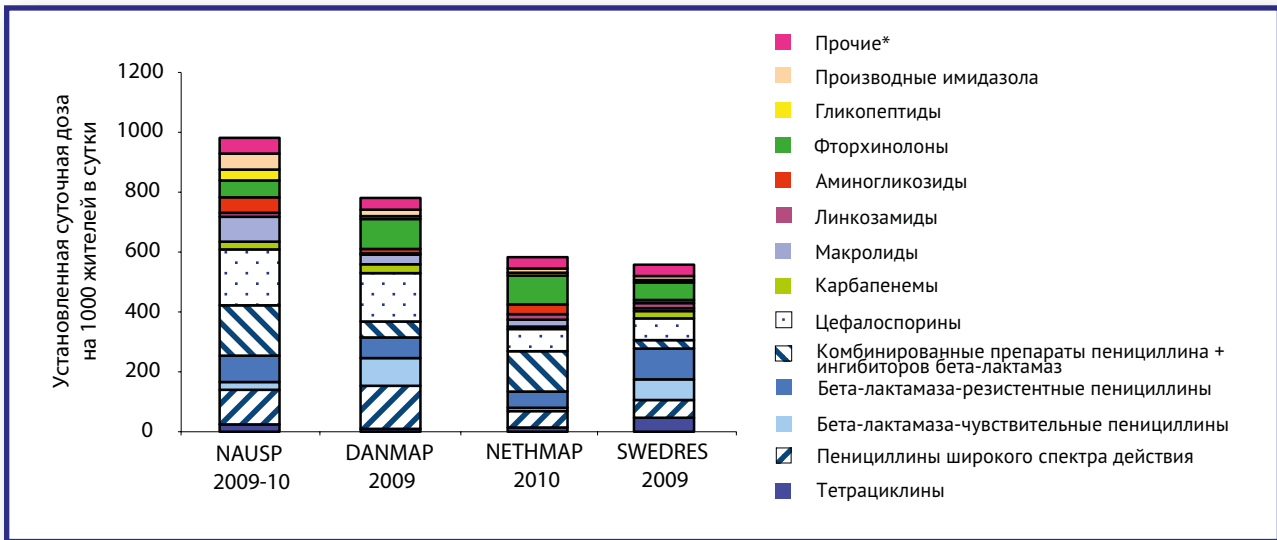
Вставка 3.3. Факторы низкой бактериальной резистентности к фторхинолонам в Австралии

В Австралии был принят комплексный пакет мер, направленных на повышение культуры потребления противомикробных препаратов. В данном примере анализируется эффективность этих мер вмешательства с учетом данных, полученных в рамках надзора. В качестве рекомендаций по применению антибиотиков в лечебных учреждениях и на бытовом уровне используется перечень лекарственных препаратов первой необходимости (регулярно обновляется) и национальное руководство по лечению и профилактике основных инфекций. Показания к применению фторхинолонов носят ограниченный характер, а потребление этих препаратов во внебольничных условиях контролируется Государственной программой субсидирования лекарственной продукции. Программа контроля АМР является инициативой Австралийской комиссии по вопросам качественных и безопасных услуг здравоохранения. Помимо этого, в стране регулярно проводятся кампании по снижению необоснованного применения антибиотиков, организацией которых занимается Государственная служба по контролю рецептурных препаратов.

Если сравнивать ситуацию в Австралии и других странах, где действуют схожие программы по снижению потребления антибиотиков и их рациональному применению, то, согласно данным Национальной программы по надзору за использованием противомикробных препаратов (NAUSP) за 2009–2010 гг. (рис. 3.3), для Австралии характерен более высокий уровень потребления антибиотиков в целом, однако при этом потребление фторхинолонов ниже, чем в других странах. Согласно отчету Австралийской группы по вопросам АМР за 2006 год, уровень резистентности грамотрицательных бактерий к фторхинолонам составляет менее 5%, что является самым низким показателем среди большинства исследуемых стран, включая страны с традиционно низким уровнем АМР⁸⁸.

Австралия также предпринимает шаги для снижения применения антибиотиков в животноводстве и законодательно ограничивает использование фторхинолонов в данной отрасли.

Рис. 3.3. Использование антибиотиков в Австралии (2009–2010 гг.) в сравнении с европейскими странами, характеризующимися низким уровнем потребления противомикробных препаратов



Национальная программа по надзору за использованием противомикробных препаратов (NAUSP) 2009/2010 гг. включает в себя данные по ситуации в Австралии за период с июля 2009 года по июнь 2010 года, Программа по наблюдению за АМР Дании (**DANMAP**) за 2009 год отражает уровень потребления антибиотиков в 2009 году, Программа по наблюдению за АМР Нидерландов (**NETHMAP**) за 2010 год отражает уровень потребления антибиотиков в 2008 году, Программа по наблюдению за АМР Швеции (**SWEDRES**) за 2009 год в числителе отражает данные за 2009 год, а в знаменателе – за 2008 год.

* **Прочие** включают в себя липопептиды, монобактамы, уротропины, нитрофураны, оксазолидиноны, полимиксины, рифамицины, сульфамиды кратковременного действия, стрептограммины, стероиды, сочетание сульфамидов и триметоприма, триметоприм.

DDD: установленная суточная доза; OBD: число пациенто-дней.

Источник: печатается по материалам ⁸⁸ с разрешения авторов.

Ряд развивающихся стран в настоящее время также приступили к реализации комплексных программ по оптимальному применению противомикробных препаратов. Так, например, в Таиланде была начата программа «Антибиотики: разумный

подход», которая представляет собой проект, организованный по принципу «снизу вверх» и предусматривающий участие широкой общественности и местных служб здравоохранения с активной поддержкой со стороны органов власти (вставка 3.4)⁸⁹.

Вставка 3.4. Программа «Антибиотики: разумный подход», Таиланд

Принятая в Таиланде программа «Антибиотики: разумный подход» направлена на ужесточение контроля за назначением и отпуском противомикробных препаратов и адресована как врачам, так и пациентам. Реализация программы происходит в несколько этапов, и в настоящее время существуют планы распространить действие стратегии сдерживания АМР на другие секторы.

В ходе 1-го этапа были разработаны и внедрены комплексные рекомендации по лечению и информированию пациентов с целью изменения принципов назначения антибиотиков. На 2-м этапе были созданы децентрализованные сети, объединившие местных и центральных партнеров, для дальнейшего расширения программы. 3-й этап призван закрепить достигнутые результаты.

В рамках 1-го этапа объем потребления антибиотиков снизился на 18–46%, причем 97% пациентов, на которых распространялась действие программы, полностью выздоровели или значительно улучшили свое самочувствие независимо от использования противомикробных препаратов в ходе лечения.

Эта модель, объединяющая два подхода, — «снизу вверх» и «сверху вниз» — представляла собой попытку добиться рационального применения антибиотиков путем изменения индивидуальных привычек, а также закрепить и растиражировать достигнутые результаты при помощи трех стратегий: создание сетей сотрудничества, продвижение государственной политики и формирование социальных норм.

Экономические соображения

На характер применения противомикробных препаратов и распространение АМР могут влиять экономические факторы, связанные с действиями отдельных граждан и учреждений⁹⁰. Меры по содействию рациональному применению антибиотиков требуют определенных финансовых расходов, но эти расходы следует рассматривать сквозь призму экономии за счет снижения необоснованного потребления антибиотиков и будущих затрат, вызванных сегодняшним бездействием. На основании результатов исследования, проведенного в одной из больниц Чикаго⁹¹, можно сделать вывод о том, что общий объем дополнительных расходов, которые несут в совокупности больницы США при лечении устойчивых инфекций (по сравнению с инфекциями, чувствительными к антибиотикам), может достигать 25–35 млрд долл. США.

Благодаря рациональному применению антибиотиков можно добиться существенной экономии средств. Так, например, в Великобритании междисциплинарная группа специалистов (в их числе эксперт-микробиолог и клинический фармацевт) представила программу рационального применения антибиотиков двум директоратам отделения Национальной службы здравоохранения Великобритании. Эти меры позволили

сократить расходы на 42% и 24% соответственно без какого-либо ущерба для здоровья пациентов⁹². Об экономии, достигнутой за счет реализации программ контроля АМР в лечебных учреждениях, более подробно говорится в разделе 3.2. Как показывают предварительные расчеты, расходы возможно снизить еще на 7300 фунтов стерлингов на 100 тыс. жителей страны при условии, что службы первичной медицинской помощи будут выполнять предписания национального руководства по назначению антибиотиков при инфекциях дыхательных путей⁹³.

Реализация программ

В 2003 и 2007 гг. ВОЗ провела ряд исследований, в ходе которых в адрес министерств здравоохранения всех государств — членов ВОЗ были направлены опросные листы с целью анализа государственных программ по рациональному применению антибиотиков. На основании ответов респондентов был сделан вывод о том, что во многих странах реализация такого рода мер не привела к каким-либо значительным результатам (рис. 3.4) и существует потребность в разработке более масштабных национальных стратегий^{43,44}.

Рис 3.4. Уровень национальных программ, направленных на обеспечение рационального применения лекарственных препаратов



Полосы соответствуют различным политическим мерам. СМЕ: дальнейшее медицинское образование, ДТС: Комитет по вопросам лечения и лекарственным средствам, ЕМЛ: Перечень лекарственных средств первой необходимости, ОТС: безрецептурные препараты, СТГ: стандартный протокол лечения, УГ: студенты
 Источник: основано на материалах ^{43,44}. Печатается с разрешения авторов.

3.2 Меры по рациональному применению антибиотиков, принимаемые учреждениями здравоохранения

Очень часто антибиотики назначаются при отсутствии необходимых показаний и/или при назначении указывается неверная дозировка, продолжительность лечения или выбор антибиотика. Для того чтобы добиться рационального применения антибиотиков на уровне учреждений здравоохранения, требуется слаженная программа постоянного обучения медицинских работников и ряд других мер, необходимых для обоснованного использования противомикробных препаратов. Так, в рамках программ контроля АМР междисциплинарные группы специалистов при поддержке администраций больниц осуществляют ряд важных задач, в числе которых ограничение ассортимента препаратов, подлежащих внесению в формуляр лекарственных средств, проведение ревизий и подготовка отчетности о результатах ревизий, просветительская деятельность, разработка и внедрение стандартных протоколов лечения, а также проведение консультаций и планирования лечения⁹⁴. При этом нередко используются данные местных надзорных

органов. Эффективные программы контроля АМР позволяют добиваться значительной и регулярной экономии средств и сокращать объем потребления противомикробных препаратов, подтверждая, таким образом, финансовую состоятельность подобных стратегий по улучшению ситуации, связанной с внутрибольничным потреблением антибиотиков. Программы контроля в настоящее время проводятся многими учреждениями здравоохранения в странах как с высоким, так и с низким уровнем дохода.

Очень важно учитывать, что способность врача назначать правильный препарат зависит от наличия и качества работы диагностических лабораторий, а также от его умения использовать имеющиеся диагностические тесты.

Неотъемлемой частью всех мер по сдерживанию АМР является обучение работников здравоохранения. Ряд стран уже включил вопросы рационального применения антибиотиков в образовательные планы для студентов и аспирантов и проводит программы непрерывного обучения по новейшим достижениям в области антибактериальной терапии (вставка 3.5). Контроль рецептурной практики и оценка применения лекарственных средств с последующим информированием врачей о результатах проверок способствовали изменению стандартных алгоритмов выписывания рецептов и применения противомикробных препаратов⁹⁹.

Вставка 3.5. Освещение проблемы АМР в образовательных программах медицинского факультета Государственного университета Замбии

В 2010 году медицинский факультет Государственного университета Замбии внес изменения в свою программу додипломного образования, уделив особое внимание вопросам АМР и рационального применения лекарственных средств. Цель этих изменений состояла в том, чтобы к началу своей профессиональной деятельности выпускники факультета обладали достаточным объемом знаний и навыков, позволяющим успешно лечить пациентов и при этом прилагать активные усилия для сдерживания АМР⁹⁵.

Политика, способствующая целесообразному назначению и рациональному применению антибиотиков на уровне учреждений здравоохранения, а также соблюдению рекомендуемых протоколов лечения для определенных показаний, способна значительно повлиять на принятую национальную практику, о чем, в частности, свидетельствует опыт Швеции (вставка 3.6).

Вставка 3.6. Новая инициатива правительства Швеции по содействию рациональному применению антибиотиков

Крайне важно поощрять политику рационального применения антибиотиков на различных уровнях системы здравоохранения. В 2010 году правительство Швеции объявило о готовности выделить достаточные финансовые средства для содействия целесообразному применению антибиотиков. По состоянию на тот момент средний уровень потребления антибиотиков среди амбулаторных пациентов составлял 390 рецептов на 1000 жителей. Правительство установило новый целевой показатель: к 2014 году эта цифра не должна была превышать 250 рецептов на 1000 жителей. Годовые поощрительные выплаты предлагалось разделить между теми окружными советами (общее число – 21), которым удалось сформировать междисциплинарную рабочую группу, ответственную за координацию мер по борьбе с АМР на местном уровне по модели, предложенной Шведской стратегической программой по борьбе с антимикробной резистентностью (Strama)⁹⁶. Участникам программы предстояло повысить уровень соблюдения рекомендаций по лечению и сократить число выписанных антибиотиков в соответствии с годовыми целевыми показателями.

Полезным является и оказание воздействия на фармацевтов и иных лиц, занимающихся продажей лекарственных средств, особенно в тех регионах, где уровень соблюдения нормативных предписаний остается относительно невысоким (вставка 3.7).

Вставка 3.7. Вьетнам: повышение качества работы частных аптек в Ханое

Благодаря реформам системы здравоохранения, которые были проведены в Вьетнаме в конце 1990-х гг., частные аптеки превратились в важнейший источник медицинских услуг. Целый ряд серьезных заболеваний, например ЗППП и острые респираторные инфекции, здесь принято лечить при помощи антибиотиков, которые отпускаются без рецепта, причем такое лечение часто носит необоснованный характер.

В период с 1997 по 2000 гг. в Ханое было проведено исследование применения противомикробных препаратов⁹⁷. Из 789 частных аптек города были случайным образом выбраны 68 аптек, которые были разделены на контрольную группу и группу, в которой проводились вмешательства. Комплекс вмешательств состоял из трех частей: контроль соблюдения законодательства и правил рецептурного отпуска, персональное обучение сотрудников нормам оказания фармацевтических услуг и групповые тренинги для персонала аптек. После вмешательства был проведен мониторинг результатов с использованием метода «симуляции клиента», выявившего следующие улучшения: объем продаж антибиотиков для лечения острых респираторных инфекций значительно снизился, а доля безрецептурного отпуска цефалексина сократилась с 95 до 56%. Подобные меры могут значительно повлиять на ситуацию в стране, если принять во внимание ту колоссальную роль, которую играют услуги частных аптек в системе здравоохранения Вьетнама.

^c http://en.strama.se/dyn/84_...html

3.3 Вовлечение гражданского общества в борьбу с необоснованным применением антибиотиков

Как показывают результаты ряда исследований, вероятность назначения противомикробного препарата значительно выше в тех случаях, когда в ходе консультации пациент ожидает, что врач пропишет ему антибиотик, или когда сам врач предполагает наличие у пациента подобных ожиданий⁹⁸.

Самолечение, включая использование антибиотиков, оставшихся от прошлых курсов лечения, и склонность пациентов раздавать неиспользованные лекарства — это достаточно распространенное явление, которое было признано одним из главных факторов необоснованного применения противомикробных препаратов⁸⁴. Самолечению также способствует социальное окружение: мигранты, прибывшие из регионов с относительно низким уровнем потребления антибиотиков в страны, где самолечение более распространено, с большой долей вероятности последуют примеру местных жителей⁹⁹. Еще одним фактором, воздействующим на поведение пациентов, как уже говорилось ранее, является прямая реклама лекарственных средств¹⁰⁰.

На сегодняшний день уже было предпринято немало попыток проинформировать широкую общественность о принципах правильного использования антибиотиков¹⁰¹. Ряд клинических исследований, проводившихся среди населения, в первую очередь в США, показал, что информирование пациентов о рисках необоснованного применения антибиотиков приносит по меньшей мере удовлетворительные плоды^{102,103}. В ряде стран были проведены более масштабные просветительские кампании среди населения (вставка 3.8). Как показывает опыт Таиланда, важным шагом на пути к разработке и/или реализации программ рационального применения антибиотиков может стать привлечение организаций гражданского общества, которые в свою очередь способствуют более широкому соблюдению государственных рекомендаций¹⁰⁴. Недавно опубликованное руководство о создании местных и региональных коалиций по борьбе с проблемой АМР призвано помочь всем заинтересованным лицам объединить усилия для воздействия на АМР на местном уровне¹⁰⁵. Ключевые меры, перечисленные в Стратегии ВОЗ, должны сочетаться с просветительской деятельностью, так как в итоге это позволит достигнуть необходимого уровня согласованности и выработать междисциплинарный и единый подход к эффективному сдерживанию АМР.

Вставка 3.8. Просветительские кампании в странах с высоким уровнем дохода

В недавнем обзоре рассматривались и оценивались характеристики и итоги 22 просветительских кампаний по рациональному применению антибиотиков, проведенных на национальном или региональном уровне в странах с высоким уровнем дохода в период с 1990 по 2007 гг. Региональное распределение кампаний выглядело следующим образом: Европа (16), Северная Америка (3), Океания (2) и Израиль (1). В США программа Get Smart («Будь умнее») включала более 30 региональных кампаний. В большинстве случаев эти кампании являлись частью национальных стратегий по сокращению потребления антибиотиков. В рамках всех кампаний речь шла в основном о респираторных инфекциях, а информационная часть касалась преимущественно особенностей симптомов. Активность кампаний в разных странах выглядела по-разному: где-то осуществлялось простое информирование пользователей сети Интернет, а где-то кампании представляли собой масштабные и дорогостоящие акции в различных СМИ. Большинство кампаний, эффективность которых оценивалась в ходе официальных исследований, способствовали сокращению потребления антибиотиков. Тем не менее, имеющиеся данные не позволяют сделать выводы о воздействии этих кампаний на уровень АМР¹⁰¹.

3.4 Международные инициативы по содействию рациональному применению антибиотиков

ВОЗ играет ведущую роль в работе, направленной на оптимальное применение лекарственных средств. ВОЗ не только разработала модель перечня лекарственных средств первой необходимости, провела исследования по оценке текущей ситуации с АМР в целом и привлекла внимание к проблеме нерационального применения антибиотиков как важного фактора роста АМР, но и продолжает публиковать информацию и рекомендации по вопросам, касающимся потребления противомикробных препаратов.

Сдерживание АМР остается важнейшим приоритетом системы

здравоохранения и научных исследований целого ряда институтов, в числе которых Европейская комиссия и Европейский центр по профилактике и контролю заболеваний. Сегодня действует целый ряд программ, директив и рекомендаций, призванных содействовать данной работе в государствах — членах ЕС и нескольким другим проектам по указанной тематике. Меры по оптимальному применению антибиотиков являются основным элементом стратегии ЕС по сдерживанию АМР¹⁰⁶.

В 2009 году на основании президентской декларации в ходе ежегодного саммита с участием президентов ЕС и США была основана Трансатлантическая специальная рабочая группа по вопросам антимикробной резистентности (TATFAR), задача которой заключается в выявлении наиболее неотложных вопросов, связанных с АМР и требующих совместных мер со стороны США и ЕС в наиболее значимых сферах, включая обоснованное терапевтическое применение противомикробных

средств в медицинской и ветеринарной практике²².

Помимо этого, несколько ведомств и неправительственных организаций (НПО), в числе которых Международный союз за разумное применение антибиотиков (APUA)^d, Центр глобального развития^e, Глобальное партнерство по борьбе с АМР под эгидой Центра по динамике, экономическим и политическим аспектам заболеваний^f, Проект по укреплению фармацевтических систем в рамках консультационной группы «Методы управления в здравоохранении»^g, ReAct – Программа по борьбе с антимикробной резистентностью^h и Южноамериканская

инициатива по борьбе с инфекционными заболеваниямиⁱ, уделяют значительное внимание вопросу рационального применения лекарственных средств на международном уровне. Этой проблемой также занимаются многие государственные и международные профессиональные объединения в рамках деятельности собственных рабочих групп. В качестве примера такого объединения можно привести Международное общество по химиотерапии¹⁰⁷.

4. Проблемы и задачи

Основные проблемы и задачи, которые требуют активных мер по оптимальному применению антибиотиков как на национальном, так и на международном уровнях, включают следующие.

Отсутствие достаточного числа комплексных стратегий. Несмотря на многочисленные проекты и программы, посвященные проблеме нерационального применения антибиотиков, многим странам до сих пор не удалось реализовать последовательные и комплексные стратегии в данной сфере. При разработке необходимого комплекса мер вмешательства следует иметь четкое представление о текущей ситуации с учетом рекомендаций, представленных в Глобальной стратегии ВОЗ 2001 года и пакете программных документов Всемирного дня здоровья 2011 года. Для того чтобы вовлечь в борьбу с АМР представителей всех заинтересованных отраслей (здравоохранение, контроль лекарственных средств, сельское хозяйство, животноводство) и гражданского общества в целом, необходимо создание междисциплинарной группы на национальном уровне. Такая группа сможет добиться успеха в решении столь сложной задачи лишь при наличии серьезной политической поддержки¹⁰⁸.

Ограниченность существующей нормативно-правовой базы. Многие страны до сих пор не располагают четкой нормативно-правовой базой для обеспечения и поддержки рационального применения лекарственных средств. Страны со слабой системой правового регулирования не в состоянии гарантировать своим гражданам доступ к качественным лекарствам и надежность их поставок. Другие механизмы правового регулирования включают усиление контроля за отпуском лекарств и меры по борьбе с распространением недоброкачественной и контрафактной лекарственной продукции в соответствии с Глобальной стратегией ВОЗ 2001 года и пакетом программных

документов Всемирного дня здоровья 2011 года.

Отсутствие достаточной информации о проблеме на всех уровнях. Сегодня в мире по-прежнему существует необходимость информировать о проблеме АМР всех, кто так или иначе имеет отношение к применению антибиотиков, включая политиков, надзорные органы, фармацевтическую промышленность, медицинских работников, фармацевтов, потребителей и доноров, с использованием актуальных местных данных. В большинстве стран мира по-прежнему отсутствуют местные данные о многих факторах, приводящих к нерациональному применению антибиотиков, и это говорит о необходимости более активно использовать программы контроля антибиотиков в лечебных учреждениях для улучшения ситуации на местном уровне. Существует огромное количество факторов, способных влиять (в разной степени) на решение местных врачей о назначении антибиотиков, в том числе предыдущее обучение, типичные модели поведения в социуме, экономические стимулы, пожелания пациентов, доступность антибиотиков, качество диагностических тестов, реклама антибиотиков, наличие объективной информации об антибиотиках, клинические рекомендации, перечни лекарственных средств первой необходимости, нагрузка врачей и уровень контроля.

Недостаточный уровень обучения медицинских работников по проблеме АМР. Во многих странах информация о проблеме необоснованного применения антибиотиков, включенная в программы додипломного и постдипломного образования, а также курсы повышения профессиональной квалификации⁴⁴, недостаточна, в результате чего врачи вынуждены получать актуальную информацию о препаратах от самих производителей – фармацевтической промышленности. Такие просветительские методы, как очные семинары, дистанционное обучение

^d <http://www.tufts.edu/med/apua/>

^e <http://www.cgdev.org/>

^f http://www.cddep.org/projects/global_antibiotic_resistance_partnership

^g www.msh.org/projects/sps/

^h <http://www.reactgroup.org/>

ⁱ <http://www.usaidsaidi.org/>

^j <http://inventory.infectionnet.org/>

и обучение в электронной форме, а также методы обмена знаниями, обладают колоссальным потенциалом с точки зрения оптимального применения антибиотиков.

Факторы, приводящие к чрезмерному потреблению антибиотиков. Во всех случаях, когда больницы, центры здравоохранения и частные врачи получают прямой доход от продаж фармацевтической продукции, у них возникает заинтересованность в назначении того или иного препарата по причинам немедицинского характера^{49,44}. Финансовая мотивация, ведущая к чрезмерному применению антибиотиков, существует как в медицине и ветеринарии, так и в животноводстве (глава 4).

Отсутствие качественного лабораторного тестирования.

Во многих развивающихся странах службы лабораторной диагностики либо отсутствуют, либо отличаются крайне низкой точностью результатов. Для снижения уровня потребления антибиотиков необходимы новейшие средства диагностики и, в первую очередь, экспресс-тесты и анализы, проводимые непосредственно в месте оказания медицинской помощи, так как это позволит снизить число случаев эмпирического лечения или полностью их ликвидировать, а также максимально обеспечить своевременное проведение обоснованного лечения.



Глава 4.

Сокращение применения
противомикробных препаратов
в животноводстве

Глава 4.

Сокращение применения противомикробных препаратов в животноводстве

Для поддержания здоровья и роста домашнего скота, птицы и рыбы, выращиваемых с целью употребления в пищу, широко и в больших количествах применяются противомикробные препараты. Тот факт, что здоровые животные потребляют больше антибиотиков, чем заболевшие люди, вызывает серьезное беспокойство, особенно учитывая тот факт, что иногда животные и люди получают одни и те же антибиотики и что у некоторых сельскохозяйственных животных

наблюдались резистентные патогены человека. В некоторых странах использование антибиотиков для стимулирования роста животных запрещено, но эта практика по-прежнему широко применяется. Во многих государствах для контроля использования антибиотиков в таких целях необходимо введение законодательных и регуляторных требований и обеспечение их соблюдения.

Общая информация

Здоровые животные, выращиваемые для употребления в пищу, получают больше антибиотиков, чем заболевшие люди, проходящие лечение. Антибиотики широко используются в животноводстве для профилактики заболеваний и для стимулирования роста, что предполагает массовое одновременное применение препаратов у большого количества животных. Эта практика составляет основное различие между использованием антибиотиков для людей и для животных. Иногда одни и те же антибиотики или классы антибиотиков применяются и в животноводстве, и в медицине, что создает риск появления и распространения резистентных бактерий, в том числе таких, которые могут быть возбудителями инфекции и у животных, и у людей. Важность сельскохозяйственных животных как резервуаров резистентных патогенов человека документально подтверждена. Опасность представляет также распространение генов резистентности от бактерий животных к бактериям человека. Проблемы, связанные с использованием антибиотиков в животноводстве, в том числе в скотоводстве, птицеводстве и рыбных хозяйствах, усугубляются во всем мире, во время как явные подтверждения необходимости или полезности их применения отсутствуют. В связи с этим повсеместно признается важность безотлагательный действий¹⁰⁹.

Количество использованных противомикробных препаратов в расчете на килограмм мяса, произведенного в странах с высоким уровнем дохода, на которые в совокупности приходится 70% мирового объема мясной промышленности, может существенно различаться. Рабочие группы, существующие при ВОЗ, Продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН (ФАО) и Всемирной зооветеринарной организации (OIE), предложили варианты мер, которые могут быть приняты

национальными и международными органами власти. В некоторых странах уже проводятся масштабные мероприятия, в основном с целью сократить использование конкретных классов противомикробных средств, особенно тех, которые применяются в клинической практике у людей. Для этого предстоит ввести регуляторные требования и обеспечить их соблюдение, разработать методы содействия рациональному применению антибиотиков и принять меры, направленные на укрепление здоровья животных для сокращения потребности в лечении с помощью антибиотиков. Реализация некоторых из перечисленных мер привела к заметному сокращению АМР, хотя такой результат был зафиксирован не во всех случаях.

Остается еще целый ряд серьезных проблем и задач. Необходимо собрать больше информации о распространенности АМР у бактерий животного происхождения и их влиянии на здоровье человека, о количестве антибиотиков, применяемых по различным показаниям, и о классах используемых антибиотиков. Оценка рисков и управление рисками затруднены ввиду отсутствия данных и/или доступа к имеющейся информации. Во многих странах нормативно-правовая база, направленная на регулирование процесса одобрения ветеринарных препаратов и осуществление контроля над их использованием, нуждается в укреплении. Возможности для реализации мер повсюду разнятся, а потенциальные последствия их внедрения в различных условиях, по сути, не изучены. В этой главе рассматривается нынешняя ситуация и ряд вариантов действий, а также приводятся примеры осуществления различных мер.

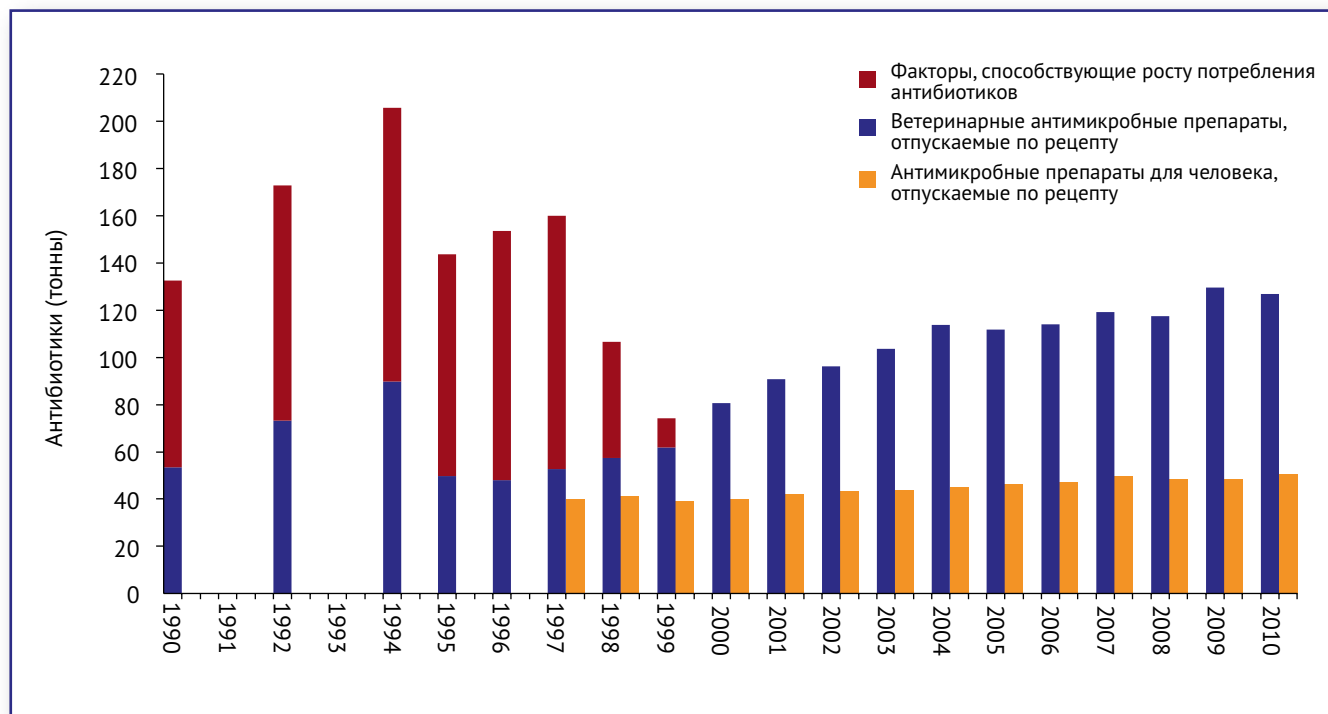
1. Сокращение применения противомикробных препаратов в животноводстве и его роль в сдерживании АМР

Как и в медицинской сфере, в ветеринарной практике внедрение противомикробных препаратов стало важной вехой. Как и у людей, такие препараты используются у домашних, сельскохозяйственных и употребляемых в пищу животных для лечения инфекционных заболеваний, чтобы поддержать здоровье животных и обеспечить производство продовольственной продукции во всем мире. Следовательно, развитие и распространение АМР представляет проблему и для ветеринарии. Более того, устойчивые бактерии, переносимые сельскохозяйственными животными, могут передаваться людям, главным образом через употребление в пищу продуктов, не подвергшихся достаточной термической обработке, соприкосновение с сырыми продуктами или через перекрестную контаминацию других продуктов питания, а также через окружающую среду (например, контаминированную воду) и непосредственный контакт с животными.

Использование противомикробных препаратов во всех этих ситуациях является основным фактором развития резистентности к ним. Принципы медикаментозного лечения

домашних животных, таких как кошки, собаки или лошади, схожи с принятыми в обычной медицинской практике – нормой является назначение индивидуальной терапии. Основная разница между применением антибиотиков у людей и животных проявляется в контексте пищевой промышленности, где противомикробные препараты даются в массовом порядке большому количеству животных в одно и то же время с целью профилактики заболеваний и стимулирования роста. Такая практика создает условия для появления, распространения и персистенции бактерий, резистентных к противомикробным препаратам и способных стать возбудителями инфекций не только у животных, но и у людей. Часто животные, предназначенные для употребления в пищу, получают те же самые виды или классы противомикробных средств, что и люди. Судя по имеющимся данным, объем потребления антибиотиков у животных составляет гораздо больше 50% их совокупного объема потребления (рис. 4.1)²¹.

Рис. 4.1. Годовой объем потребления антибиотиков в медицине и ветеринарии на примере Дании



Источник: печатается по материалам²¹ с разрешения авторов.

Важность сельскохозяйственных животных как «резервуаров» резистентных к противомикробным препаратам бактерий, которые являются патогенами человека, в частности таких зоонозных бактерий, как нетифоидные серовары *Salmonella enterica*¹¹⁰ и различные виды *Campylobacter*, подтверждена документально¹¹¹. Как уже неоднократно демонстрировалось, применение противомикробных средств у животных, употребляемых в пищу, способствует развитию резистентности у бактерий, которые затем могут передаваться людям и вызывать инфекции и заболевания. Среди бактерий, резистентных к особо важным противомикробным средствам, которые применяются у сельскохозяйственных животных, можно назвать *Escherichia coli* и различные виды *Salmonella*, устойчивые к цефалоспорином 3 и 4-го поколений и к фторхинолонам; различные виды *Campylobacter*, устойчивые к макролидам и фторхинолонам;

Staphylococcus aureus, устойчивый ко всем бета-лактамам антибиотикам (т. е. метициллин-резистентный золотистый стафилококк); энтерококки, устойчивые к ванкомицину (ванкомицин-резистентный энтерококк), и *C. difficile*.

Как подтверждает опыт, существует целый ряд прямых и косвенных последствий использования противомикробных препаратов в ветеринарии для АМР патогенов человека. Для полноценной оценки этой связи пока недостаточно данных, но очевидно, что требуется принятие мер, направленных на сокращение применения антибиотиков у животных, употребляемых в пищу, и на получение дополнительной информации о воздействии этого явления на АМР. В этой главе описан мировой опыт реализации некоторых из наиболее важных мер с учетом различий между странами и регионами.

2. Рекомендации ВОЗ по сокращению применения противомикробных препаратов в животноводстве

В Глобальной стратегии ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам 2001 года приведены конкретные рекомендации, касающиеся применения противомикробных препаратов в животноводстве и основанные на Глобальных принципах ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам у животных, выращиваемых для употребления в пищу (2000 год) (вставка 4.1)¹⁰⁹. Среди этих

рекомендаций – постепенное прекращение использования у сельскохозяйственных животных противомикробных препаратов, применяемых в медицине человека, повышение эффективности их использования за счет регулирования, просветительской деятельности и публикации руководств, а также надзор за применением противомикробных препаратов и наблюдение за резистентностью в этом сегменте (приложение 1)¹.

Вставка 4.1. Принципы ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам у сельскохозяйственных животных

- Ввести долицензионную оценку безопасности противомикробных препаратов, принимая во внимание потенциальную устойчивость к препаратам для человека;
- Контролировать устойчивость для определения возникающих проблем со здоровьем и принимать своевременные корректирующие действия для защиты здоровья человека;
- Разработать руководящие принципы для ветеринаров по снижению чрезмерного применения и неправильного применения противомикробных препаратов в продовольственном животноводстве;
- Требовать обязательное наличие назначения для всех противомикробных препаратов, используемых для контроля заболеваемости в продовольственном животноводстве;
- В отсутствие оценки безопасности здравоохранения, прекратить или ускоренными темпами свести на нет применение противомикробных препаратов в целях ускорения роста, если они применяются также для лечения человека;
- Создать национальные системы контроля над применением противомикробных препаратов в продовольственном животноводстве.

Важность этой проблемы и необходимость безотлагательных действий были в очередной раз отмечены по случаю Всемирного дня здоровья в 2011 году. В программных документах, принятых в этот день, содержится призыв к таким ключевым мерам, как создание соответствующей нормативно-правовой базы и обеспечение ее применения, усиление надзора и наблюдения, содействие образовательным и учебным программам, посвященным применению противомикробных препаратов

в продовольственном животноводстве, и сокращение потребности в противомикробных препаратах за счет совершенствования практики животноводства. Подчеркивалась также необходимость межотраслевого сотрудничества и руководства на национальном уровне (приложение 2)².

3. Соблюдение рекомендаций: текущая ситуация

В следующих разделах исследуются ключевые факторы, связанные с ролью применения в продовольственном животноводстве противомикробных препаратов, которые способствуют росту угрозы АМР, и рассматриваются меры, принимаемые на национальном и международном уровне для решения этой проблемы, а также приводятся примеры опыта различных стран мира.

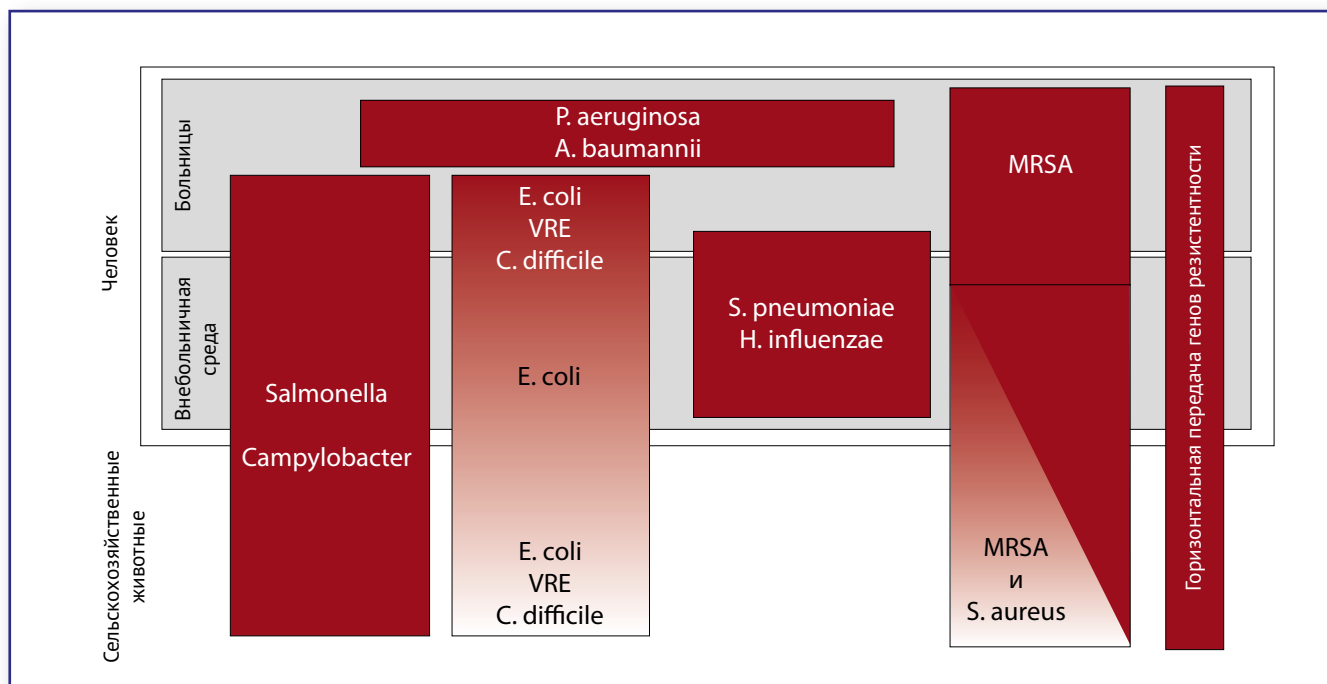
3.1 Признание проблемы распространения АМР через пищу животного происхождения

Широкомасштабное и эффективное наблюдение за АМР у животных ведется лишь в нескольких странах, и часто системы наблюдения несовместимы между собой вследствие различий в методике. Однако распространенность АМР среди бактерий животного происхождения во всем мире очевидна, хотя и различается в зависимости от страны и региона. С ростом

мировой торговли продовольственными товарами животного происхождения растёт количество документальных свидетельств распространения резистентных бактерий между странами через продукты питания, а также случаев возникновения инфекций. В условиях распространения резистентных патогенов на международном уровне остро ощущается необходимость реализации глобальных инициатив, направленных на минимизацию риска развития резистентных бактерий и передачи их от сельскохозяйственных животных людям и дальнейшего распространения на внутрибольничном и внебольничном уровне. Рабочие группы при Всемирной организации здравоохранения, Продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН и Всемирной зооветеринарной организации подробно изучили эти вопросы и предложили варианты действий на уровне государственных и международных органов власти^{109,112–114}.

На рис. 4.2 схематично представлены пересечения между различными резервуарами ряда резистентных патогенов. Для некоторых из них резервуаром является только человек, а для некоторых – в основном или иногда животные⁶⁶.

Рис. 4.2. Резервуары резистентных бактерий – возбудителей инфекции у человека



На рисунке схематично представлены некоторые основные патогены, устойчивые к противомикробным препаратам, и пересечения между различными резервуарами возбудителей инфекции. Как видно, для некоторых патогенов резервуаром является только человек, а для некоторых – в основном или иногда животные.

Источник: печатается по материалам ⁶⁶ с разрешения авторов

Использование фторхинолонов (к примеру, энрофлоксацина) в продовольственном животноводстве привело к развитию резистентных к ципрофлоксацину *Salmonella*, *Campylobacter* и *E. coli*, которые стали возбудителями инфекций у человека и распространились по миру за счет перемещения людей и торговли продуктами питания. Все чаще в исследованиях упоминается о том, что значительная часть резистентных *E. coli*, вызывающих внекишечные инфекции у человека, возможно, зародилась у сельскохозяйственных животных, в первую очередь — у птицы^{115,116}.

С 2003 года во многих странах наблюдается появление нового варианта метициллин-резистентного золотистого стафилококка и его распространение среди сельскохозяйственных животных, преимущественно среди свиней. Значимость этого нового метициллин-резистентного золотистого стафилококка в сельском хозяйстве для здоровья человека еще не до конца оценена, но он уже создает серьезную проблему для контроля MRSA в некоторых странах, поскольку его распространенность растет¹¹⁷.

C. difficile колонизирует многих сельскохозяйственных животных, например поросят, и вызывает заболевания и высокий уровень смертности¹¹⁸. *C. difficile* была обнаружена в 4,6–45% образцов мяса в сети розничной торговли¹¹⁹. С 2005 года в Нидерландах и ряде других стран у людей наблюдается рост внебольничных инфекций, вызванных штаммами *C. difficile*, схожими с найденными у сельскохозяйственных животных¹²⁰. Внебольничное носительство *C. difficile* человеком, вероятнее всего, приведет к повышению риска заболеваний, вызываемых *C. difficile*, особенно у пациентов, поступающих в учреждения здравоохранения и получающих лечение антибиотиками. Кроме того, может увеличиться вероятность распространения спор *C. difficile* в больницах и передачи их от человека к человеку. При этом совокупное воздействие *C. difficile* животных на заболеваемость людей пока не изучено.

Использование противомикробных средств в сельскохозяйственном животноводстве приводит к селекции не только резистентных бактерий, но и передаваемых генов резистентности. Это явление может стать причиной передачи генов резистентности от животных к человеку через непатогенные бактерии, которые содержатся в продуктах питания, с последующей их передачей патогенным бактериям

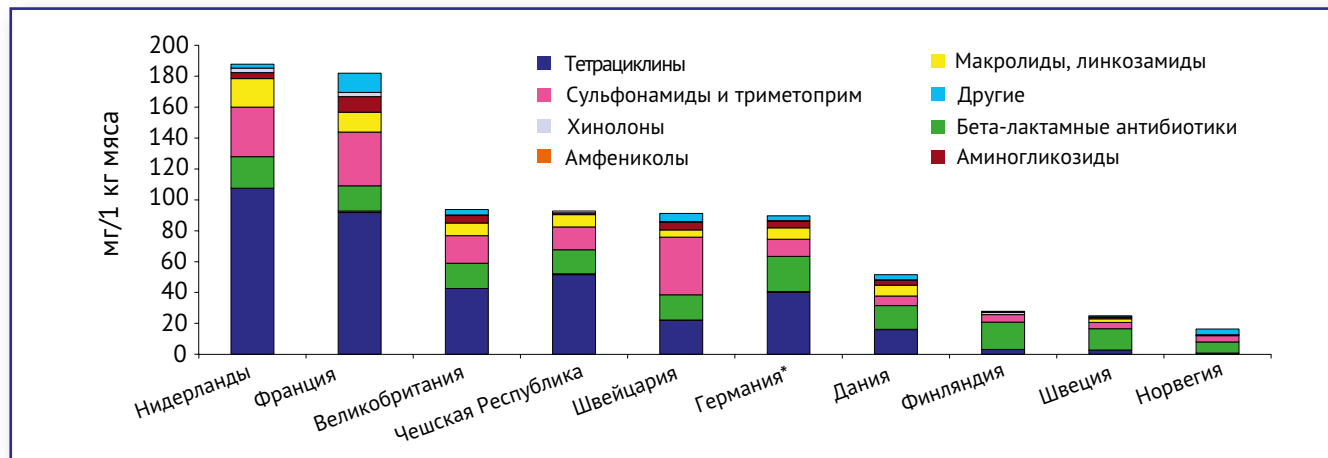
в желудочно-кишечном тракте человека. Эта гипотеза объясняет наличие в бактериях животных и человека схожих генов резистентности к ванкомицину и цефалоспоруину¹²¹.

3.2 Использование противомикробных препаратов в пищевой промышленности

В современной пищевой промышленности активно и широко используются противомикробные средства. Последствия этой практики в различных странах и регионах могут существенно колебаться под влиянием взаимодействия между группами людей (социальной структуры), землепользования, загрязнения источников воды, демографии животных (видов, их распределения и плотности), проводимой государством политики (в сфере производства, торговли, продовольственной безопасности, здоровья животных и т. д.), а также внутренней и международной торговли. Производственные системы в разных странах также различаются в зависимости от уровня технического развития и социально-экономической ситуации. Более 50% мирового объема свинины и более 70% птицы сейчас производится в промышленно развитых странах.

В целом, количество и классы противомикробных препаратов, используемых в продовольственном животноводстве во всем мире, недостаточно контролируются и документируются. Наблюдение за потреблением противомикробных средств ведется лишь в ограниченном числе стран, и, за несколькими немногочисленными исключениями, сводится к регистрации общего объема потребления, без распределения по видам животных и классам препаратов. По первичным приблизительным оценкам различных стран, в которых ведется измерение объемов потребления противомикробных средств, количество препаратов на килограмм произведенного мяса может существенно различаться (рис. 4.3). Это означает, что в странах с более высоким уровнем потребления противомикробных средств существует значительный потенциал для сокращения их использования¹²².

Рис. 4.3. Расчетный объем потребления противомикробных препаратов для производства 1 кг мяса в различных странах



Значения указаны в мг ветеринарных противомикробных препаратов, проданных в 2007 году, на 1 кг произведенной биомассы свинины, птицы и говядины плюс расчетный живой вес молочного скота. *Данные за 2005 год.

Источник: печатается по материалам ¹²² с разрешения издательства Oxford University Press.

Данные об использовании противомикробных препаратов необходимы для анализа рисков, трактовки данных наблюдения за развитием резистентности и оценки воздействия мер, направленных на содействие разумному применению лекарственных средств. Обычно источником информации об использовании противомикробных препаратов служат данные об объемах продаж. В развивающихся странах часто отсутствуют такие данные, которые могли бы повлиять на проводимую политику и сложившуюся практику. Примечательным исключением является Кения, где объектом наблюдения выступает и совокупный объем, и классы антибиотиков. За период с 1995 по 1999 г. в Кении потреблялось в среднем 14 594 кг антибиотиков, в том числе 7 975 кг тетрациклинов, 3 104 кг сульфонамидов, 955 кг аминогликозидов, 905 кг бета-лактамов, 94 кг хинолонов, 35 кг макролидов и 24 кг прочих классов, в т.ч. тиамулина¹²³.

В зависимости от вида животного можно определить период высокого риска инфицирования. К примеру, когда животные из различных мест впервые собираются вместе, они испытывают максимальный уровень физиологического стресса, и вероятность передачи инфекций от одних животных другим повышается. Часто в таких ситуациях среди всех животных производится профилактика противомикробными препаратами для предотвращения клинического заболевания. В некоторых странах массовая терапия приурочивается к эпидемии (начавшейся или ожидаемой) – такое явление получило название «метафилактика». С точки зрения регламентации использования препаратов такая практика находится на грани применения средств по назначению для «контроля»

заболевания. Для облегчения применения препарата у большого количества животных в дополнение к парентеральным инъекциям используется оральный способ применения (с водой и/или кормом). Практика профилактики и метафилактики нуждается в тщательной оценке для определения баланса между необходимостью предотвращать заболевание в периоды высокого риска и вероятностью усугубления проблемы АМР.

3.3 Меры, принимаемые по всему миру

Статистика большого количества сообщений в СМИ и научных публикаций, появляющихся в последние годы, а также масштабных мероприятий, проводимых в различных частях света, говорит о том, что осознание значимости риска, которому подвергается здоровье человека в связи с применением антибиотиков в животноводстве, растет.

Координацию надзора за АМР у людей и животных осуществляет несколько международных сетей (см. главу 2), таких как Глобальная сеть по надзору за заболеваниями, передающимися с пищевыми продуктами (GFN), и Международная сеть молекулярного субтипирования для осуществления надзора за заболеваниями, передающимися с пищевыми продуктами (PulseNet International)^a. Консультационная группа ВОЗ по комплексному наблюдению за антимикробной резистентностью (AGISAR) разработала руководство по стандартизации методов наблюдения за АМР и использованию противомикробных препаратов у сельскохозяйственных животных на мировом уровне^b.

^a <http://www.pulsenetinternational.org/Pages/default.aspx>

^b http://www.who.int/foodborne_disease/resistance/agisar/en/index.html

Основная часть мер направлена на сокращение использования определенных классов противомикробных средств у сельскохозяйственных животных, особенно если этот класс препаратов применяется в медицине человека. Среди реализованных мер – внедрение и обеспечение применения регламента использования противомикробных средств и методов содействия рациональному применению антибиотиков конечными пользователями, а также меры, направленные на улучшение состояния здоровья животных в целях сокращения потребности в лечении антибиотиками.

Регламентирование использования антибиотиков у животных с целью его сокращения

Для проведения мероприятий по сдерживанию АМР на национальном и международном уровнях требуется надежная нормативно-правовая база, на основе которой можно внедрять меры, имеющие обязательную силу. Регулирование может быть полезным на многих уровнях, от лицензирования до конечного потребления противомикробных препаратов. Хотя в большинстве стран нормативная база существует, степень

ее применения различается. В большинстве стран ветеринарные фармацевтические продукты подлежат лицензированию, в ходе которого производится оценка соотношения риска и пользы предлагаемых продуктов, аналогично процессу лицензирования продуктов для использования людьми. Во многих странах в рамках этого процесса также осуществляется оценка потенциального воздействия продукта на здоровье человека. Изначально эта оценка проводилась с точки зрения наличия остатков препарата в пищевых продуктах, но в последнее время изучается также воздействие АМР на популяции бактерий у животных, предназначенных на убой. В процессе утверждения может также рассматриваться вопрос о том, имеют ли конкретные противомикробные препараты критическое значение для здоровья человека¹²⁴, часто сопряженное с измеримым воздействием на АМР (вставка 4.2). ВОЗ дает классификацию противомикробных препаратов, имеющих критическое значение для здоровья человека¹²⁵. Однако на данный момент законодательством многих стран не предусмотрено сокращение использования таких антибиотиков у животных.

Вставка 4.2. Выдача разрешений и регламентирование использования противомикробных препаратов, имеющих критическое значение для здоровья человека

Во многих странах бывает затруднительно отозвать разрешение на использование уже лицензированного фармацевтического продукта. Однако часто в рамках существующего законодательства можно наложить ограничения на использование лицензированных противомикробных препаратов (вставка 4.2). Например, можно ограничить использование препаратов не по назначению или разрешить его применение только у отдельных животных.

12 сентября 2005 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) отозвало разрешение на использование фторхинолонов в птицеводстве¹²⁶. Для отзыва разрешения управлению необходимо было продемонстрировать, что использование энрофлоксацина у птицы приводит к развитию фторхинолон-резистентного кампилобактера, что затем эти фторхинолон-резистентные микроорганизмы передаются людям, что это может привести к развитию фторхинолон-резистентного кампилобактера у людей и что инфекции, вызываемые фторхинолон-резистентным кампилобактером у людей, представляют угрозу для здоровья. В рамках этого процесса начиная с 2000 года были собраны и изучены тысячи результатов исследований и экспертных заключений, были проведены очные слушания и комплексная оценка рисков.

В Австралии использование фторхинолонов (к примеру, ципрофлоксацина), которые являются противомикробными препаратами, имеющими критическое значение для медицины человека, в сельскохозяйственном животноводстве не разрешалось ранее и не разрешено теперь. Фторхинолон-резистентные бактерии у сельскохозяйственных животных отсутствуют или имеются в очень небольших количествах, а уровень резистентности у штаммов бактерий человека в Австралии по сравнению с другими странами очень низок. По данным отчета Австралийской группы по наблюдению за антимикробной резистентностью, опубликованного в 2006 году, резистентность к фторхинолонам у клинических штаммов грамотрицательных бактерий составляла на 2006 год менее 5%¹²⁷.

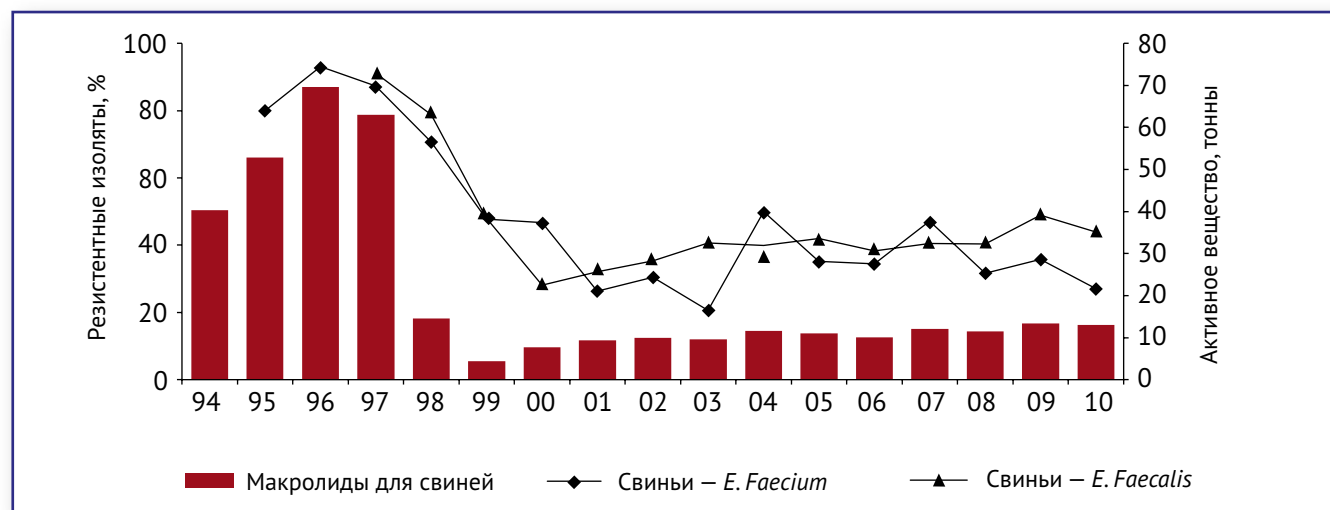
После разрешения использования фторхинолонов в продовольственном животноводстве в 1993 году в Дании резистентность к этому классу противомикробных препаратов стала быстро расти: в период с 1995 по 1996 гг. 23% штаммов *C. coli*, взятых у свиней, оказались устойчивыми к фторхинолонам. Впоследствии, в 2002 году, были введены ограничения на использование фторхинолонов в ветеринарии и на назначение их сельскохозяйственным животным: применять фторхинолоны разрешалось только для лечения инфекций, которые, по результатам лабораторных исследований, были устойчивы ко всем остальным противомикробным препаратам, и исключительно в виде инъекций, производимых ветеринаром, с уведомлением руководителя регионального ветеринарного управления. Благодаря этому объем потребления фторхинолонов в Дании сократился со 183 кг в 2001 году до 49 кг в 2006 году и с тех пор остается на низком уровне. В 2009 году резистентность к фторхинолонам была зафиксирована только у 12% штаммов *C. coli*, полученных от свиней²¹.

Ограничения по способу применения также могут стать эффективным методом сокращения использования в животноводстве противомикробных препаратов, особенно если они имеют критическое значение для здоровья человека. Например, один из путей – разрешить употребление препарата исключительно в виде инъекций. Однако такое ограничение применимо только для лечения отдельных особей и не всегда целесообразно для большого количества животных, в частности стад домашней птицы.

Все больше стран запрещают использование антибиотиков для стимулирования роста – эта положительная тенденция отмечалась в недавних сообщениях СМИ. Результаты отказа от использования противомикробных средств внушают оптимизм.

К январю 2000 года в Дании было запрещено использование антибиотиков в качестве стимуляторов роста. Благодаря этому АМР бактерий у животных в целом сократилась. Временная зависимость между сокращением применения макролидов и АМР штаммов энтерококков, полученных у свиней в Дании, показана на рис. 4.4. Возможно, степень резистентности уже никогда не сократится до уровня, существовавшего до начала применения антибиотиков, поэтому важно не допускать роста объемов потребления противомикробных препаратов, поскольку чрезмерное их применение может вновь вызвать стремительное развитие АМР.

Рис. 4.4. Потребление макролидов и резистентность штаммов *enterococci*, выделенных от свиней (Дания)



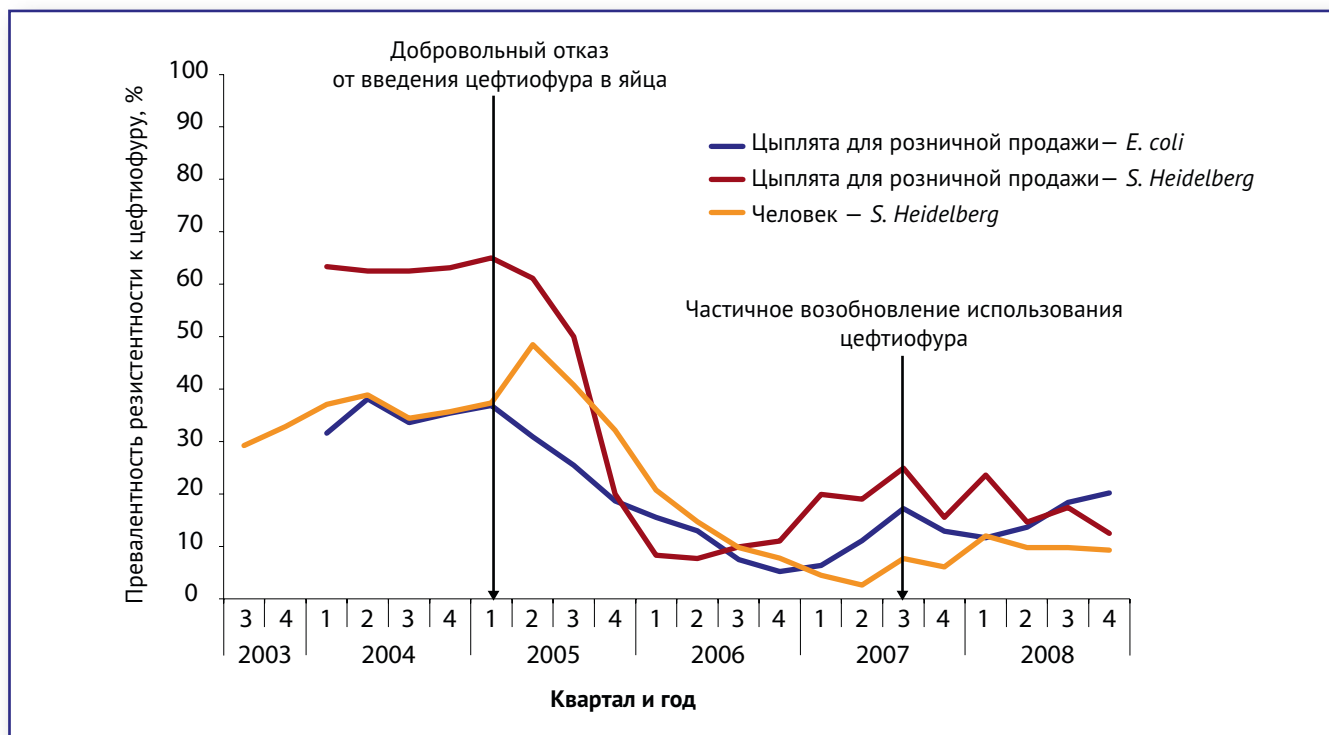
Источник: печатается по материалам ²¹ с разрешения авторов.

В 1995 году запрет на использование стимулятора роста авопарцина (гликопептида), который приводит к селекции ванкомицин-резистентного энтерококка (VRE), в Дании способствовал сокращению циркуляции ванкомицин-резистентного энтерококка среди животных и людей. Однако даже спустя 12 лет после введения этого запрета распространенность ванкомицин-резистентного энтерококка на птицефермах сохранилась, и, судя по всему, эта проблема не будет решена в течение еще многих лет. Сложную зависимость между сокращением использования противомикробных препаратов и уровнем резистентности еще предстоит изучить^{128–130}.

Опыт показывает, что, как только отрасль приспосабливается к изменениям, в долгосрочной перспективе отрицательные последствия запрета на применение стимуляторов роста минимальны¹³¹. Помимо запретов на использование антибиотиков в продовольственном животноводстве существует практика добровольного отказа от их применения. В Канаде

и США цефтиофур (цефалоспорин 3-го поколения) может на законных основаниях использоваться не по назначению для предотвращения инфекций путем введения в яйца и однодневным цыплятам в инкубаторах. В начале 2005 года надзорными органами в провинции Квебек (Канада) был зафиксирован заметный рост превалентности резистентности к цефалоспорином 3-го поколения и к пенициллинам штаммов *S. enterica* серотипа Heidelberg, полученных от людей и цыплят. По итогам исследования применения противомикробных препаратов в инкубаторах Квебека было установлено, что в 2004 году все инкубаторы стали использовать исключительно цефтиофур. В начале 2005 года квебекские инкубаторы добровольно отказались от применения этого препарата, благодаря чему превалентность резистентности к цефтиофур резко сократилась (рис. 4.5). Эпизодические отчеты указывают на то, что впоследствии отрасль вернулась к применению цефтиофура попеременно с другими противомикробными препаратами, и резистентность к нему снова возросла¹³².

Рис. 4.5. Резистентность к цефалоспорином после прекращения их применения в птицеводстве Квебека (Канада)



Источник: печатается по материалам ¹³² с разрешения авторов.

К сожалению, мотивов для добровольного отказа от использования стимуляторов роста очень мало, а препятствия к возобновлению их применения и соответствующие санкции отсутствуют.

Легкий доступ к противомикробным препаратам через такие источники, как интернет-аптеки, места продажи кормов и зоомагазины, приводит к чрезмерному их использованию и все больше усложняет регламентирование применения таких продуктов.

Финансовые стимулы

В идеальном случае продажа противомикробных препаратов не должна быть сопряжена с какой-либо финансовой выгодой для назначающего антибиотик лица. Ограничение уровня прибыли от продаж, полученной ветеринарами в Дании в период 1994–1995 гг., привело к существенному сокращению использования противомикробных препаратов, особенно тетрациклинов, в терапевтических целях, при этом в целом никакого ущерба для здоровья животных отмечено не было.

Руководства по рациональному применению антибиотиков и просветительская деятельность

Для сокращения необоснованного применения препаратов и содействия рациональному их использованию может быть полезно разработать руководства по лечению и распространить их в среде ветеринаров и фермеров. Руководства по рациональному применению препаратов были выпущены в Нидерландах (1986 год), Дании (1998 год), США (1999–2000 гг.), Германии (2000 год), а в последнее время и во многих других странах. Однако наблюдение за влиянием этих публикаций не осуществлялось в достаточном объеме; к примеру, уровень потребления противомикробных препаратов в продовольственном животноводстве в Нидерландах остается одним из самых высоких в Европе.

Улучшение состояния здоровья животных в целях сокращения потребности в антибиотиках

Наиболее эффективным способом сокращения потребления противомикробных препаратов и, соответственно, предотвращения АМР является сокращение потребности в лечении такими препаратами. Это может быть достигнуто за счет улучшения состояния здоровья животных путем вакцинации против распространенных инфекций. В Норвегии благодаря введению вакцинации лосося и форели в рыбных хозяйствах в 1987 году и совершенствованию системы

здравоохранения в период с 1987 по 2004 гг. удалось сократить годовой объем применения противомикробных средств в рыбных хозяйствах на 98% (рис. 4.6)¹³³. Во многих странах и в ЕС уже существуют системы принуждения и стимулирования к проведению вакцинации в целях снижения инфекций в продовольственном животноводстве. Однако даже при улучшении общего состояния здоровья нет гарантии изменения установленной практики и уровня потребления, поскольку большинство противомикробных препаратов используются в качестве стимуляторов роста или профилактических средств даже в отсутствие очевидной потребности или пользы их применения.

Рис. 4.6. Сокращение применения противомикробных препаратов после внедрения вакцинации в аквакультуре



Wfe: эквивалент целой рыбы.

Источник: печатается по материалам¹³³ с разрешения авторов.

Улучшение гигиены в пищевой промышленности

В «Кодексе Алиментарийс», разработанном Продовольственной и сельскохозяйственной организацией ООН и ВОЗ^c, содержатся рекомендации по многим аспектам производства пищевых продуктов, в том числе по гигиене, на разных этапах — от первичного производства до конечного потребления с указанием ключевых контрольных показателей на каждой стадии. Рекомендуемый подход основан на «Системе анализа рисков и критических контрольных точек» (НАССР). Кроме того, в нем определена надлежащая сельскохозяйственная практика, в частности на уровне фермерских хозяйств. Специальная межправительственная целевая группа по антимикробной

^c <http://www.codexalimentarius.org/>

резистентности недавно разработала инструмент анализа и управления рисками, который позволяет оценить опасность АМР бактерий, передающихся с пищевыми продуктами, для здоровья человека.

В 2006 году в ЕС была внедрена программа, направленная на снижение контаминации сальмонеллами, имеющая конкретные целевые показатели. По данным 27 стран ЕС за 2009 год, 18 стран достигли целевых показателей при разведении птицы, и тенденция к уменьшению количества случаев сальмонеллеза у человека сохраняется¹³⁴. В Дании были введены микробиологические критерии максимально допустимого уровня определенных типов устойчивой *Salmonella enterica* у животных, употребляемых в пищу. Эффект от принятия этих мер еще

не оценен в полной мере, но в Дании зафиксирован низкий уровень распространенности инфекций, вызываемых сальмонеллой.

Применение передовых технологий управления данными

Для постепенного наращивания производительности, главным образом при интенсивном способе производства, используются программы поддержания здоровья стада и управления производством (ННРМ). В рамках этих программ

осуществляется наблюдение за управлением фермерским хозяйством, здоровьем стада и производством, а также интеграция этих элементов для получения оптимальных результатов. Программы ННРМ основаны на компьютерных информационных системах управления (ИСУ), и созданные с их помощью базы данных могут привлечь внимание к проблеме АМР и продемонстрировать влияние местного управления, а также экологических и биологических факторов на развитие АМР (вставка 4.3).

Вставка 4.3. Компьютерный мониторинг использования противомикробных препаратов и резистентности в целях повышения производительности

В базе данных ИСУ, используемой в Коста-Рике, фиксируется применение противомикробных средств у крупного рогатого скота как в профилактических (инфузии в матку после искусственного оплодотворения, лечение в сухостойный период и т. д.), так и в терапевтических целях (лечение заболеваний, лечение мастита, инфузии в матку и т. д.). В ней присутствует модуль препаратов, позволяющий ответственным лицам регистрировать используемый препарат. Этот модуль помогает собрать данные для осуществления надзора за применением противомикробных препаратов, АМР, а также за действиями ветеринаров и/или производителей. Подобные программы ННРМ могут применяться более широко для наблюдения за АМР на уровне фермерских хозяйств и выявления связи этих данных с экологическими и управленческими аспектами для определения факторов риска развития АМР.

4. Проблемы и задачи

Данные об АМР, связанной с животноводством. Степень АМР бактерий, передающихся с пищевыми продуктами, и уровень распространенности инфекций, вызываемых у человека такими бактериями, неизвестны. Постоянно обновляемая информация о патогенах, передающихся с пищевыми продуктами, их распространении и степени АМР необходима для составления профиля риска, его оценки и управления им, а также для определения эффективности принимаемых мер. Однако такие системы наблюдения существуют лишь в очень немногих странах, и даже если сбор данных осуществляется, часто их невозможно сопоставить вследствие разницы в методиках (глава 2). Создание на региональном и национальном уровнях сетей лабораторий, использующих стандартизированные методы, упростило бы ситуацию¹⁵⁵. Существует потенциал для расширения сотрудничества в рамках существующих сетей и укрепления возможностей лабораторий-участниц. Базы данных также можно усовершенствовать за счет включения в них фенотипических и генотипических характеристик наблюдаемых бактерий.

Данные об объеме потребления. Данные об общем объеме потребления противомикробных препаратов и о показаниях к их применению также ограничены. Использование противомикробных препаратов в животноводстве обычно не имеет под собой строгого научного обоснования. Хотя во многих странах применение препаратов в качестве стимуляторов роста сокращается, эта практика по-прежнему широко распространена во многих частях света. Правильное использование препаратов в профилактических и метафилактических целях является предметом непрерывных споров, и для ограничения применения противомикробных средств в этих областях многое еще предстоит сделать. Используемые вещества и способы их

применения значительно отличаются как в разных странах, так и внутри них. Всемирная зооветеринарная организация опубликовала перечень основных противомикробных средств, необходимых для обеспечения здоровья животных¹⁵⁶, — в него включены средства, которые используются и считаются важными в различных странах.

Нормативные положения. Во многих странах нормативно-правовая база, направленная на контроль использования противомикробных препаратов у животных, нуждается в укреплении. Регламенты утверждения ветеринарных препаратов и ограничения их использования зачастую отсутствуют или не исполняются надлежащим образом. Многие эксперты и регулирующие органы рекомендуют ограничить использование в продовольственном животноводстве антибиотиков, имеющих критическое значение для здоровья человека. В настоящее время приоритетным направлением для ВОЗ является сокращение использования фторхинолонов и цефалоспоринов 3-го поколения¹²⁵. Нормативную базу можно также дополнить положениями о запрете на использование в животноводстве любых новых классов препаратов, разработанных для применения в медицине и применяемых исключительно у человека (таких как линезолид, даптомицин, карбапенемы, гликопептиды). Кроме того, нормативы могут сыграть важную роль в обеспечении соответствия международным стандартам обеспечения продовольственной безопасности при производстве пищевых продуктов животного происхождения, разработанным Всемирной зооветеринарной организацией и ФАО/ВОЗ в рамках «Кодекса Алиментариус».

Данные, предоставляемые при регистрации противомикробных препаратов. Регулирующие органы обычно требуют предоставить

данные об эффективности нового препарата до его регистрации, но эти данные редко присутствуют в открытом доступе. Особенно это касается уже давно существующих продуктов, которые не подвергались недавно введенной строгой процедуре утверждения. Существующие системы фармаконадзора во многих странах предполагают обязательство производителя заявлять об отсутствии эффективности, но это требование не распространяется на препараты, которые используются уже в течение длительного времени.

В некоторых странах стандартная оценка риска развития АМР, которая проводится обычно по качественным показателям, теперь включена в процесс утверждения ветеринарных противомикробных препаратов, предшествующий их выводу на рынок. Однако такая оценка затруднена ввиду сложной системы взаимоотношений между производителем и потребителем и отсутствия данных в нескольких важных областях. Среди положительных, хотя и скромных нововведений присутствует внедрение количественной оценки риска, связанного с некоторыми сочетаниями противомикробных препаратов и организмов (к примеру, с резистентностью *S. jejuni* к фторхинолонам). Может быть полезно усовершенствовать методику оценки риска, управления им и информирования о нем, и соответствующие дополнительные инструкции из «Кодекса Алиментарииус» могут оказаться ценным подспорьем. Применение таких инструкций на национальном/региональном и международном уровне нуждается в совершенствовании.

Оценка воздействия. Потенциальный эффект от принятия различных мер в различных обстоятельствах пока практически неизвестен. Для измерения их воздействия на продовольственную безопасность, кишечные и иные зоонозные заболевания людей, здоровье и производительность животных, экономику страны и прочие показатели на региональном/национальном уровне необходима стандартизация показателей и постоянное наблюдение за АМР и использованием противомикробных препаратов. На местном уровне эффективность мер, возможно, удастся определить с помощью целенаправленных исследований; кроме того, может быть полезно провести метаанализ имеющихся данных со всего мира.

Способность решать проблемы, связанные с АМР. Возможности по решению проблем, связанных с АМР, неоднородны как на национальном, так и на местном уровне. Во многих странах у фермерских хозяйств таких возможностей нет, в частности вследствие отсутствия эффективной организационной структуры, обученного персонала и знаний о сопутствующих рисках. С целью улучшения ситуации Панамериканская организация

здравоохранения (РАНО) разработала инструменты для описания и оценки институциональных и операционных возможностей, измерения прогресса и предложения стратегических мер для налаживания технического сотрудничества^d.

Применение современных технологий. Существующие технологии можно адаптировать для более эффективного анализа ситуации на местном уровне и факторов риска, а также для действенной коммуникации, в том числе за счет совершенствования существующих сетей коммуникаций для распространения уже имеющейся информации. Можно изучить вероятность разработки новых вакцин, особенно против тех инфекций, для борьбы с которыми сейчас применяется больше всего антибиотиков, таких как инфекции желудочно-кишечного тракта у свиней и телят и инфекции, вызываемые *E. coli* у птицы. Еще одна возможность связана с разработкой и оценкой пробиотиков, которые могут стать полезной альтернативой антибиотикам для осуществления контроля над инфекциями желудочно-кишечного тракта у сельскохозяйственных животных.

Выбор соответствующих мер. Для различных групп товаров в различных обстоятельствах могут потребоваться разные меры. Например, меры, направленные на сокращение резистентности к препаратам у свиней, выращиваемых за 180 дней, могут не подойти для бройлерных цыплят, выращиваемых за 42 дня, а меры, подходящие для экстенсивного сельского хозяйства, вряд ли будут столь же эффективны при интенсивном. Таким образом, выбор мер может быть основан на процессе выявления, анализа и определения очередности потребностей и возможностей, в том числе таких как внедрение и/или обеспечение выполнения норм, регулирующих применение противомикробных препаратов у животных, меры по улучшению состояния здоровья животных, содействие разумному использованию противомикробных препаратов, соблюдение правил гигиены в пищевой цепочке и конкретные точечные меры в тех сферах, где существует повышенный риск развития АМР или серьезных последствий.

Во многих местах необходимо дальнейшее наращивание потенциала в форме обучения персонала. Для получения дополнительной информации о потенциальном вреде и неочевидной пользе от применения антибиотиков в сельском хозяйстве и аквакультуре может потребоваться просветительская работа по вопросам использования препаратов в продовольственном животноводстве.

^d <http://www.paho.org/English/AD/DPC/VP/fos-program-page.htm>



Глава 5.

Профилактика и контроль
инфекций в учреждениях
здравоохранения

Глава 5.

Профилактика и контроль инфекций в учреждениях здравоохранения

Больницы сегодня – это не только место, где лечат серьезные заболевания, но, к сожалению, и наиболее вероятный источник возникновения и распространения инфекций, резистентных к антибиотикам. Инфекции, приобретенные во время пребывания в больнице или ином учреждении здравоохранения (внутрибольничные инфекции, или ИСМП) и вызванные устойчивыми бактериями,

приводят к значительному росту уровня заболеваемости и смертности и увеличению прямых и косвенных расходов. Наиболее надежный путь ограничения подобных рисков заключается в тщательном выполнении мер по профилактике и контролю инфекций.

Общая информация

Больничные условия во многом способствуют возникновению и распространению бактерий, устойчивых к АМР. По имеющимся оценкам, в Европе число случаев летального исхода в результате внутрибольничных инфекций, вызванных бактериями с множественной лекарственной резистентностью, превышает 25 тыс. человек ежегодно, а в других странах мира этот показатель может быть еще выше. Следует учесть, что АМР влечет за собой не только человеческие жертвы, но и увеличение прямых и косвенных расходов.

Меры по профилактике и контролю инфекций призваны предотвратить распространение патогенов, включая микроорганизмы с АМР, внутри и между учреждениями здравоохранения, а также между учреждениями здравоохранения и обществом и в обратном направлении. Это особо подчеркивается в Глобальной стратегии ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам 2001 года и программных документах Всемирного дня здоровья 2011 года. Меры, необходимые для системного реформирования отдельных учреждений здравоохранения, затрагивают организационные структуры, человеческие ресурсы, рекомендации, протоколы и руководства, системы мониторинга и оценки, инфраструктуру и механизмы взаимодействия со службами здравоохранения. Помимо стандартных мер по профилактике и контролю инфекций существует еще ряд рекомендаций, касающихся микроорганизмов с АМР.

Многие страны и медицинские учреждения успешно выполняют рекомендации по профилактике и контролю инфекций, и в последнее время в этой сфере появился целый ряд эффективных нововведений, о которых будет более подробно рассказано в настоящей главе. ВОЗ выступила инициатором и координатором создания руководства по основным элементам профилактики и контроля инфекций, в основу которого легли доказательные принципы. Тем не менее, очевидны существенные различия как внутри стран, так и между ними в том, что касается принципов реализации указанных мер. В некоторых странах медицинские учреждения не владеют даже основами профилактики и контроля инфекций. Для определения текущего статуса, выбора достижимых целей с учетом местных особенностей и разработки стратегий для постепенного улучшения ситуации необходимо провести ситуационный анализ на национальном уровне и уровне отдельных медицинских учреждений.

К числу основных проблем и задач относятся отсутствие информации об инфекциях, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), и нехватка лабораторного потенциала во многих регионах мира, отсутствие единых стандартов, методов сбора данных и определений, недостаток информации об эффективности тех или иных мер и ресурсах, необходимых для их успешного и последовательного внедрения. В этой главе анализируется текущая ситуация и возможные пути ее улучшения.

1. Роль профилактики и контроля инфекций в учреждениях здравоохранения в сдерживании АМР

Бактерии, у которых возникает резистентность к антибиотикам, способны распространяться как внутри учреждений

здравоохранения, так и за их пределами. Распространение устойчивых патогенов в больницах и иных учреждениях

здравоохранения в значительной степени способствует усугублению проблемы АМР на глобальном уровне. Меры по профилактике и контролю инфекций призваны замедлить распространение микроорганизмов как внутри медицинских учреждений и между ними, так и вне их и, соответственно, не допустить дальнейшего распространения инфекций и АМР. Профилактика инфекций, вызванных бактериями с АМР, – это основная цель всех мер по сдерживанию АМР.

В настоящее время имеется немало доказательств того, что резистентные микроорганизмы развиваются, выживают, распространяются и становятся источником инфекций в стенах учреждений здравоохранения. Так, например, метициллин-резистентный золотистый стафилококк вначале появился всего в нескольких больницах, но уже через некоторое время был обнаружен во многих лечебных учреждениях по всему миру, а некоторые штаммы сегодня приводят к возникновению инфекций и за пределами больниц, на бытовом уровне. Распространению резистентных бактерий способствует перевод пациентов из палаты в палату внутри больницы или перевод в другие больницы и иные медицинские учреждения, а поездки людей, включая медицинский туризм, приводят к тому, что эти микроорганизмы проникают и в другие страны мира.

Последствия ИСМП с АМР для экономики и здравоохранения в разных странах и регионах выглядят по-разному. Так, по имеющимся оценкам, в Европе число случаев летального исхода в результате внутрибольничных бактериальных инфекций с множественной лекарственной резистентностью превышает 25 тыс. человек ежегодно. Рост расходов на здравоохранение и потери производительности в ЕС в связи с инфекциями, вызванными отдельными бактериями с множественной лекарственной резистентностью, ежегодно оцениваются по меньшей мере в 1,5 млрд евро⁸. В США ИСМП каждый год лишают жизни более чем 99 тыс. человек¹³⁷. Несмотря на то, что основная часть данных об ИСМП и инфекциях с АМР получена в странах с высоким уровнем дохода, результаты ряда исследований показывают, что в государствах с низкими уровнем дохода их последствия носят еще более тяжелый характер. По сводным данным, в таких странах доля ИСМП составляет 15,5 на 100 пациентов (95% CI 12,6–18,9), а в отделениях реанимации для взрослых – 47,9 на 1000 пациенто-дней (95% CI 36,7–59,1). Резистентность

к метициллину была выявлена у более чем 50% штаммов *S. aureus*, хотя эти данные носят весьма неоднородный характер¹³⁸.

Существует ряд факторов, которые могут способствовать распространению или, наоборот, сдерживанию АМР в отдельных учреждениях здравоохранения, как то: больничная инфраструктура, политика, протоколы и руководства, число сотрудников, профессиональная структура и особенности поведения работников сферы здравоохранения. Если на прочие факторы, связанные с состоянием пациентов (например, серьезность заболевания или наличие определенных предрасположенностей), повлиять весьма затруднительно, то такие предпосылки, как эффективность и отношение медицинских работников, организация рабочих процессов и особенности больничной инфраструктуры успешно поддаются коррекции при условии надлежащей поддержки со стороны местных и национальных политических сил.

Давние стандарты профилактики и контроля инфекций в учреждениях здравоохранения также представляют собой важный барьер на пути распространения АМР, но для повышения их эффективности могут понадобиться дополнительные меры. Соблюдение и поддержание этих стандартов может потребовать введения комбинированных и междисциплинарных механизмов вмешательства, которые позволят провести системные реформы в отдельных учреждениях и повлиять на модель поведения работников здравоохранения. Кроме того, существует еще ряд мероприятий, связанных с борьбой с резистентными патогенами, например: дополнительные стандарты изоляции пациентов и специфические барьерные меры защиты. Микроорганизмы с АМР колонизируют гораздо большее число людей по сравнению с количеством пациентов, имеющих клинически выраженные формы инфекций, и в успешные стратегии по профилактике и контролю инфекций необходимо включать меры, направленные на лечение колонизированных пациентов, что позволит снизить развитие инфекций^{139,140}.

Профилактика и контроль инфекций позволяют также сократить потребность в лечении антибиотиками и, соответственно, способствуют сокращению объемов потребления противомикробных препаратов.

2. Рекомендации ВОЗ по профилактике и контролю инфекций в целях сдерживания АМР

В Глобальной стратегии ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам 2001 года признается значимость мер по профилактике и контролю инфекций и рекомендуется внедрение подобных программ во всех лечебно-профилактических учреждениях (приложение 1)¹. В документе также особо подчеркивается необходимость координации усилий по профилактике и контролю инфекций

на уровне учреждений здравоохранения и соответствующей подготовки медицинского персонала.

Число фактов, подтверждающих, что инфекции, вызванные микроорганизмами с АМР, распространяются внутри больниц и между ними, а также способны пересекать государственные границы, растет.

Это свидетельствует о существовании многочисленных недостатков в профилактике и контроле инфекций в лечебных учреждениях по всему миру. В последние годы ВОЗ и многие другие организации уделяют особое внимание выявлению приоритетных задач в области профилактики и контроля инфекций и содействуют принятию мер, направленных на улучшение сложившейся ситуации. В связи с этим в программных документах ВДЗ 2011 (приложение 2)² освещаются стратегии

по повышению эффективности профилактики и контроля инфекций во всех учреждениях здравоохранения, и, в частности, говорится о таких важных аспектах этой работы, как обеспечение надлежащей инфраструктуры и организация труда, лабораторная поддержка, кадровые ресурсы, протоколы и руководства, системы надзора, наблюдения и оценки и их связь со службами здравоохранения.

3. Соблюдение рекомендаций: текущая ситуация

Многие учреждения здравоохранения по всему миру добились значительных результатов, выполняя рекомендации по профилактике и контролю инфекций, но уровень исполнения этих рекомендаций по-прежнему значительно различается как внутри стран, так и между ними. Эти различия могут быть связаны со степенью готовности принимать на себя обязательства, финансовой ситуацией, наличием человеческих ресурсов и доступа к материалам, а также обусловлены историческими и культурными факторами. Начиная с 2005 года, когда была опубликована первая Глобальная задача по обеспечению безопасности пациентов, ВОЗ продолжает призывать государства – члены ВОЗ взять на себя обязательства по поддержке мер, направленных на сокращение уровня ИСМП в учреждениях здравоохранения, и на сегодняшний день о готовности принять на себя такие обязательства заявили 125 стран. Тем не менее, эффективность их работы в этом направлении еще предстоит оценить^а.

В следующих разделах кратко перечислены основные элементы профилактики и контроля инфекций, позволяющие добиться необходимых результатов. В документе используется понятие *ключевых элементов профилактики и контроля инфекций* (такие хорошо себя зарекомендовавшие меры, как гигиена рук, очистка объектов внешней среды, стерилизация, дезинфекция и проч.) и мер, эффективность воздействия которых на АМР была оценена как минимум в нескольких исследованиях.

3.1 Использование ключевых элементов профилактики и контроля инфекций в учреждениях здравоохранения по всему миру

Несмотря на то, что многие рекомендуемые меры должны выполняться на уровне учреждений здравоохранения, ответственность за оказание необходимой помощи и содействия их работе несут центральные органы власти

и политические лидеры. Использование ключевых элементов профилактики и контроля в каждом учреждении здравоохранения – это важнейший шаг на пути к успеху в выполнении этой задачи и предотвращении распространения микроорганизмов с АМР. Как уже говорилось в программных документах ВДЗ 2011 (приложение 2) и Основных компонентах для программ профилактики инфекций и инфекционного контроля ВОЗ¹⁴¹, в ходе этой работы следует принимать во внимание ряд базовых факторов, в числе которых инфраструктурные и конструктивные особенности учреждений, организационная структура, оборудование и инструменты, число сотрудников и уровень их подготовки, протоколы и руководства. Ряд стран и регионов, в первую очередь с высоким уровнем дохода, уже смогли выполнить многие из указанных рекомендаций и внедрить необходимые протоколы и стандарты в каждом медицинском учреждении, причем в большинстве случаев эти предписания строго соблюдаются. Профилактика и контроль инфекций все чаще проводятся и в отношении первичной и амбулаторной медицинской помощи.

Функции, ответственность и задачи национальных органов власти по внедрению программ профилактики и контроля инфекций на уровне учреждений здравоохранения были описаны в предложениях, выдвинутых экспертными группами ВОЗ и ЕС (таблица 5.1)^{141–143}. Национальным органам власти отводится важнейшая роль по разработке программ, рекомендаций и руководств, обеспечению сектора здравоохранения квалифицированными кадрами, содействию соблюдению указанных мер на уровне всех медицинских учреждений, а также мониторингу результатов и предоставлению обратной связи. В настоящее время имеется большое количество различных протоколов и инструментов для выполнения этих задач, но именно центральные органы власти должны обеспечивать координацию и поддержку для выбора оптимальных методов и приведения их в соответствие с местными потребностями и особенностями.

^а <http://www.who.int/gpsc/statements/en/index.html>

Таблица 5.1 Распределение функций и задач на национальном уровне и уровне учреждений здравоохранения в соответствии с предложениями экспертных групп ВОЗ и ЕС

Уровень	Задача
Национальный	<ul style="list-style-type: none"> • Разработка эффективной программы по повышению качества профилактики и контроля инфекций во всех учреждениях здравоохранения с предоставлением необходимого финансирования • Эффективный национальный консультативный комитет по вопросам профилактики и контроля инфекций • Национальные рекомендации по повышению качества профилактики и контроля инфекций (в первую очередь, с АМР) • Национальные стандарты квалификации специалистов по повышению качества профилактики и контроля инфекций • Мониторинг работы сотрудников, ответственных за профилактику и контроль инфекций, обеспечение доступа к аккредитованным микробиологическим лабораториям, наличие инфраструктуры для подробного тестирования и описания характеристик • Ежегодные отчеты по оценке результатов наблюдения за АМР и ИСМП • Официальное заявление о юридической ответственности лечебных учреждений за профилактику и контроль инфекций • Механизмы контроля, призванные исключить любые противоречия между нормами возмещения затрат лечебных учреждений и задачей по снижению уровня АМР и повышению качества профилактики и контроля инфекций • Включение показателей профилактики и контроля инфекций в национальные планы по повышению качества услуг здравоохранения • Проверка отдельных учреждений здравоохранения на предмет соответствия ключевым показателям и подготовка заключения • Включение вопросов профилактики и контроля инфекций и их значения для АМР в учебные программы для врачей и медицинских сестер
Учреждения здравоохранения	<ul style="list-style-type: none"> • Эффективная программа профилактики и контроля инфекций и междисциплинарный комитет по вопросам профилактики и контроля инфекций • Местные протоколы, политика и рекомендации по стандартным мерам предосторожности, правилам изоляции пациентов и проведению скрининга для выявления устойчивых микроорганизмов • Создание необходимой инфраструктуры для поддержки и реализации мер по профилактике и контролю инфекций и борьбе с АМР • Проведение регулярных обучающих программ по вопросам профилактики и контроля инфекций в целом и инфекций с АМР в частности • Реализация постоянной программы по продвижению методов профилактики и контроля инфекций, например, гигиены рук • Мониторинг соблюдения методов профилактики и контроля инфекций и предоставление обратной связи работникам здравоохранения • Ежегодный информационный отчет об уровне микроорганизмов и инфекций с АМР и ИСМП • Обеспечение доступа к аккредитованной микробиологической лаборатории

ИСМП: инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, АМР: антимикробная резистентность

Источник: печатается по адаптированным материалам^{141–143} с разрешения ВОЗ и Elsevier.

Во многих регионах мира выполнение даже самых базовых рекомендаций по профилактике и контролю инфекций сопряжено с колоссальными трудностями. Различия между методами профилактики и контроля инфекций в лечебных учреждениях приводят к возникновению вопиющего неравенства в том, что касается качества услуг здравоохранения. Эти различия затрагивают в том числе и меры по гигиене и санитарии внешней среды, которые играют особенно важную

роль в борьбе с распространением инфекций и АМР¹⁴⁴.

Выполнению рекомендаций по профилактике и контролю инфекций препятствуют и такие факторы, как перегруженность больниц, неудовлетворительное состояние инфраструктуры, недостаточный уровень подготовки персонала, ограниченный доступ к необходимым материалам и нехватка финансовых ресурсов. Столь значительные расхождения в качестве

профилактики и контроля инфекций требуют проведения ситуационного анализа на национальном уровне и уровне отдельных учреждений здравоохранения для получения более полного представления о текущей ситуации. Это позволит ставить выполнимые задачи с учетом региональных потребностей и возможностей и разрабатывать стратегии, направленные на постепенное улучшение ситуации.

Обучение медицинских работников методам профилактики и контроля инфекций, которое проводится во многих странах, приносит хорошие плоды. В документе «Учебное руководство по безопасности: межпрофессиональное издание»¹⁴⁵ ВОЗ предлагает ряд элементов профилактики и контроля инфекций, подлежащих включению в образовательные программы для работников здравоохранения. В качестве еще одной успешной меры можно отметить просветительскую деятельность среди пациентов, посвященную профилактике инфекций, которую также проводит целый ряд стран¹⁴⁶. Важную роль в обмене знаниями и отражении задач профилактики и контроля инфекций в учебных программах для врачей и медицинских сестер играют различные национальные и международные профессиональные объединения.

3.2 Меры по борьбе с микроорганизмами с АМР и их эффективность

Существует ряд мер по борьбе с микроорганизмами с АМР, эффективность которых была достаточно хорошо изучена. К ним относятся гигиена рук, контактные меры предосторожности, скрининг, системы оповещения о повторной госпитализации, размещение пациентов, деколонизация, обучение, очистка внешней среды. Все эти меры с той или иной степенью успеха применяются для того, чтобы остановить распространение эпидемий и снизить «бремя болезней», вызванных патогенами с АМР¹³⁹.

В настоящее время объем доказательств, подтверждающих эффективность отдельных мер по сдерживанию АМР, нельзя назвать достаточным по причине того, что проведение сравнительных исследований их эффективности невозможно по практическим и этическим соображениям. Основные подтверждения эффективности мер по профилактике и контролю инфекций были получены в результате опыта борьбы с метициллин-резистентным золотистым стафилококком и, в значительно меньшей степени, гликопептид-резистентным энтерококком. Сегодня имеется относительно небольшое число публикаций о мерах профилактики и контроля инфекций,

вызванных грамотрицательными бактериями, но ситуация стремительно меняется^{139,140}.

Об осуществлении ряда вышеперечисленных мер по сокращению уровня АМР более подробно говорится в следующих разделах.

Гигиена рук

Передача резистентных микроорганизмов от пациента к пациенту через руки медицинских работников – это широко распространенное явление, которое особенно часто наблюдается в больницах. Именно поэтому соблюдение правил гигиены рук остается одним из самых эффективных и в то же время простых и недорогих средств для минимизации риска передачи инфекции. Существует ряд сообщений, подтверждающих, что улучшение гигиены рук в значительной степени сокращает риск передачи метициллин-резистентного золотистого стафилококка и других устойчивых микроорганизмов и сокращает расходы и необходимость в дополнительных ресурсах. Во всех руководствах многократно напоминает о важности гигиены рук как наиболее эффективного метода контроля распространения инфекций, в том числе инфекций, вызванных микроорганизмами с АМР¹⁴⁷. В Программе ВОЗ по обеспечению безопасности пациентов необходимость соблюдения правил гигиены рук в учреждениях здравоохранения всех стран мира характеризуется как основной элемент первой Глобальной задачи по обеспечению безопасности пациентов^b.

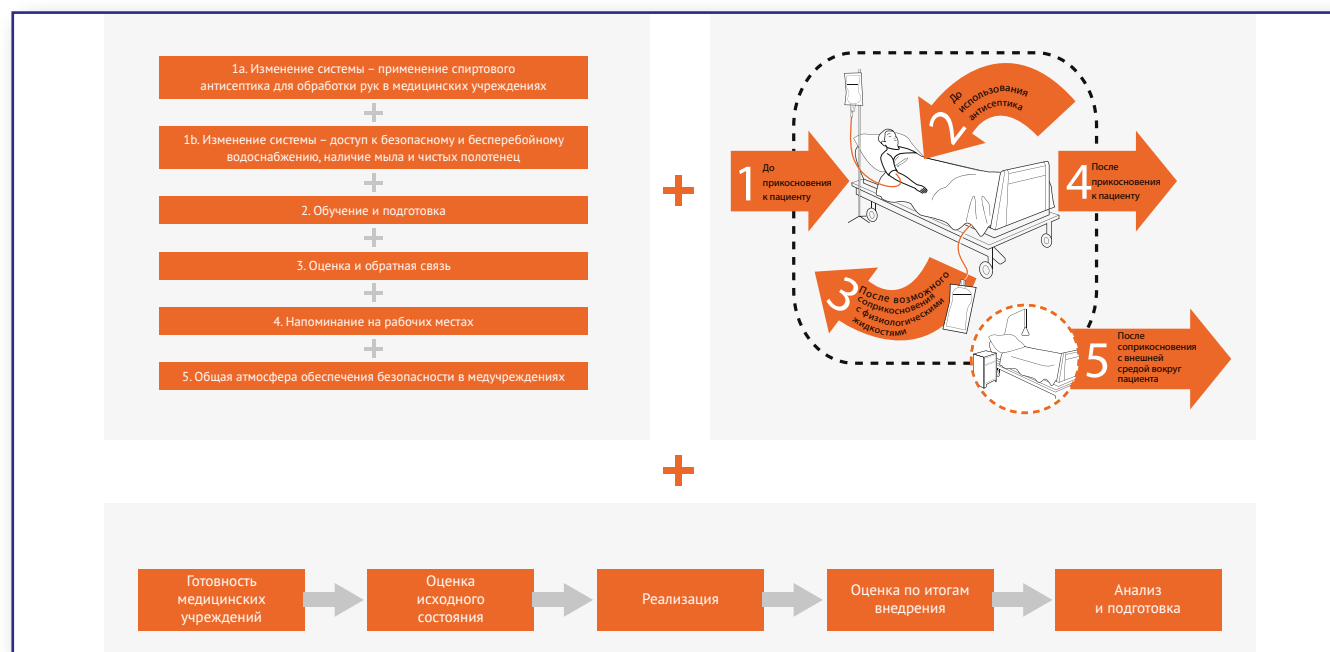
Рекомендации ВОЗ по гигиене рук в медико-санитарной помощи и сопутствующие материалы представляют собой пример документов, призванных способствовать пропаганде гигиены рук, выполнению правил и протоколированию результатов реализации комплексной стратегии^c.

Концепция «Мои пять правил гигиены рук», предложенная в рамках настоящей задачи, призвана привлечь внимание медицинских работников к необходимости соблюдения правил гигиены рук при обычном уходе за пациентами и обеспечить улучшение гигиены рук. Комплексная стратегия включает в себя пять элементов (рис. 5.1)^{148,149}. В рамках данной задачи также осуществляется координация работы сети, в которую входят более 45 национальных и региональных кампаний и программ по гигиене рук в здравоохранении. Несмотря на то, что эти программы различаются по масштабу и характеру работы¹⁵⁰, их число и охват продолжают расти. Результаты ряда крупных кампаний по улучшению гигиены рук свидетельствуют о том, что такие мероприятия способствуют снижению количества инфекций с АМР (вставка 5.1).

^b <http://www.who.int/gpsc>

^c <http://www.who.int/gpsc/5may/tools/en/index.html>

Рис. 5.1. Комплексная стратегия ВОЗ по улучшению гигиены рук



Источник: печатается на основании материалов¹⁴⁹ с разрешения Всемирной организации здравоохранения.
Иллюстрация печатается по материалам¹⁴⁸ с разрешения издательства Elsevier.

Вставка 5.1. Опыт Женевы (Швейцария) и штата Виктория (Австралия)

Комплексная программа такого рода была впервые реализована в Университетских клиниках Женевы в период с 1995 по 2000 гг. Сокращение частоты ИСМП и уровня передачи метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA) почти вдвое происходило одновременно с постоянным улучшением гигиены рук. Было рассмотрено более 20 тыс. возможностей для улучшения гигиены рук. Несмотря на сохранение прежней степени регулярности мытья рук с водой и мылом, частота гигиенической антисептики рук при помощи спиртового антисептика за изучаемый период значительно возросла ($p < 0.001$). Превалентность общего числа ИСМП сократилась с 16,9% до 9,9% ($p = 0.04$), частота передачи MRSA снизилась с 2,16 до 0,93 случаев на 10 000 пациенто-дней ($p < 0.001$), а доля потребления спиртового антисептика выросла с 3,5 до 15,4 л на 1000 пациенто-дней ($p < 0.001$). Эта комплексная программа была применена в 2005 году в рамках Глобальной задачи ВОЗ по обеспечению безопасности пациентов «Соблюдение чистоты при уходе за пациентом – залог безопасности» и послужила основой для продвижения культуры гигиены рук на глобальном уровне¹⁵¹.

В штате Виктория (Австралия) на протяжении двух лет (с октября 2004 года по сентябрь 2006 года) в шести учреждениях здравоохранения проводилась централизованная комплексная пилотная мультицентральный программа по повышению культуры гигиены рук, направленная на снижение частоты бактериемий и заболеваний, вызванных MRSA. Затем была произведена оценка эффективности схожей программы, которая проводилась в государственных больницах штата Виктория на протяжении года (с марта 2006 года по июль 2006 года). На всех экспериментальных площадках пилотной программы средняя частота соблюдения правил гигиены рук значительно выросла: с 21% до 48% за год, и на 47% за два года. Средний исходный показатель бактериемий, вызванных MRSA, и среднее число MRSA, выделенных из клинического материала, составляли 0,05/100 пациентов и 1,39/100 пациенто-дней в месяц соответственно. За два года проведения программы эти показатели значительно снизились и составили 0,02/100 пациенто-дней в месяц для бактериемий (число случаев бактериемии сократилось на 65) и 0,73/100 пациенто-дней в месяц для MRSA, выделенного из клинического материала (число изолятов снизилось на 716). Схожие результаты были получены через год после проведения программы во всех больницах штата: средний уровень соблюдения правил гигиены рук вырос с 20 до 53%, а уровень бактериемии и числа MRSA значительно снизился¹⁵².

Ряд исследований в больницах также свидетельствует о важности гигиены рук для профилактики инфекций, вызванных резистентными патогенами. Экономическая эффективность кампаний по соблюдению гигиены рук была доказана на уровне медицинских учреждений, а на национальном уровне

были проведены соответствующие оценки (вставка 5.2)^{153–155}. Тем не менее, низкий уровень соблюдения правил гигиены рук по тем или иным причинам остается серьезной проблемой для большинства регионов мира, и для ее решения необходимо прилагать дальнейшие усилия.

Вставка 5.2. Экономическая эффективность кампаний по улучшению гигиены рук

Согласно результатам исследования, которое проводилось на протяжении восьми лет на базе Университетских клиник Женевы, общая сумма расходов, сопряженных с ИСМП (n=37 887), составила 132,6 млн швейцарских франков (диапазон составил от 79,6 до 185,6 млн швейцарских франков), и по консервативным подсчетам средняя сумма расходов на одну ИСМП равна 3 500 швейцарских франков. Необходимость лечения 260 ИСМП приводит к возникновению дополнительных ежегодных расходов, сопоставимых с бюджетом кампании по улучшению гигиены рук. Исследование показало, что, если благодаря программе по улучшению гигиены рук частота инфекций снизится менее чем на 1%, это уже позволит сократить общие расходы¹⁵³.

Применение спиртового антисептика, обучение медицинских работников и предоставление им необходимой обратной связи позволили сократить инцидентность инфекций, вызванных MRSA, в больницах Англии и снизить расходы на тейкопланин (антибиотик, используемый для лечения инфекций, вызванных MRSA). Каждый фунт стерлингов, истраченный на спиртовой антисептик, принес 9–20 фунтов стерлингов экономии за счет снижения расходов на тейкопланин¹⁵⁴.

Экономический анализ эффективности кампании «За чистоту рук», проводившейся в Англии и Уэльсе, показал, что программа была бы экономически выгодной даже в том случае, если бы уровень ИСМП снизился всего на 0,1%¹⁵⁵.

Изоляция пациентов, инфицированных бактериями с АМР

Основными рекомендациями, которым следуют большинство учреждений здравоохранения, являются изоляция больных, инфицированных бактериями с АМР или являющихся их носителями, и использование особых мер предосторожности при контакте с такими пациентами¹³⁹. Как показывают результаты оценки эффективности различных методов изоляции и скрининга на MRSA, подобные слаженные действия (в т.ч. изоляция) способны снизить частоту колонизации и инфекций, вызванных MRSA, среди пациентов стационаров даже в случае эпидемии¹⁵⁶. В то же время у многих больниц нет возможности изолировать пациентов с MRSA в отдельных палатах. В качестве альтернативного варианта допускается изоляция больных с одинаковой инфекцией в отдельных общих зонах или палатах (закрепление за ними медицинского персонала возможно, но не обязательно), но в таком случае следует более тщательно контролировать эффективность принимаемых мер и инвестировать дополнительные средства в инфраструктуру помещений-изолятор¹⁵⁷. Несмотря на наличие рекомендаций относительно индивидуальных средств защиты¹³⁹, во многих регионах мира уровень защиты от инфекций по-прежнему остается неудовлетворительным.

Скрининг пациентов на наличие бактерий с АМР

Скрининг всех пациентов на наличие бактерий с АМР при госпитализации дает смешанные результаты. Судя по имеющимся публикациям, эффективность и рентабельность активного наблюдения путем бактериологического анализа в

целях снижения уровня АМР в настоящее время оцениваются неоднозначно. Более того, сегодня нет фактов, безусловно подтверждающих, что экспресс-методы молекулярной диагностики, как, например, полимеразная цепная реакция (ПЦР), являются более эффективными, чем стандартные методы скрининга¹⁵⁸. Разработка и применение скрининговых тестов сегодня относятся к числу быстро развивающихся направлений в медицине, и толкование опубликованных результатов нередко определяется контекстом^{159–161}.

В случаях, когда скринингу подвергаются в первую очередь пациенты, входящие в группу повышенного риска (лица, ранее являвшиеся носителями микроорганизмов с АМР; пациенты, поступившие в реанимационное отделение; лица с открытыми ранами и контактные с пациентами-носителями микроорганизмов с АМР), то, по имеющимся данным, сочетание скрининга и других мер, включая гигиену рук, соблюдение контактных мер предосторожности и обучение медицинского персонала, может снизить уровень передачи устойчивых патогенов. В Нидерландах и ряде других стран Европы была успешно проведена программа по борьбе с MRSA под названием «Найди и уничтожь», включавшая в себя ряд таких мер, как изоляция и скрининг пациентов из групп повышенного риска, скрининг групп низкого риска, строгая изоляция и лечение носителей MRSA. Поскольку пациенты нередко являются носителями MRSA и гликопептид-резистентного энтерококка более одного года, некоторые больницы успешно применяют компьютерные «системы оповещения о повторной госпитализации» для оперативного выявления носителей MRSA при повторном поступлении¹⁶².

3.3 Наблюдение за АМР

Наблюдение за АМР позволяет выявить основные тенденции для показателей, которые являются характерными для данного региона, и случаи нетипичных изменений в характере АМР, включая рост АМР и появление новых резистентных штаммов. Эта информация используется в рамках программ надзора за применением антибиотиков в учреждениях здравоохранения, которые таким образом способствуют снижению необоснованного потребления антибиотиков. О системах наблюдения за АМР подробно говорится в главе 2, а программы надзора за применением антибиотиков описываются в главе 3.

Эпидемиологическое наблюдение за ИСМП и обмен информацией в рамках сетей на национальном и региональном уровнях являются неотъемлемым элементом служб здравоохранения во многих странах с высоким уровнем дохода. Например, американские Центры контроля заболеваний (CDC) в настоящее

время оказывают поддержку более чем трем тысячам больниц с целью подготовки отчетов об ИСМП в рамках Национальной сети безопасности здравоохранения^d.

Европейская сеть лечебных учреждений по инфекционному контролю путем эпидемиологического наблюдения (HELICS) (впоследствии переданная в ведение Европейского центра по профилактике и контролю заболеваний ECDC) провела сбор, анализ и распространение данных об ИСМП. 49 контрольных больниц из девяти провинций приняли участие в программе Канады по эпидемиологическому наблюдению за ИСМП^e (CNISP), действующей с 1994 года^f. Во многих странах с низким и средним уровнем дохода такие системы сегодня отсутствуют. Международный консорциум инфекционного контроля за внутрибольничными инфекциями (INICC) собирает и объединяет данные о частоте ИСМП и АМР в 36 странах с низким и средним уровнем дохода (вставка 5.3).

Вставка 5.3. Система эпидемиологического наблюдения за ИСМП и АМР, используемая Международным консорциумом инфекционного контроля за внутрибольничными инфекциями (INICC)

Благодаря обратной связи о результатах наблюдения, полученных в ходе добровольного сбора данных, и их анализу INICC имеет возможность пропагандировать эмпирически обоснованные системы инфекционного контроля в больницах стран со средним и низким уровнем дохода, а также в больницах, не имеющих необходимого опыта эпидемиологического наблюдения, профилактики и контроля ИСМП. Регулярно обновляемые данные показывают текущую тенденцию резистентности бактерий определенных типов ИСМП^{g,163,164}.

3.4 Инновации в области профилактики и контроля инфекций

В последние годы наблюдается рост инвестиций в научные исследования и развитие программ, направленных на улучшение практики профилактики и контроля инфекций и надзора за применением антибиотиков. Это способствовало появлению ряда инноваций, в том числе в области диагностики и инженерно-технического проектирования больничной инфраструктуры, а также разработке новых методов оптимального использования имеющихся ресурсов (мероприятия, эффективность которых была доказана, и контрольные карты медицинского ухода).

Появились новые методы выявления микроорганизмов, в том числе MRSA, гликопептид-резистентного энтерококка и *S. difficile*, ведется дальнейшая разработка других методик. Тем не менее, чувствительность, специфичность, время получения результата и уровень воздействия этих методов значительно различаются в зависимости от учреждений здравоохранения. Сегодня постепенно появляются методы молекулярного тестирования, которые проводятся при пациенте, и велика вероятность того, что в долгосрочной перспективе они окажутся более экономически

выгодными по сравнению с лабораторными тестами. Тем не менее, молекулярный анализ не всегда позволяет выявить наличие АМР *in vivo*, и потому надежные стандартные методы фенотипических исследований по-прежнему играют важнейшую роль в диагностике и скрининге.

Современные достижения в области методик молекулярного тестирования позволяют выявлять источники эпидемий путем установления связи между инфекциями, вызванными одним бактериальным штаммом или бактериями, имеющими одинаковые генетические элементы АМР. Использование подобных методов дало возможность описать несколько генов резистентности и механизмов резистентности и получить более полное представление об эпидемиологии АМР, факторах, способствующих возникновению АМР, генетически обусловленной множественной лекарственной резистентности, возможностях передачи генов АМР и иных аспектах. Эти методы также позволили доказать распространение АМР в больницах и между ними, а также способность микроорганизмов с АМР распространяться между регионами и пересекать международные границы. В качестве примера можно привести распространение карбапенемазы (глава 1)¹⁹.

^d <http://www.cdc.gov/nhsn/>

^e <http://helics.univ-lyon1.fr/home.htm>

^f <http://198.103.98.45/nois-sinp/survprog-eng.php>

^g http://www.inicc.org/english/eng_index.php

Благодаря сотрудничеству со специалистами по инженерно-техническому проектированию с целью модернизации инфраструктуры, медицинских устройств и оборудования в учреждениях здравоохранения удалось провести целый ряд преобразований, в числе которых — совершенствование систем лечения противомикробными препаратами, разработка новых подходов к перевязке ран, повышение качества внутривенных и мочевых катетеров и калоприемников, оптимизация палат-боксов в изоляторах и возможность объединения их в одном помещении, улучшение методов очистки и деконтаминации, использование спиртового антисептика для гигиены рук и инновационные инструменты для доставки препаратов и мониторинга медицинских устройств. Все эти нововведения призваны снизить риски передачи микроорганизмов внутри учреждений здравоохранения. В настоящее время сохраняется значительный потенциал для разработки инновационных продуктов и, в случае если эти продукты окажутся эффективными, их более успешного введения в эксплуатацию.

3.5 Национальные программы и сети по профилактике и контролю инфекций

Во многих странах имеются национальные стратегии по борьбе с АМР, как правило, включающие в себя меры профилактики и контроля инфекций, причем некоторые из них уже доказали свою эффективность (таблица 5.2). Национальные стратегии обычно предусматривают определение целевых показателей по снижению уровня инфекций, внесение соответствующих изменений в законодательство, аккредитацию, инспекцию со стороны «групп усовершенствования», а также различные виды проверок и предоставление обратной связи. В некоторых странах предусматриваются санкции за неисполнение предписаний стратегий, включая удержание оплаты за лечение пациентов в случае, если пациенты стали жертвой ИСМП, денежные штрафы и закрытие палат, отделений или служб больницы.

Таблица 5.2. Примеры масштабных кампаний по сокращению уровня микроорганизмов с АМР в учреждениях здравоохранения и/или в быту (включая профилактику и контроль инфекций)

Страна	Ведомство	Меры	Результаты
Австралия	Министерство здравоохранения	<ul style="list-style-type: none"> – Мультицентральная программа по изменению культуры гигиены – Последующее проведение программы на территории всего штата и государственная информационная кампания 	После двух лет действия программы удалось значительно сократить число случаев бактериемии, вызванной MRSA, и количество MRSA, выделенных из клинического материала ¹⁵² .
Бельгия	Комитет по координации применения антибиотиков Бельгии (ВАРСОС)	Кампании, направленные на снижение уровня потребления антибиотиков в больницах и на бытовом уровне (2004 год), повышение эффективности гигиены рук и профилактики ИСМП (2005, 2007, 2009 гг.)	Возрос уровень соблюдения правил гигиены рук, сократилась доля инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами, и снизилось потребление антибиотиков ¹⁶⁵ .
Англия	Департамент здравоохранения, Национальное агентство по вопросам безопасности пациентов; Агентство по охране здоровья	<ul style="list-style-type: none"> – Внесение в законодательство изменений, касающихся ИСМП и профилактики и контроля инфекций, – Обязательное ведение отчетности о частоте бактериемий, вызванных MRSA – Определение целевых ориентиров по снижению данных показателей – Ответственность за предоставление данной информации несет руководитель – Национальная кампания по улучшению гигиены рук – Многие другие меры, включая мероприятия по оказанию медицинской помощи, эффективность которых была доказана, и инспекции со стороны «групп усовершенствования» 	<p>В 2008 году был достигнут целевой показатель, состоявший в снижении частоты бактериемий, вызванных MRSA, на 50%¹⁶⁶.</p> <p>В период с 2007–2008 гг. по 2009–2010 гг. частота инфекций, вызванных <i>C. difficile</i>, снизилась на 54%¹⁶⁷.</p>
Франция	Министерство здравоохранения ^h	<ul style="list-style-type: none"> – Кампании в СМИ, направленные на снижение применения антибиотиков – Скрининг при госпитализации и изоляция пациентов – Предоставление отчетов об обязательных показателях (с 2004 года) и уровне потребления спиртового антисептика в 2005 году. 	Частота инфекций, вызванных MRSA, снизилась на 41% ¹⁶⁸ . (см. также главу 3)
Малайзия	Министерство здравоохранения	Мониторинг MRSA на национальном уровне и продвижение Глобальной стратегии ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам	Процент штаммов MRSA снизился с 29,5% в 2003 году до 22% в 2010 году (Министерство здравоохранения, информация получена частным образом).

Источник: составлено и адаптировано на основании материалов ^{152,165–168}

^h <http://www.sante.gouv.fr/programme-national-de-prevention-des-infections-nosocomiales.html>

Существует целый ряд других национальных и международных инициатив, направленных на снижение уровня инфекций в больницах. К числу таких инициатив относятся примеры, которые приводятся ниже.

Региональное бюро ВОЗ для стран Восточно-Средиземноморского региона (EMRO) выступило с Инициативой по обеспечению безопасности пациентов в больницах, одним из основных элементов которой являются профилактика и контроль инфекцийⁱ. В Программе ВОЗ «Африканские партнерства по безопасности пациентов», цель которой состоит в создании двусторонних партнерств Север–Юг и партнерств Юг–Юг по обмену знаниями между больницами ряда африканских и европейских стран, говорится, что улучшение гигиены рук входит в число приоритетных задач программы^j. Программа ВОЗ по обеспечению безопасности пациентов «Безопасная хирургия спасает жизни» включает в себя элементы профилактики и контроля инфекций и призывает к рациональному применению антибиотиков в периоперативном периоде в соответствии с Контрольным перечнем ВОЗ по хирургической безопасности^k. Все программы, являющиеся инициативами ВОЗ, способствовали активизации работы по профилактике и контролю инфекций на национальном и международном уровнях.

3.6 Регулирование и стимулирование профилактики и контроля инфекций

В ряде стран соблюдение рекомендаций по профилактике и контролю инфекций обеспечивается за счет соответствующих предписаний и законов, а также за счет различного рода стимулирования, связанного с возмещением больничных расходов. Многие страны и ведомства включили элементы профилактики и контроля инфекций в правила аккредитации больниц. В США наличие у больницы программы по профилактике и контролю инфекций является обязательным условием ее аккредитации. Во Франции и других странах Европы все учреждения здравоохранения обязаны иметь

комитет по профилактике и контролю инфекций, ответственный за разработку и внедрение соответствующей программы¹⁶⁹. В некоторых странах уведомление о возникновении ИСМП носит обязательный характер. В Германии в 2011 году в силу вступил новый закон о профилактике инфекций. В Бразилии были приняты нормы, в соответствии с которыми все учреждения здравоохранения обязаны обеспечить наличие спиртовых антисептиков для гигиены рук^l. Китай опубликовал директиву, согласно которой на каждые 200–250 койко-мест рекомендуется назначить одного медицинского работника, ответственного за надзор за инфекциями и их контроль¹⁷⁰.

Некоторыми странами используется метод определения целевых показателей¹⁷¹, в рамках которого в качестве основного показателя выбирается один вид микроорганизмов с АМР, подлежащий обязательному надзору (например, MRSA) с учетом общей ситуации с АМР в стране. На протяжении определенного времени осуществляется мониторинг и регулярная публикация сводных данных об этих «сигнальных» микроорганизмах, что дает политикам, общественности и СМИ возможность оценить эффективность и влияние принимаемых мер, включая меры по профилактике и контролю инфекций.

Системам финансирования здравоохранения, располагающим универсальным или ограниченным бюджетом, чрезвычайно выгодно сокращать расходы на ИСМП за счет инвестиций в профилактические меры. Тем не менее, создание Германией системы финансирования клинико-статистических групп в 2001 году не привело к улучшению ситуации с АМР. Главная причина заключается в отсутствии исчерпывающих местных данных о дополнительных расходах, связанных с ИСМП и АМР, так как без этой информации руководители больниц не имеют возможности принимать компетентные решения. В основе систем снабжения здравоохранения лежат, помимо всего прочего, механизмы гонорарного способа оплаты, и потому они недостаточно заинтересованы в сокращении уровня передачи микроорганизмов в учреждениях здравоохранения, так как любые дополнительные диагностические процедуры и лечение инфицированных и колонизированных пациентов приносят доход поставщику.

4. Проблемы и задачи

Недостаточно высокий уровень инфраструктуры и медицинских кадров. Во многих странах главным барьером на пути выполнения рекомендаций по профилактике и контролю инфекций являются недостаточно высокий уровень развития инфраструктуры и ограниченный доступ к необходимым материалам. Во многих регионах мира имеется немало

примеров неудовлетворительного состояния зданий больниц, нехватки кадров, отсутствия полноценных систем подачи чистой воды и недостатка объектов инфраструктуры для проведения достоверных микробиологических исследований. Решение этих проблем требует финансирования со стороны национальных и областных органов власти и их готовности взять на себя

ⁱ <http://www.emro.who.int/pakistan/pdf/psfhi.pdf>

^j <http://www.who.int/patientsafety/implementation/apps/en/index.html>

^k <http://www.who.int/patientsafety/safesurgery/en/index.html>

^l http://new.paho.org/bra/index.php?option=com_content&task=view&id=1601&Itemid=463

соответствующие обязательства. До тех пока эти серьезные проблемы не будут ликвидированы, добиться оптимального выполнения принципов профилактики и контроля инфекций на глобальном уровне будет невозможно.

Еще одной серьезной проблемой для многих стран является нехватка квалифицированных специалистов, получивших необходимую подготовку для обеспечения профилактики и контроля инфекций во всех без исключения учреждениях здравоохранения¹⁴¹. Профилактика и контроль инфекций лишь недавно были включены в список клинических дисциплин медицинских вузов, и несмотря на то, что каждый сотрудник сферы здравоохранения обязан принимать меры для профилактики инфекций, нередко возникают ситуации, когда ни одно направление клинической медицины не несет четкой ответственности за выполнение общих задач профилактики и контроля инфекций. Это может привести к отсутствию общей и, соответственно, личной ответственности за профилактику и контроль инфекций внутри учреждений здравоохранения.

Для восполнения пробелов в подготовке специалистов необходимо включать принципы профилактики и контроля инфекций в основные учебные программы для врачей и медицинских сестер и разрабатывать системы подготовки специалистов по проблемам АМР и профилактики и контроля инфекций. Для сохранения надлежащих стандартов и соблюдения предписаний следует проводить постоянное обучение всех работников сферы здравоохранения, регулярно осуществлять проверки и обеспечивать обратную связь для персонала.

Отсутствие полноценной информации об инфекциях, вызванных микроорганизмами с АМР. Большая часть данных о частоте инфекций, вызванных микроорганизмами с АМР, относится к странам с высоким уровнем дохода. Несмотря на то, что национальный обзор частоты инфекций является полезной мерой, которая может быть использована в целях сопоставительного анализа, для активизации усилий на местном уровне необходимы сводные отчеты отдельных учреждений здравоохранения. Даже эффективные системы наблюдения за АМР не всегда дают возможность сбора данных, позволяющих оценить масштаб ущерба, нанесенный пациентам, и рассчитать объем дополнительных ресурсов, необходимых для борьбы с ИСМП, вызванными микроорганизмами с АМР. Несмотря на то, что передача бактерий с АМР, включая MRSA и штаммы, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра, происходит и за пределами больниц, о бытовом распространении такого рода инфекций известно значительно меньше.

Отсутствие унифицированных методов и общих стандартов измерения ИСМП^{138,141} значительно усложняет задачу по оценке текущей ситуации и может обесценить результаты сравнения данных как внутри отдельных медицинских учреждений, так и между ними, и свести к нулю все попытки оценки эффективности различных мер. общепринятые методы, как правило, предусматривают проведение лабораторных исследований и постепенное утверждение стандартов

и процедур по сбору клинических данных.

Выбор мер и проведение последовательных реформ. Выбор наиболее подходящих мер и расстановка приоритетов для конкретного учреждения здравоохранения не всегда являются простой задачей. Эффективность конкретных мер в значительной степени обусловлена контекстом, и выбор стратегии зависит от имеющейся ситуации. В случаях когда учреждения располагают ограниченным объемом ресурсов и в значительной степени зависят от особенностей местной системы, существенное снижение частоты инфекций, вызванных микроорганизмами с АМР, может быть достигнуто за счет всего лишь нескольких мер по профилактике и контролю инфекций (например, улучшение гигиены рук, снижение использования инвазивных устройств). В больницах, где основные меры профилактики и контроля инфекций уже применяются, основная задача может состоять в обеспечении постоянного выполнения рекомендаций. Этого можно добиться за счет сочетания ряда мер, включая внедрение «комплекса мероприятий, эффективность которых была доказана» и мероприятий по изменению стандартного поведения. Повлиять на характер поведения людей можно за счет повышения уровня знаний о проблеме и разъяснения значимости определенных мер. Это то направление работы, успех которого во многом зависит от проведения дополнительных исследований, что особенно важно для понимания факторов, которые влияют на изменение моделей поведения на уровне отдельных людей и целых организаций и способствуют закреплению таких моделей. В Руководстве ВОЗ по гигиене рук в медико-санитарной помощи¹⁴⁷ приводятся доказательства того, что некоторые факторы оказывают влияние на внедрение рекомендаций по гигиене рук.

Для оценки эффективности и выполнимости мер и их недостатков, равно как и для поэтапного внедрения эффективных мероприятий, должны быть использованы подходящие инструменты. Как показал опыт проекта HARMONY, использование интерактивных инструментов, в основу которых легли рамочные стандарты, позволило экспертам программ контроля АМР пересмотреть свои программы и процедуры с целью упрощения больничной политики по применению антибиотиков¹⁷². Подобные инструменты могут быть полезны для оценки действующих методов профилактики и контроля АМР и составления программ. ВОЗ в настоящее время разрабатывает инструмент по оценке эффективности, при помощи которого учреждения здравоохранения получают возможность выявлять основные пробелы в системе профилактики и контроля инфекций.

Нехватка информации о расходах и экономической эффективности. Даже в странах с высоким уровнем дохода размер бюджета, выделяемого на нужды здравоохранения, может значительно различаться, и недостаток ресурсов обычно сопровождается ухудшением ситуации. В связи с этим при принятии программных решений крайне важно располагать данными об экономической эффективности различных

учреждений. Тем не менее, сегодня очевидна нехватка информации о расходах, сопряженных с принятием мер на уровне учреждений здравоохранения и общества в целом, и экономии, достигнутой за счет таких мер.

Расходы, возникшие в результате применения конкретных мер, могут значительно различаться и зависят от многих местных факторов, включая материалы, кадровый состав и стоимость содержания койко-мест. При оценке средств, сэкономленных благодаря применению вышеуказанных мер, следует принимать во внимание целый ряд местных особенностей: уровень нагрузки до введения мер, эффективность принятых мер, возможная прямая экономия для системы здравоохранения (например, сокращение срока госпитализации, снижение числа случаев повторной госпитализации, меньшая потребность в проведении анализов, снижение уровня потребления противомикробных препаратов), а также размер средств, сэкономленных системой социального обеспечения и/или рост производительности.

Потребность в инновациях, позволяющих добиться снижения уровня передачи микроорганизмов. Для исследования новых технологий, призванных снизить уровень передачи инфекций и микроорганизмов в учреждениях здравоохранения, и государственному, и частному секторам нужны поддержка и поощрение. Эффективность «новых» продуктов и их возможное воздействие на различные медицинские учреждения требуют оперативной апробации.

Для оценки расходов может использоваться математическое моделирование, благодаря которому возможно рассчитать

преимущества реализации мер в различных учреждениях здравоохранения с разным уровнем ресурсов и качеством предоставления медицинских услуг. Подобные модели могут быть полезны при определении оптимальных мер для конкретных учреждений. Достоверность математической модели зависит от качества и применимости данных, на основании которых она была составлена. Таким образом, необходимо прилагать дополнительные усилия по сбору требуемых данных. Этот вопрос требует анализа и одобрения со стороны междисциплинарных групп.

Помимо этого, существует острая потребность в разработке инновационных подходов, которые могут быть реализованы и применены в условиях ограниченности ресурсов.



Глава 6.

Содействие инновациям
в рамках борьбы с антимикробной
резистентностью

Глава 6.

Содействие инновациям в рамках борьбы с антимикробной резистентностью

Постоянный рост числа инфекций с АМР, нехватка новых видов антибиотиков в разработке и слабая заинтересованность производителей в научно-технических исследованиях в этой сфере указывают на важность инновационного подхода к созданию новых продуктов, необходимых для борьбы с АМР. Инновационная деятельность уже ведется — об этом свидетельствуют успешные

инициативы в области научного сотрудничества, формирования финансовых механизмов и принятия нормативных документов. Все эти сферы обладают значительным и во многом нераскрытым инновационным потенциалом. Наличие благоприятных условий для инноваций во многом зависит от поддержки со стороны лиц, ответственных за принятие решений.

Общая информация

Инновационные стратегии и технологии необходимы для решения проблемы нехватки новых антибиотиков и иных продуктов, предназначенных для ограничения АМР, и включают в себя как научные, так и финансовые и нормативные аспекты. Сегодня уже используется целый ряд различных инновационных подходов, однако их число пока недостаточно. Для развития инновационной деятельности требуется благоприятная среда, и в этой главе анализируются возможные усилия по созданию условий, способствующих инновациям в этой области.

Несмотря на то, что главным средством для лечения бактериальных инфекций остаются противомикробные препараты, важную вспомогательную роль в этом вопросе также играют диагностика и вакцинация, содействующие рациональному применению подобных препаратов и профилактике инфекций, требующих лечения антибиотиками. Темпы роста потребностей в более эффективной противомикробной терапии опережают скорость появления на рынке новых антибиотиков. Определение приоритетных задач в сфере НИОКР требует принятия стратегических решений и выявления дополняющих технологий. В этой главе рассматривается текущая ситуация в сфере инноваций, особенно в том, что касается разработки новых лекарственных средств, и анализируются основные проблемы и задачи.

НИОКР сегодня сталкивается с проблемами как научного, так и финансового характера. Укрепление инфраструктуры — от создания банков образцов для нужд диагностики до обеспечения доступа к библиотекам химических соединений (комбинаторным библиотекам) в рамках разработок лекарственных средств, а также предоставления необходимых кадров — значительно содействовало проведению совместных научных исследований. Для активизации НИОКР с целью создания новых технологий используются тщательно продуманные механизмы финансирования — так называемые стимулы продвижения. Сегодня ведется изучение этих стимулов, которые

позволяют устранить зависимость между рентабельностью капиталовложений и объемом продаж, например, за счет государственного финансирования клинических исследований и оказания услуг по предоставлению наиболее перспективных химических соединений для проведения испытаний. Подобные механизмы способны также снизить уровень необоснованного применения антибиотиков, так как они позволяют минимизировать потребность в продажах больших объемов лекарственных средств для повышения рентабельности инвестиций. Использование таких стратегий, как объединенные закупки и предварительные обязательства по будущим закупкам, способно помочь в создании рынков, которые убедят частный сектор в рентабельности инвестиций. Сегодня для приведения в соответствие задач здравоохранения и экономических стимулов (особенно в случае фармацевтических исследований) все чаще используются целевые профили препарата, способствующие повышению рентабельности государственных инвестиций. Значительным потенциалом обладают такие инновационные методы, как объединение различных структурных элементов научного знания и создание информационных хранилищ с открытым доступом.

Важную роль в определении вектора НИОКР играет нормативно-правовое регулирование, и сегодня отрасль нуждается в четких рекомендациях по данному вопросу. Ведется обсуждение стратегического и целесообразного применения прав интеллектуальной собственности, которые могут выступать как в качестве стимула, так и в качестве барьера. Новые возможности также позволят раскрыть поддержку участия развивающихся стран в НИОКР (включая небольшие компании по биотехнологиям и научные институты). Для выполнения двойной задачи активизации инноваций и обеспечения доступных конечных продуктов необходимо внедрять альтернативные методы НИОКР в фармацевтике и привлекать для совместной работы широкий круг заинтересованных лиц.

1. Потребность в инновациях: несколько сфер

Инфекции, вызванные резистентными микроорганизмами, сегодня представляют все более серьезную угрозу для здравоохранения и экономики, и это указывает на необходимость совершенствования и создания новых продуктов, технологий и идей, направленных на борьбу с АМР. Целый ряд областей НИОКР, в первую очередь, связанных с разработкой лекарственных средств, вакцин и средств диагностики, остро нуждаются в инновациях. В качестве современных методов по борьбе с АМР могут быть использованы схемы лечения без использования антибиотиков с применением, например, иммуномодуляторов и иных лекарственных средств.

Помимо лечения широкого спектра общих инфекций, антибиотики играют важнейшую роль в том, что касается применения современных достижений медицины – от трансплантации органов до химиотерапии. Таким образом, представляется логичным, что лечение будет эффективным лишь в том случае, если противомикробные препараты по силе своего воздействия будут на шаг опережать микроорганизмы с АМР. Однако в действительности все большее число бактерий вырабатывают резистентность к все большему количеству антибиотиков, которые утрачивают свою эффективность в качестве средства борьбы со многими видами инфекций. Уже появились вызывающие инфекции бактерии, которые являются резистентными практически ко всем известным антибактериальным средствам. За последние тридцать лет на рынок были выпущены лишь два принципиально новых класса антибиотиков: оксазолидиноны (линезолид) и циклические липопептиды (даптомицин), но сегодня уже имеются документально подтвержденные случаи возникновения резистентности к обоим этим соединениям.

Эффективные вакцины снижают уровень заболеваемости и, соответственно, потребность в антибиотиках. Как показал ряд исследований, после использования поливалентной пневмококковой конъюгированной вакцины для иммунизации детей грудного и младшего возраста доля инфекций, вызванных устойчивым *S. pneumoniae*, значительно снизилась не только у детей, прошедших вакцинацию, но и среди населения в целом (в связи со снижением темпов распространения инфекции). Это является хорошим примером того, как создание новых вакцин и усиление программ вакцинации могут косвенно способствовать контролю АМР.

Важную роль в ведении пациентов играет использование средств экспресс-диагностики непосредственно в местах оказания

медицинской помощи: такие средства позволяют минимизировать уровень неопределенности при лечении и убедить пациентов в том, что ряд заболеваний не требует применения антибиотиков. Отсутствие подобных средств диагностики повышает риск постановки неполного диагноза и при этом назначения избыточного лечения. Так, например, повышение качества средств диагностики для острых инфекций нижних дыхательных путей теоретически способно снижать количество необоснованных назначений антибиотиков в развивающихся странах более чем на 400 тыс. в год¹⁷³.

Средства диагностики также могут быть полезны при выборе эффективных антибиотиков в тех случаях, когда препараты первого ряда оказываются неэффективными по причине АМР, а также в целях надзора, профилактики и контроля инфекций.

Существует широкий спектр технологий, которые могут успешно применяться в целом ряде областей – от сферы медицинской помощи до мер по обеспечению продовольственной безопасности – и способны влиять на формирование и распространение АМР. Эти сферы нуждаются в инновациях, совершенствовании технологий и более эффективном использовании имеющихся инструментов, в том числе и в случае ограниченного объема ресурсов. Постоянный рост объемов торговли животноводческой и сельскохозяйственной продукцией в значительной степени способствует распространению возбудителей инфекций, и надзорные органы сегодня все чаще испытывают трудности при необходимости оперативно выявлять патогены, в особенности когда речь идет о товарах, пересекающих национальные границы. Повышение качества средств диагностики позволит быстрее и точнее выявлять наличие патогенных микроорганизмов, в том числе с АМР, и содействовать информированию общества о глобализации данной проблемы.

Инновации в лекарственных рецептурах позволяют повысить комплаентность и эффективность противомикробных препаратов. Например, применение фиксированной дозы различных антибактериальных компонентов в лекарственных формах для лечения пациентов, инфицированных одновременно ВИЧ и туберкулезом, способствует комплаентности на протяжении всего курса лечения. Инновационные методы, которые помогают оптимизировать протоколы лечения и убедить пациентов в необходимости выполнять назначения врача, могут снизить риски возникновения АМР.

2. Рекомендации ВОЗ по рациональному применению инноваций в целях сдерживания АМР

В числе рекомендаций в Глобальной стратегии ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам 2001 года приводятся рекомендации о поддержке сотрудничества между представителями отрасли, государственными органами и научными институтами с целью

разработки новых лекарственных препаратов и вакцин. Прочие рекомендации по содействию инновациям касаются ряда таких аспектов, как стимулирование НИОКР, сокращение сроков получения разрешений для допуска на рынок и заключение партнерств для обеспечения доступа к новой продукции

(приложение 1)¹.

Рекомендации Глобальной стратегии ВОЗ не утратили свою актуальность даже спустя целое десятилетие, и в 2011 году в рамках Всемирного дня здоровья, ВОЗ вновь призвала мировое сообщество и отдельные страны к разработке диагностических средств, лекарственных препаратов и вакцин для борьбы

с инфекционными заболеваниями. В программных документах ВДЗ 2011 года перечисляются такие ключевые задачи, как повышение уровня использования современных диагностических и антибактериальных средств, стимулирование создания новых продуктов, ускоренные нормативные процедуры в отношении нового инструментария и обеспечения равного доступа к новым продуктам (приложение 2)².

3. Соблюдение рекомендаций: текущая ситуация

При расстановке приоритетов НИОКР необходимо учитывать ряд факторов, которые благоприятно отражаются на инновационных процессах. Как поясняется ниже, к этим факторам относятся (i) прогнозируемое снижение уровня заболеваемости, (ii) предполагаемое число случаев лечения, которое было предотвращено, (iii) альтернативные издержки, связанные с выводом на рынок новых технологий, (iv) вероятность появления изобретения, которое станет «научным прорывом», и (v) вероятность адаптации продуктов для нужд здравоохранения, в особенности при ограниченности ресурсов.

Снижение бремени заболеваний может зависеть от распространенности заболевания и уровня атрибутивной заболеваемости и смертности, а также повышения реакции на медицинское вмешательство. Эффективность препарата может проявляться по-разному — от полного предотвращения заболевания (профилактическая вакцинация) до снижения его тяжести и длительности (использование лекарственных средств). Достоверное диагностическое тестирование может снизить риски необоснованного лечения и, соответственно, расходов, а также способствует назначению оптимальной терапии, что особенно важно, когда речь идет о необходимости применения более дорогих препаратов второго ряда.

Разработка нового препарата требует колоссальных финансовых издержек (НИОКР) и временных затрат (время, которое проходит от лабораторного исследования до применения препарата непосредственно в медицинском учреждении). Эти затраты и издержки значительно различаются как по сферам исследования — диагностика, лекарственные средства и вакцины — так и внутри этих сфер. Крупные транснациональные корпорации с большой долей вероятности будут оценивать альтернативные издержки иначе, чем небольшие фирмы, партнерства по разработке новой продукции и государственные фармацевтические компании. В 2004 году было проведено исследование, в ходе которого анализу подверглись 63 проекта разработки лекарственных препаратов для лечения забытых болезней. Исследование показало, что половина этих проектов осуществлялись транснациональными компаниями по принципу безубыточности. Вторая половина проектов была реализована на коммерческой основе небольшими компаниями, которые были согласны на меньшую норму прибыли, чем транснациональные корпорации, и вели работу в сотрудничестве с партнерами по разработке новой продукции¹⁷⁴. Согласно имеющимся оценкам вывод на рынок нового продукта обходится транснациональной фармацевтической корпорации более чем в 800 млн долл. США, в то время как государственно-

частное партнерство тратит на разработку нового средства для лечения туберкулеза около 76–115 млн долл. США, включая стоимость неудачных попыток¹⁷⁵. Значительно более низкий уровень расходов партнерств по разработке новой продукции свидетельствует о необходимости изучения альтернативных концепций, особенно если речь идет о создании продукции, которая представляет незначительный финансовый интерес для транснациональных корпораций.

Предугадать возможности науки для изобретения продукта, который станет настоящим прорывом, зачастую очень сложно. Более десяти лет исследователи занимались высокопроизводительным скринингом различных соединений, но эта деятельность не принесла результатов. В период с 1995 по 2001 г. компания GlaxoSmithKline осуществила 70 подобных проектов, получив в итоге лишь пять успешных соединений-прототипов. Этот показатель эффективности в четыре раза ниже, чем в других областях терапевтических исследований¹⁷⁶. Низкая эффективность высокопроизводительного скрининга заставила специалистов предположить, что скрининг продуктов природного происхождения принесет более успешные плоды. Недавние достижения в области исследований генома предлагают ряд других возможностей для разработки нового поколения противомикробных средств. Благодаря расширению знаний о геномике микроорганизмов и экспрессии белка появились новые цели для высокопроизводительного скрининга в рамках библиотек химических соединений, и в результате уже создано несколько перспективных прототипов препаратов. Тем не менее, по ряду причин, в числе которых высокая токсичность полученных соединений, эти открытия пока не привели к разработке новейших антибактериальных средств. Согласно другой концепции, сегодня можно добиться значительных успехов за счет модификации уже имеющихся препаратов с целью повышения их эффективности и увеличения уровня комплаентности среди пациентов.

Важно учитывать возможность адаптации новых технологий к нуждам здравоохранения, особенно в случае ограниченности ресурсов. В развивающихся странах новейшие технологии в области здравоохранения нередко не используются по причине высоких расходов на организацию и поддержание таких производств, отсутствие необходимой инфраструктуры, включая водо- и электроснабжение, охлаждающие системы, а также нехватку квалифицированных кадров. Далее (вставка 6.1)¹⁷⁷ предлагается описание характеристик диагностического тестирования, которое может быть использовано в развивающихся странах.

Вставка 6.1. ASSURED: характеристики идеального диагностического тестирования для стран развивающегося мира

- **A** – доступность для всех, кто находится в группе риска инфицирования
- **S** – чувствительность (минимум ложноотрицательных результатов)
- **S** – специфичность (минимум ложноположительных результатов)
- **U** – удобство в обращении (может использоваться даже лицами с минимальным уровнем подготовки)
- **R** – оперативность (возможность назначения при первом посещении врача) и надежность (не требует хранения в холодильнике)
- **E** – отсутствие потребности в оборудовании
- **D** – предоставление нуждающимся

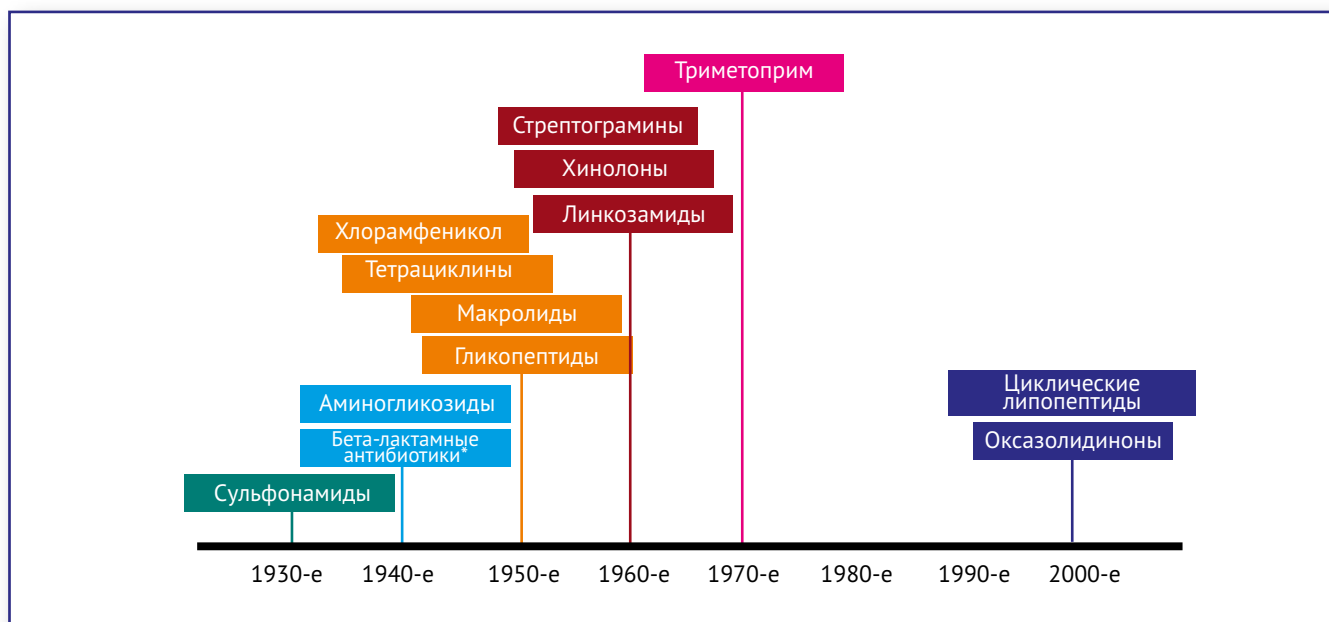
3.1 Обзор лекарственных средств, диагностических инструментов и вакцин, которые в настоящее время находятся в разработке

Разработка плана научных исследований, направленных на создание технологий противодействия АМР и средств борьбы с различными видами патогенов, в настоящее время еще далека от завершения. При определении приоритетных задач НИОКР следует учитывать, что для разных продуктов требуется разный срок разработки – время, которое проходит от этапа лабораторных исследований до практического применения продукта в медицинских учреждениях. Рассчитать сроки НИОКР для лекарственных средств, как правило, проще, чем для других видов продукции. Однако темпы успешного вывода на рынок новых медицинских продуктов, включая антибиотики, не совпадают с темпами роста расходов на научные исследования в фармацевтике.

НИОКР в области разработки лекарственных средств

Поскольку число инфекций, чувствительных к существующим противомикробным препаратам, неуклонно сокращается, не может не вызывать беспокойство тот факт, что прототипов новых веществ на сегодняшний день пока не появилось. За последние тридцать лет создано лишь два действительно новых класса антибиотиков (рис. 6.1), и оба они предназначены для лечения грамположительных бактериальных инфекций, что охватывает лишь часть всего спектра устойчивых патогенов¹⁷⁸.

Рис 6.1. Разработка новых классов противомикробных препаратов (1930–2000 гг.)



* Первыми бета-лактамами стала группа пенициллинов. Этот класс антибиотиков включает в себя цефалоспорины и карбапенемы, которые были разработаны в 1960-х и 1980-х гг. соответственно.

Источник: печатается с использованием данных по материалам¹⁷⁸. Изменено с разрешения Thomson Reuters (Professional) Ltd.

Дальнейшие перспективы фармацевтических разработок также не дают поводов для оптимизма. Из всех лекарственных средств, находившихся в разработке у 15 фармацевтических компаний, которые в период с 1980 по 2003 гг. обеспечивали производство 93% от всех антибиотиков на рынке, лишь пять (1,6%) препаратов являлись противомикробными¹⁷⁹. Результаты недавнего, более исчерпывающего анализа также разочаровали: число принципиально новых потенциальных лекарственных средств было относительно невелико – из 90 потенциальных препаратов системного действия лишь четыре могли воздействовать на грамотрицательные бактерии, которые в некоторых случаях представляют гораздо большую опасность, чем MRSA, причем ни один из них не предлагал абсолютно новых механизмов действия⁸.

Рентабельность инвестиций в разработку антибиотиков относительно невысока. По сравнению с другими препаратами и в особенности с препаратами, предназначенными для продолжительного применения, антибиотики отличаются более низким коммерческим потенциалом. Для антибиотиков, предназначенных преимущественно для применения в больницах, характерны более высокая средняя цена и большие рыночные перспективы, чем для антибиотиков, используемых в быту, на которые в настоящее время приходится более 60% всех продаж противомикробных препаратов¹⁸⁰.

Для оценки прибыли, которую может принести разрабатываемый препарат, по сравнению с размером инвестиций в его разработку, используется такой показатель как *чистая приведенная стоимость*. Чем выше чистая приведенная

стоимость, тем выше вероятность высокой рентабельности инвестиций. Таким образом, потенциальная прибыль от продаж препарата для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата более чем на порядок превышает прогнозируемую рентабельность инъекционного антибиотика¹⁸¹. Размер чистой приведенной стоимости зависит и от ряда внутренних особенностей противомикробных препаратов. Так, например, если для лечения неосложненной инфекции мочевыводящих путей, как правило, достаточно короткого курса антибиотиков, то лечение антигипертензивными препаратами может продолжаться всю жизнь. На срок жизни антибиотика во многом влияет бактериальная резистентность, которая способствует сокращению продолжительности его присутствия на рынке. К внешним факторам, от которых зависит чистая приведенная стоимость, относятся различия в уровне заболеваемости между развитыми и развивающимися странами, уровень конкуренции среди препаратов и ограничения, налагаемые на денежное возмещение. В 2009 году 60% от всех мировых продаж меропенема (антибиотик широкого спектра действия), составивших 1,3 млрд долл. США, приходилось на промышленно развитые страны, в числе которых США, Япония и государства Европы. Для сравнения – менее чем одна пятая от всего объема мировых продаж противотуберкулезных препаратов первого ряда (общий размер рынка составляет лишь 261–418 млн долл. США) обеспечивалась странами с высоким уровнем дохода. Помимо этих расчетов прибыли следует также учитывать и такие факторы, как репутационные преимущества, возможность для компании выйти на развивающиеся рынки и сотрудничество с партнерами по разработке новой продукции, которые

оказывают содействие в выполнении нормативных требований развивающихся стран. Эти факторы помогают правильным образом расставлять приоритеты при реализации научно-исследовательских проектов. Помимо этого, государственные политические меры по снижению финансовых рисков НИОКР и повышению возможной рентабельности инвестиций – это те стимулы, ради которых компании могли бы принять во внимание нужды здравоохранения.

Поскольку небольшие компании играют очень важную роль в этой работе (вставка 6.2), следует учесть расхождения в размере альтернативных издержек и, следовательно, заинтересованности

этих компаний в разработке потенциально эффективных препаратов. Если у компании имеется широкий ассортимент потенциально эффективных лекарственных средств, то она будет сравнивать инвестиционную привлекательность лекарств для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата и противомикробных средств и искать компромиссные решения. При этом будущее небольшой компании может зависеть от успеха одного-единственного препарата. Сохранение и изменение сферы применения уже существующих препаратов требует меньших затрат на НИОКР; кроме того, компания может выбрать в качестве предмета исследования лекарства, изучение которых было отложено по иным причинам (например, Cubicin®).

Вставка 6.2. Возможная роль небольших компаний в проведении научных исследований, посвященных антибиотикам

В ноябре 2003 года в США был одобрен препарат производства компании Cubist Pharmaceuticals Inc, получивший название Cubicin® (даптомицин). Даптомицин представляет собой первый препарат, который относится к новому классу антибиотиков – липопептидам. Его используют в больницах для лечения золотистого стафилококка, включая MRSA и иные грамположительные бактерии, являющиеся возбудителями осложненных инфекций. Впервые даптомицин был открыт специалистами компании Eli Lilly, которая впоследствии отказалась от его разработки в связи с токсичностью высоких дозировок препарата. В 1997 году компания Cubist выкупила у Eli Lilly право на исследование даптомицина и добилась успеха.

Успеху этой небольшой компании сопутствовал ряд факторов. Во-первых, она сосредоточилась на продажах препарата исключительно больницам, так как для продвижения продукта среди конкретных врачей, ответственных за назначение лечения, требовалось значительно меньшее число сотрудников. Во-вторых, рост числа внутрибольничных инфекций, вызванных MRSA, способствовал увеличению потенциала рынка сбыта антибиотиков против MRSA. В-третьих, обеспокоенность в связи с нехваткой новых классов антибиотиков способствовала ускорению регистрации препарата в Управлении США по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA)¹⁸².

Фармацевтический рынок сегодня уже достаточно насыщен, и потенциал для его дальнейшего роста весьма ограничен. На рынок проникает значительное число дженериков, и новые противомикробные препараты неизбежно будут вынуждены конкурировать с огромным числом уже успешно опробованной и популярной фармацевтической продукции. Несмотря на то, что при проведении научных исследований предпочтение обычно отдается противомикробным препаратам широкого спектра действия, органы здравоохранения могут попытаться ограничить их использование в целях сдерживания АМР. Одной из распространенных мер является призыв к отказу от применения новых видов противомикробных препаратов в пользу терапии первого ряда, что во многих случаях негативно отражается на объеме продаж.

НИОКР в сфере разработки средств диагностики

Разработка новых средств диагностики отличается от создания лекарственных препаратов по ряду параметров. В 2008 году мировой рынок диагностических средств оценивался в 41 млрд долл. США, причем в основном они предназначались для диагностики инфекционных заболеваний¹⁸³. Для сравнения: размер мирового рынка лекарственных средств в том же году составлял 758 млрд долл. США (рис. 6.2)¹⁸⁴. При создании средств диагностики процесс разработки от этапа лабораторных исследований до практического внедрения

занимает значительно меньше времени и, как правило, требует меньших капиталовложений, чем при создании лекарственных препаратов. Однако более низкая чистая приведенная стоимость ограничивает размер инвестиций и рентабельности разработок средств диагностики. Оптимальное использование имеющихся диагностических средств и разработка новых технологий требуют инновационного подхода.

Определенные уроки можно вынести из опыта общих международных усилий, направленных на повышение качества средств диагностики туберкулеза и оптимизацию их применения. Мировой рынок средств диагностики туберкулеза оценивается в миллиарды долларов, но треть этого рынка приходится на страны, не относящиеся к числу ведущих экономик мира¹⁸⁵. В странах с ограниченными ресурсами основным методом диагностики туберкулеза по-прежнему остается микроскопия слюны. Нарращивание потенциала референс-лабораторий и содействие распространению новейших средств диагностики для использования в самых удаленных уголках мира – это те инструменты, при помощи которых ВОЗ и Глобальная лабораторная инициатива (ГЛИ) Партнерства «Остановить туберкулез» наденутся повысить эффективность и распространение методов диагностики туберкулеза¹⁸⁶. Недавно ВОЗ пересмотрела свои программные рекомендации, включив в них новые технологии диагностики туберкулеза, например, молекулярную гибридизацию с типоспецифическими зондами и использование флуоресцентной светодиодной микроскопии.

ВОЗ также поддержала инициативу о введении нового экспресс-теста Xpert® MTB/RIF для диагностики туберкулеза и выявления туберкулеза, устойчивого к рифамицину. Этот тест был создан компанией Cepheid при поддержке Фонда по разработке инновационных методов диагностики (FIND). Он позволяет обойтись без продолжительных исследований культур *in vitro* и получить результаты менее чем за два часа¹⁸⁷. В обмен на оказание поддержки научным исследованиям FIND получил право на продажу данных тестов по льготным ценам медицинским учреждениям с ограниченным бюджетом. Система Xpert также позволяет расширять диагностические возможности инструмента за счет включения новых тестов, например, для тестирования ЗППП.

Разработка новых диагностических тестов зависит от наличия биологических образцов, необходимых для оценки эффективности этих инструментов. Если говорить о туберкулезе, то в рамках Специальной программы по научным исследованиям и подготовке специалистов в области тропических болезней (TDR) был создан Банк образцов и штаммов туберкулеза, с помощью которого можно получить свободный доступ к более чем 41 тыс. образцов, полученным от взрослых пациентов из 13 стран. В связи с обеспокоенностью по поводу качества такого рода тестирования FIND, TDR и Региональное бюро ВОЗ в Западно-Тихоокеанском регионе (WPRO) поддержали инициативу об оценке экспресс-тестов диагностики малярии. Сегодня очевидна острая потребность в такого рода оценке, которая позволяет принимать решение о закупке тестов с учетом их цены и эффективности.

НИОКР в области разработки вакцин

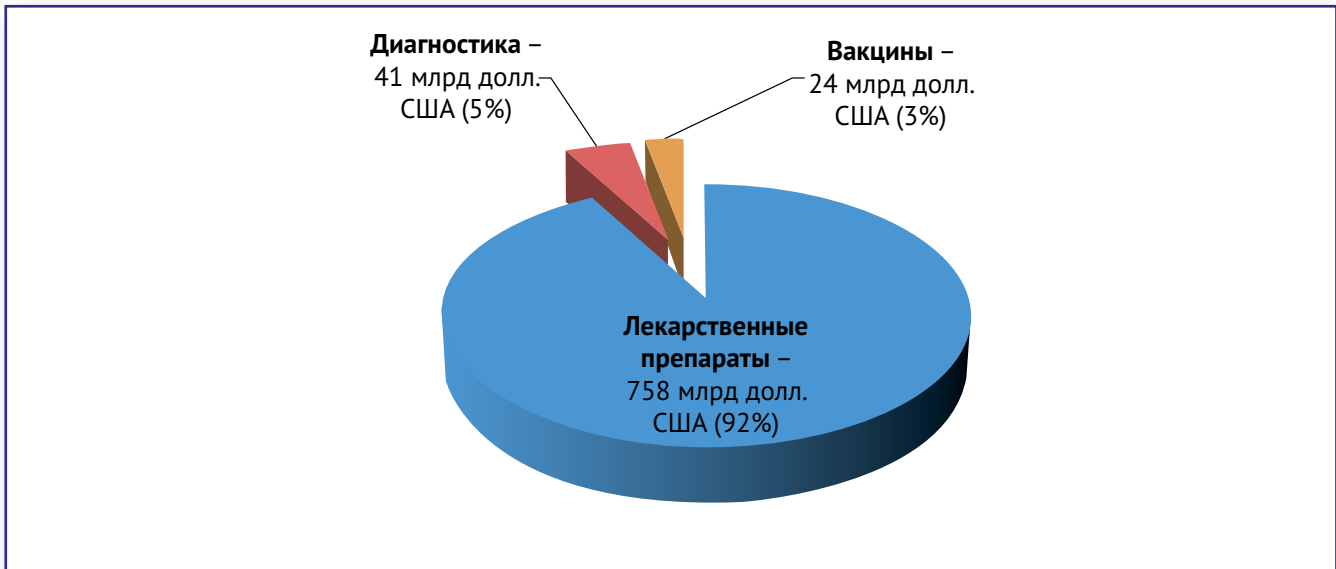
Размер рынка вакцин в 2008 году оценивался в 24 млрд долл. США¹⁸⁸. 85% от всей стоимости рынка обеспечиваются пятью транснациональными компаниями – GlaxoSmithKline, Merck & Co, Novartis, Sanofi Aventis и Wyeth (в настоящее время входит в Pfizer). Несколько новых вакцин, в числе которых вакцины против

S. pneumoniae, ротавирусных инфекций и вируса папилломы человека, доказали свою эффективность в ходе клинических испытаний и добились успеха на рынке. В 2008 году объем продаж антибактериальной вакцины Wyeth's Prevenar® (пневмококковая семивалентная конъюгированная вакцина) достиг рекордных 2,7 млрд долл. США¹⁸⁹. Недавно лицензирование прошли десятивалентная и тринадцативалентная пневмококковые вакцины производства компаний GlaxoSmithKline и Pfizer соответственно. На сайте ВОЗ можно получить более подробную информацию о многочисленных усилиях по разработке новых вакцин².

Тем не менее, разработка новых вакцин по-прежнему сопряжена со значительными трудностями научного характера. Недавние результаты разработки антистафилококковых вакцин и иммуноглобулинов свидетельствуют о значительной заинтересованности в борьбе с патогенными микроорганизмами путем выделения токсинов и факторов вирулентности. Тем не менее, из семи проектов пять потерпели неудачу или были прекращены. Сегодня существует большое количество оценок расходов, связанных с разработкой новых вакцин, и эти оценки значительно различаются в зависимости от ареала заболеваний и сложности вакцин. Так, Фонд Билла и Мелинды Гейтс выделил посевной грант в размере 70 млн долл. США на разработку менингококковой конъюгированной вакцины, адаптированной для борьбы со штаммами, распространенными в странах Африки к югу от Сахары, а также предоставил дополнительное финансирование после того, как поставки и распространение вакцин в рамках этой программы начали приобретать серьезные масштабы. В то же время, по оценкам, подготовленным в рамках инициативы «Обратить вспять малярию», стоимость разработки новой вакцины против малярии составляет приблизительно 800 млн долл. США. Таким образом, для внедрения новых потенциальных вакцин всегда требуется значительное финансирование.

^a http://www.who.int/vaccine_research/en/index.html

Рис 6.2. Глобальные рынки лекарственных препаратов, средств диагностики и вакцин в 2008 году (млрд долл. США)



Источник: данные приводятся по материалам¹⁸³

3.2 Создание благоприятных условий для НИОКР и инноваций с целью обеспечения наилучшего доступа

Нехватка лекарственных препаратов, средств диагностики и вакцин для лечения забытых болезней в странах развивающегося мира вынудила специалистов другими глазами взглянуть на различные альтернативные методы по повышению качества разработок новых продуктов и обеспечению доступа к уже имеющейся продукции. Создание благоприятных условий может стать важнейшим стимулом инноваций, особенно в случаях, когда рынок-покупатель отличается незначительным размером и ограниченностью ресурсов.

Четкие сигналы рынка о необходимости стимулирования и оптимизации НИОКР

Сигналы рынка со стороны как спроса, так и предложения – это тот фактор, который позволил бы более активно вовлекать представителей государственного и частного секторов в решение задач НИОКР. Более интенсивные сигналы со стороны покупателей помогли бы не только повысить объемы закупок и качество продукции, но и придать стимул разработкам с целью удовлетворения спроса. Благодаря объединению интересов целого ряда закупщиков поставщики могли бы делать

более надежные прогнозы относительно объемов будущего рыночного спроса. Подобные меры также привели бы к большей стабильности прогнозируемого спроса и росту объемов закупок, а также позволили бы систематизировать принципы регулирования и нормы качества для нужд закупщиков. Объединенные закупки также способствовали бы формированию монополии (консолидации покупательской способности), которая влияла бы на качество продуктов, их вывод на рынок и ценообразование.

Так, например, служба закупок средств диагностики ВОЗ перед тем, как включить наборы диагностических инструментов в План оптовых закупок, проводит их оценку. Эти наборы инструментов ежегодно подвергаются пересмотру, в ходе которого устанавливается их соответствие определенным стандартам эффективности. В ходе переговоров с производителями ВОЗ добилась того, чтобы в рамках Плана оптовых закупок диагностические тесты продавались вдвое дешевле своей рыночной цены. Эта служба закупок начала свою работу в 1990 году в целях оказания помощи государствам – членам ВОЗ в получении доступа к высококачественным инструментам диагностики ВИЧ по разумной цене. Сегодня под действие программы подпадает целый ряд заболеваний, от малярии до гепатита В и С. В 2007 году служба закупила 13 миллионов наборов для диагностики основных заболеваний, что позволило 45 государствам – членам ВОЗ (преимущественно страны с низким уровнем дохода), закупившим наборы на этих условиях, сэкономить значительные средства^b.

Глобальный альянс по вакцинам и иммунизации (GAVI), созданный

^b http://www.who.int/diagnostics_laboratory/procurement/en/

в 2000 году, представляет собой государственно-частное партнерство, которое сотрудничает с партнерами по закупкам и стремится обеспечить странам с низким и средним уровнем дохода доступ к новым и недостаточно используемым вакцинам. Альянс определяет инвестиционную привлекательность вакцин на основании целого ряда факторов, к числу которых относятся стоимость и степень готовности вакцины, а также количество случаев применения и предотвращенных смертей. Благодаря стратегии предварительных обязательств по будущим закупкам Альянс обеспечивает производителям пневмококковых вакцин надежный рынок сбыта, при условии что их вакцины соответствуют требованиям заранее установленного Целевого профиля препарата (ТРП). В связи с этим ВОЗ разработала Целевой профиль препарата для потенциальных пневмококковых конъюгированных вакцин, в соответствии с которым вакцина должна обладать тринадцатью обязательными характеристиками, включая серологическую формулу, предполагаемое воздействие на здравоохранение, уровень безопасности и пригодность для применения в системах здравоохранения развивающихся стран¹⁹⁰. При поддержке Глобального альянса по вакцинам и иммунизации в рамках Проекта глобального исследования серотипов пневмококка были разработаны параметры, позволяющие оценить соответствие пневмококковой вакцины всем серотипам, характерным для определенного региона.

Целевой профиль препарата также может быть эффективным инструментом как с точки зрения разработки продукции, так и для организаций, финансирующих НИОКР, и партнерств по разработке новой продукции. Таким образом, в целевом профиле препарата могут быть четко описаны те ключевые потребности здравоохранения, которые могут быть удовлетворены с помощью НИОКР. Управление США по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) использует целевые профили препаратов в качестве основы для взаимодействия между фармацевтическими компаниями, сотрудниками ведомства и группами экспертов¹⁹¹. Целевой профиль препарата может также применяться для сбора информации, необходимой для принятия решений, среди различных заинтересованных лиц, включая спонсоров, исследователей, работников сферы здравоохранения, пациентов, надзорные органы и политиков в странах с эндемическими заболеваниями. Таким образом, целевой профиль препарата может рассматриваться в качестве эффективного метода для вывода на рынок новых технологий по борьбе с АМР.

Усиление потенциала на различных уровнях с целью содействия инновациям

Многие регионы мира сегодня нуждаются в укреплении инфраструктуры НИОКР, включая подготовку научных работников, для осуществления всех этапов разработки продукции при помощи различных медицинских технологий и дальнейшего распространения новой продукции. При ведении научно-исследовательской работы по созданию противомикробных препаратов рекомендуется ознакомиться со стратегией ВОЗ «Остановить туберкулез», так как этот опыт может быть полезен для подготовки квалифицированных специалистов и обеспечения ключевой инфраструктуры в развивающихся странах.

Несмотря на увеличение числа клинических испытаний,

которые фармацевтические компании из промышленно развитых стран проводят в развивающихся странах, этих усилий недостаточно для того, чтобы вовлечь страны с эндемическими заболеваниями в научно-исследовательскую работу и особенно — первичную разработку лекарственных средств и доклинические испытания. Африканская сеть по инновациям в области лекарственных препаратов и диагностических средств (ANDI), созданная в октябре 2008 года, прилагает значительные усилия для распространения и закрепления результатов НИОКР в области разработки лекарственных препаратов и средств диагностики в регионах с эндемическими заболеваниями. ANDI надеется укрепить научное сотрудничество по линии Юг–Юг и содействовать созданию партнерств между государственным и частным секторами¹⁹².

Создание надежной платформы для тестирования и оценки диагностических средств могло бы компенсировать недостаток научного потенциала во многих регионах мира. Специальная программа по научным исследованиям и подготовке специалистов в области тропических болезней (TDR) получает клинические образцы из стран с эндемическими заболеваниями для банков образцов штаммов туберкулеза и малярии и проводит серию оценок эффективности диагностических тестов на висцеральный лейшманиоз, малярию, ЗППП и число CD4-клеток при ВИЧ/СПИДе. Благодаря анализу имеющихся в продаже диагностических тестов на основании определенных критериев эти оценки позволяют установить стандарты качества средств диагностики и используются в качестве ориентира при осуществлении закупок на национальном и международном уровнях.

Политика, направленная на создание благоприятных условий

Из ряда факторов, от которых зависит формирование среды, благоприятствующей фармацевтическим инновациям, наиболее значимыми (особенно с точки зрения разработки антибиотиков) являются три: (i) возможное существование регулятивных барьеров на пути вывода на рынок новых медицинских технологий; (ii) стратегическое использование прав интеллектуальной собственности для ликвидации узких мест на начальных этапах НИОКР, например, для обеспечения доступа к библиотекам химических соединений (комбинаторным библиотекам); (iii) открытые инновации, включая открытую разработку новых лекарственных средств. Обо всех этих аспектах подробнее говорится ниже.

Нормативно-правовое регулирование относится к числу факторов, которые могут способствовать инновационным процессам и особенно инновациям в фармацевтике. Начиная с 1964 года антибиотики относятся к числу лекарственных средств, которые получают одобрение со стороны регулирующих ведомств чаще и быстрее, чем какие-либо другие препараты. Таким образом, ограничения регулирующих органов не являются главным барьером на пути разработки противомикробных препаратов.

Тем не менее, наличие четкой информации о нормативных процедурах значительно помогло бы компаниям, подающим заявку на регистрацию нового препарата. Помимо этого, следует провести реформы нормативно-правовой базы с целью снижения расходов на клинические испытания и сокращения

сроков проведения таких испытаний. Возможны также пересмотр требований о размерах образцов, ускорение процедуры одобрения и обеспечение дополнительных стимулов, например, ваучер на приоритетное рассмотрение заявки компании-разработчика со стороны FDA или продление эксклюзивных прав на продажу препарата (см. пояснения ниже).

От размера образцов, необходимых для клинических испытаний, зависит не только уровень расходов, но и время, которое требуется для привлечения и регистрации пациентов-участников, а сами образцы определяются планом клинического исследования. В настоящее время по-прежнему ведутся споры о том, какой именно план клинических исследований следует признать оптимальным. Регулирующие органы по понятным причинам стремятся избежать повторения ситуации, когда возникла необходимость изъятия из обращения антибиотика под названием телитромицин, предназначенного для лечения внебольничных инфекций дыхательных путей. Это решение было принято после появления информации о 53 случаях гепатотоксического воздействия телитромицина, некоторые из которых закончились летальным исходом. Пытаясь соблюсти условия соглашений, заключенных ранее со спонсорами отрасли, FDA одобрила телитромицин исключительно на основании исследования, показавшего отсутствие меньшей эффективности исследуемого препарата по сравнению с контрольным¹⁹³.

Недавно в США была принята программа FDA по предоставлению ваучера на приоритетное рассмотрение заявки компании – разработчика лекарственных средств. Компания, которая занимается разработкой препаратов для лечения забытых болезней и регистрирует их, получает право на приоритетное рассмотрение заявки на регистрацию других своих продуктов. Этот ваучер имеет определенную ценность, так как является основанием для ускоренного принятия FDA решения относительно регистрации нового препарата, и, по ряду оценок, потенциальная стоимость такого ваучера составляет более 100 млн долл. США за один продукт¹⁹⁴. Первой компанией, успешно принявшей участие в программе, стала Novartis, которая получила от FDA одобрение препарата «Коартем»®. Тем не менее, следует отметить, что этот препарат в 2002 году уже был включен в Перечень лекарственных препаратов первой необходимости ВОЗ и сегодня свободно продается в ряде развивающихся стран. Тем не менее, программа FDA по предоставлению ваучера на приоритетное рассмотрение заявки подверглась критике в связи с тем, что при определении ценности ваучера не учитывается степень полезности разрабатываемого препарата, а также в связи с отсутствием гарантий того, что прибыль компании, полученная благодаря такому ваучеру, будет направлена на разработку более доступных препаратов или новые научные исследования¹⁹⁵. В недавнем исследовании на эту тему также высказываются сомнения относительно безопасности ускоренной процедуры регистрации¹⁹⁶.

Еще один возможный инновационный подход заключается в том, чтобы убедить регулирующие ведомства в необходимости объединенной разработки средств диагностики и лекарственных препаратов, которая позволит значительно повысить эффективность привлечения пациентов, страдающих от инфекций с АМР.

Политика прав интеллектуальной собственности может

оказывать серьезное влияние на НИОКР, как способствуя научно-техническим разработкам, так и препятствуя им. В числе предлагаемых мер по стимулированию НИОКР присутствуют увеличение срока действия эксклюзивных прав на антибиотики и снижение барьеров интеллектуальной собственности для содействия научным обменам. Тем не менее, стимулы, в основе которых лежит политика интеллектуальной собственности, оказываются неэффективными, когда речь идет о необходимости рассматривать расходы на НИОКР безотносительно объемов продаж, так как подобные подходы способствуют ненадлежащему маркетингу и нерациональному применению антибиотиков. Решение о применении подобной политики должно быть взвешенным и продуманным.

Продление эксклюзивных прав на препарат позволяет повысить рентабельность инвестиций в НИОКР, но при этом отложенный выход на рынок непатентованных лекарственных препаратов может привести к монополизации цен и зависимости наличия лекарств от их цены. В соответствии с Законом США о препаратах для лечения редких заболеваний период продления эксклюзивных прав на препарат составляет семь лет. В Глобальной стратегии ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам (приложение 1) предлагается распространить этот разумный подход на противомикробные препараты. В сентябре 2008 года Конгресс США продлил период эксклюзивных прав на вновь утвержденные противомикробные препараты «старого поколения» на три года, а на противомикробные препараты «старого поколения», не получавшие одобрение ранее, – на пять лет. Подобные меры, действие которых уже началось, могут ограничить возможности для наращивания прибыли в рамках вышеописанного подхода.

Права интеллектуальной собственности могут также препятствовать инновациям и доступности лекарственных средств. Стремительное увеличение числа патентов может привести к ситуации, когда «каждый из многочисленных держателей патентов будет иметь право лишить всех остальных доступа к и без того скудному ресурсу, и при этом ни один не будет иметь возможности использовать эти знания»¹⁹⁷. Так, например, для создания вакцины или ее адаптации к штаммам, характерным для развивающихся стран, необходим целый комплекс различных научных данных. Как показывает анализ патентов, имеющих отношение к десяти основным антигенам для диагностики малярии, в настоящее время имеется 167 семейств патентов-аналогов, принадлежащих 75 патентообладателям¹⁹⁸. Совокупность отчислений за право использования всех этих многочисленных компонентов может значительно увеличить стоимость итогового продукта. Например, компания Merck & Co выплачивает 24–26% от общего объема мировых продаж своей вакцины против рака шейки матки Gardasil® в качестве компенсации за использование патента компании GlaxoSmithKline и ряда других патентообладателей¹⁹⁹.

Патентование также может затруднять работу по созданию многокомпонентных изобретений, например, комбинированных препаратов с фиксированной дозировкой для борьбы с ВИЧ/СПИДом или малярией, или увеличивать совокупные расходы на их разработку. Так, например, в 2003 году компания Abbott повысила стоимость препарата Norvir® (ритонавир) на 400%, что привело к росту цен на комбинированные препараты против ВИЧ/СПИДа других производителей, при том, что цена

комбинированного препарата Kaletra® производства компании Abbott осталась неизменной. Это позволило компании завоевать большую долю рынка, но для многих пациентов в развивающихся странах этот препарат по-прежнему слишком дорог²⁰⁰.

Международная программа повышения доступности диагностики, медикаментозного лечения и профилактики ВИЧ/СПИДа, малярии и туберкулеза в развивающихся странах (UNITAID) недавно выступила с инициативой под названием «Патентный пул лекарственных средств»²⁰¹, цель которой состоит в создании эффективной системы перекрестного лицензирования и производства комбинированных препаратов с фиксированной дозировкой против СПИДа, в первую очередь для терапии второго ряда, и составов, предназначенных для использования в педиатрии. Если говорить об антибиотиках, то патентный пул мог бы снизить транзакционные издержки, что, в свою очередь, позволило бы лицам, ответственным за принятие решений, сосредоточиться на этапах разработки инновационных средств (объединение научных данных) или же, напротив, на стадии производства препарата (например, производство комбинированных препаратов с фиксированной дозировкой).

Использование других методов объединения элементов научных знаний, от отдельных данных до библиотек химических соединений, могло бы также придать дополнительный импульс НИОКР не только в области создания препаратов для лечения забытых болезней, но и в разработке технологий борьбы с АМР. В Молекулярных библиотеках Национальных институтов здравоохранения США (NIH) имеется государственное хранилище, в котором собраны различные химические соединения. Европейская инициатива по лечению редких заболеваний и

Специальная программа по научным исследованиям и подготовке специалистов в области тропических болезней (TDR) предлагают ряд альтернативных подходов для получения доступа к частным библиотекам химических соединений. Эти инициативы могут быть использованы в качестве образцов для создания библиотек антибактериальных химических соединений, что позволит снизить входные барьеры для научно-исследовательских институтов и небольших компаний, заинтересованных в разработках новых потенциальных препаратов.

Открытая разработка новых лекарственных средств – это еще один способ стимулирования инноваций. В моделях, основанных на открытых источниках информации, используются средства биоинформатики и веб-ориентированные платформы, что открывает для ученых из разных организаций, направлений науки и стран возможности для сотрудничества и свободного обмена информацией. В качестве примеров такой работы можно привести секвенирование ДНК, которое проводится в рамках Проекта по расшифровке генома человека в соответствии с так называемыми Бермудскими правилами, а также инновационные платформы, в числе которых инициатива Индийского совета по научным и промышленным исследованиям, направленная на открытую разработку новых лекарственных средств для лечения туберкулеза (вставка 6.3). Эта инициатива свидетельствует о наличии колоссального потенциала для научного сотрудничества в режиме онлайн. Тем не менее, сегодня существует ряд сложностей, связанных с особенностями нормативно-правовой базы, необходимостью личного (а не только виртуального) взаимодействия (например, потребность в доступе к лабораторной инфраструктуре) и патентной системой.

Вставка 6.3. Открытая разработка новых лекарственных средств

Проект Индийского совета по научным и промышленным исследованиям «Открытая разработка новых лекарственных средств» (OSDD), начатый в 2008 году, представляет собой онлайн-платформу для сотрудничества в рамках проектов, посвященных проблеме туберкулезных микобактерий (*Mycobacterium tuberculosis*) и включающих в себя секвенирование ДНК и создание новых лекарственных препаратов. Участники этого проекта, в основе которого лежат принципы открытых источников информации, должны вносить изменения и добавления в содержание OSDD в рамках лицензии на пользование ПО без возможности изменения условий. Лицензия на пользование ПО без возможности изменения условий представляет собой онлайн-соглашение, которое пользователь заключает, когда соглашается с общими условиями и нажимает «Принять». Всего лишь за несколько лет благодаря проекту были определены наиболее приоритетные направления разработок лекарственных препаратов против туберкулеза: менее чем за четыре месяца удалось привлечь для повторной аннотации генома несколько сотен добровольцев. Сегодня более 4500 представителей 130 стран участвуют в выполнении различных комплексов работ, включая виртуальный скрининг, валидацию мишеней *in vivo* и идентификацию молекулярных маркеров. Индийский совет по научным и промышленным исследованиям привлек к участию в этой инициативе целый ряд университетов, которые таким образом смогут модернизировать свою инфраструктуру и предоставлять студентам возможность проводить различные эксперименты в рамках этой инициативы. Несмотря на то, что реализация инициативы только началась, по своей эффективности она уже значительно превосходит предыдущие проекты открытых разработок в области биомедицины.

Финансирование инноваций

В данном разделе рассматриваются два типа финансирования: (i) механизмы подталкивания, которые компенсируют участие в НИОКР и таким образом снижают риски соответствующих инвестиций, (ii) механизмы притяжения, которые обеспечивают финансирование результатов НИОКР и, соответственно, дополнительные гарантии рентабельности инвестиций и доходности рынка.

(i) **Механизмы подталкивания.** Снижение рисков НИОКР может стать тем фактором, который позволит убедить большее число компаний в необходимости заниматься разработками медицинских технологий по борьбе с АМР. Эти механизмы могут выступать в качестве источников государственного или спонсорского финансирования, предоставляемого на разных этапах НИОКР. В соответствии с Инициативой посевных инвестиций в разработку лекарственных препаратов фонд Wellcome Trust берет на себя обязательства выплатить 91 млн фунтов стерлингов в течение

пяти лет с целью содействия разработкам новых потенциальных низкомолекулярных лекарственных средств. Ряд проектов, которые финансировались в рамках данной инициативы, связаны с АМР. Так, например, компания GlaxoSmithKline получила 4 млн фунтов стерлингов за разработку химических соединений, необходимых для лечения заболеваний, вызванных грамотрицательными бактериями. Начиная с 2008 года Европейская комиссия в рамках своей совместной Инициативы инновационных лекарственных средств^с в области фармацевтики взяла на себя обязательства инвестировать 2 млрд евро в течение пяти лет в разработку новых препаратов по борьбе с пятью типами заболеваний, включая инфекционные болезни.

Национальный институт здравоохранения США также планирует создать Национальный центр передовых междисциплинарных научных исследований (NCATS), который будет заниматься вопросами «стимулирования разработки и внедрения новых и более эффективных средств лечения». Работа центра предусматривает консолидацию и доработку результатов ряда перспективных инициатив, которые дополняют усилия ученых и частного сектора в области НИОКР.

Увеличение объемов государственного финансирования клинических испытаний может также способствовать снижению барьеров, препятствующих выходу на рынок новых антибактериальных препаратов. Взамен компании могут быть вынуждены предоставлять результаты клинических испытаний и гарантировать доступность цен на их препараты и рациональность их применения²⁰².

В рамках Проекта по разработке вакцины против менингита была проведена работа по адаптации менингококковой конъюгированной вакцины в целях борьбы со штаммами, распространенными в странах Африки, расположенных к югу от Сахары. Финансирование работ осуществлялось при поддержке Фонда Билла и Мелинды Гейтс, выделившего грант в размере 70 млн долл. США. В соответствии с условиями проекта предусматривается также передача технологий по производству конъюгированной вакцины для наращивания потенциала развивающихся стран. Институт вакцинации Нидерландов, который в сотрудничестве с ВОЗ занимается проблемой вирусов гриппа в рамках международной технологической платформы, доказал, что важным инструментом подталкивания может стать обучение многочисленных компаний-производителей в странах с низким и средним уровнем дохода и обмен опытом по производству вакцин^д.

Ряд других партнерств по разработке новой продукции занимаются мобилизацией ресурсов государственного и частного секторов для нужд НИОКР, объединяя вклады участников и обсуждая возможные условия сотрудничества в тех случаях, когда возникает необходимость в опыте частных компаний или наращивании масштаба. Число партнерств по разработке новой продукции в области медицинских технологий растет стремительными темпами. Фонду по разработке инновационных методов диагностики удалось добиться серьезных результатов в области новейших методов диагностики и при проведении переговоров о предоставлении льготных цен на подобные диагностические тесты. В рамках Программы современных технологий в здравоохранении (PATH) был разработан широкий спектр диагностических средств^е, предназначенных в первую очередь

для организаций с ограниченными ресурсами. Это в значительной степени способствовало укреплению местной системы НИОКР и наращиванию мощностей для производства средств диагностики в развивающихся странах. Благодаря снижению соотношения риска и доходности PATH также добилась привлечения частного сектора для обеспечения надежных поставок продукции. Тем не менее, для лечения целого ряда заболеваний сегодня требуется разработка новых средств диагностики и противомикробных препаратов, и имеющихся партнерств по разработке новой продукции для удовлетворения этих более обширных нужд недостаточно.

(ii) Механизмы притяжения. Механизмы притяжения позволяют снизить риски, связанные с выходом на рынок, за счет предоставления гарантии покупки продукта. В качестве таких механизмов могут выступать плателщики третьих сторон, государственные компенсации или присуждение премий.

Премии представляют собой вознаграждение, которое выплачивается после предоставления результатов. Преимущество такого механизма состоит в наличии некоторой гарантии получения результатов, которые будут оплачены из средств государственного бюджета, но при этом при определении формата премии следует учитывать и возможные недостатки этой схемы. Так, в основе некоторых премий лежит принцип «победитель получает все», который вынуждает участников конкурса скрывать свои выводы или полученные знания от конкурентов для получения премии. Тем не менее, при определении принципов конкурса можно предусматривать определенные стимулы для участников, позволяющие минимизировать эти недочеты. В то же время претенденты на получение премии должны обладать достаточным объемом ресурсов (это препятствие может сыграть серьезную роль), чтобы иметь возможность достигнуть финишной черты. Премии могут быть дополнены механизмами подталкивания и другими средствами стимулирования, которые способствуют снижению входных барьеров. Если использование премий позволит отделить финансовое стимулирование от объемов последующих продаж, то экономические стимулы будут реорганизованы таким образом, чтобы способствовать рациональному применению лекарственных средств, а не соблюдению интересов патентообладателей или эксклюзивных прав на продажу²⁰³.

Более традиционный и известный механизм премирования недавно был предложен Глобальным альянсом по разработке противотуберкулезных препаратов с целью продвижения более простых и надежных методов для проведения второго этапа испытаний потенциального препарата против туберкулеза (PA-824). Свои предложения представили 27 компаний, и две из них выиграли премии в размере 20 тыс. долл. США благодаря уникальным идеям, которые будут переданы контрактной исследовательской организации для проведения дальнейших экспериментов. Предложения таких организаций, как Knowledge Ecology International и Médecins Sans Frontières, создали предпосылки для оценки эффективности такого рода премий как стимула для инноваций и создания недорогого экспресс-теста для диагностики туберкулеза непосредственно в местах оказания медицинских услуг. Фонд X Prize получил от Фонда Билла и Мелинды Гейтс грант для субсидирования этапа планирования и создания премии «X» за успехи в диагностике туберкулеза в странах развивающегося мира²⁰⁴. В апреле 2009 года такие страны, как Бангладеш, Барбадос, Боливия и Суринам,

^с <http://www.imi.europa.eu/>

^д <http://www.flusecure.eu/>

^е <http://www.path.org/dxcenter/HomePage.php>

представили на рассмотрение Рабочей экспертной группы ВОЗ по финансированию НИОКР предложение о создании премиального фонда для разработки недорогого экспресс-теста, позволяющего проводить диагностику туберкулеза²⁰⁵.

Еще одним механизмом притяжения является Предварительное обязательство по будущим закупкам (АМС). Предварительное обязательство по будущим закупкам изначально было задумано как финансовый стимул для компаний, призванный обеспечить завершение работы над продуктом и его выведение на рынок, а сегодня оно служит гарантией первоначальной цены реализации вакцин, разработанных в соответствии с требованиями Целевого профиля продукта. Пять стран (Канада, Италия, Норвегия, Российская Федерация и Великобритания) и Фонд Билла и Мелинды Гейтс, впервые опробовавшие эффективность этого подхода в рамках Глобального альянса по вакцинам и иммунизации (GAVI), выделили в общей сложности 1,5 млрд долл. США для выведения на рынок пневмококковой конъюгированной вакцины на последнем этапе разработки, адаптированной к нуждам развивающихся стран.

Этот пилотный проект в рамках Предварительного обязательства по будущим закупкам привлекает внимание к целому ряду серьезных проблем, которые должны быть решены до того, как подобная схема будет использована для создания других видов фармацевтической продукции. Поскольку основным объектом

пилотного проекта была вакцина, которая находилась уже на третьем этапе клинических испытаний, оценить его эффективность в качестве механизма притяжения для продукции на более ранних этапах разработки затруднительно. Кроме того, сегодня существует ряд вопросов, связанных с участием компаний в борьбе с АМР. В частности, речь идет о том, есть ли возможности для участия производителей из стран с эндемическими заболеваниями, которые могут быть не готовы поставлять вакцины. Глобальный альянс по вакцинам и иммунизации предоставляет им такую возможность, обеспечивая производителям траншевое финансирование. Помимо этого, звучат вопросы и о том, не превысит ли льготная цена, предоставляемая в рамках Предварительного обязательства по будущим закупкам, к которой добавляется розничная цена в размере 7 долл. США за покупку первоначальной дозировки, возможности потребителей. Глобальный альянс по вакцинам и иммунизации планирует оценивать предварительные обязательства по будущим закупкам и использовать результаты оценки для разработки дальнейших Предварительных обязательств по будущим закупкам.

Имеющихся сегодня данных недостаточно для того, чтобы делать выводы об относительных преимуществах и недостатках этих различных подходов. Как механизмы подталкивания и притяжения, так и стратегическое применение государственного и спонсорского финансирования могут повысить эффективность использования дополнительных ресурсов частного сектора.

4. Проблемы и задачи

К основным проблемам и задачам в области борьбы с АМР относятся следующие.

Совместные усилия заинтересованных лиц. Ни одно правительство, ведомство ООН, партнерство по разработке новой продукции или НПО не сможет добиться успеха в своих попытках стимулировать НИОКР, если будет действовать в одиночку. Эффективность программ и мероприятий по созданию благоприятной среды для появления инновационных технологий и лекарственных препаратов для борьбы с АМР зависит от слаженности усилий различных ключевых заинтересованных лиц, представляющих как государственный, так и частный секторы.

Выявление пробелов и расстановка приоритетов. Несмотря на многочисленные усилия по стимулированию инноваций, в области разработок продукции и технологий, связанных со сдерживанием АМР, сегодня по-прежнему остается немало пробелов. Расстановка правильных приоритетов в области разработок медицинских технологий, направленных на борьбу с АМР, может быть полезна как сама по себе, так и в совокупности с другими факторами. В организации и привлечении внимания к проблемам НИОКР важную роль может сыграть разработка целевых профилей препаратов. Совместная разработка диагностических средств может ускорить набор участников клинических испытаний и снизить расходы на НИОКР.

Альтернативные механизмы финансирования. Совершенствование механизмов финансирования НИОКР (механизмы подталкивания) в сочетании с отдельными механизмами притяжения, согласованными с целевыми профилями препаратов, сегодня еще далеко от завершения. Необходимо рассмотреть ряд возможностей по обеспечению финансирования НИОКР (в том числе совместное финансирование). В основе этой поддержки могут лежать принципы

справедливой государственной компенсации, например, за счет снижения цен и более рационального применения препаратов. Эта поддержка позволит обеспечивать рентабельность инвестиций независимо от объемов продаж.

Вовлечение развивающихся стран в НИОКР. Инициативы по содействию и поддержке различных институтов в развивающихся странах (включая небольшие компании в сфере биотехнологий и научные институты) могут расширить круг участников инновационной деятельности. Эти участники получат возможность снизить альтернативные издержки и наращивать масштаб разработки и реализации продукции. В качестве возможных мер по модернизации местной инфраструктуры следует упомянуть создание банков образцов для разработки средств диагностики, подготовку специалистов в самых разных областях НИОКР (от медицинской химии до Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)), оказание технической помощи в вопросах нормативного правового регулирования, так как все эти шаги позволят странам с эндемическими заболеваниями принять участие в инновационных процессах.

Доступ к информации. К числу факторов, препятствующих разработке новейших средств диагностики, относится нехватка объединенных данных о достижениях в области исследования биомаркеров и отсутствие доступа к результатам клинических испытаний и другой важной научной информации. Предоставление более широкого доступа к библиотекам химических соединений и вводным исследовательским данным (в том числе при помощи хранилищ открытого доступа и открытой формы сотрудничества) может снизить входные барьеры и придать необходимый импульс инновациям.



Глава 7.

Движение вперед:
политические обязательства
по обеспечению возможных
вариантов действий

Глава 7.

Движение вперед: политические обязательства по обеспечению возможных вариантов действий

Глобальный кризис здравоохранения, связанный с проблемой АМР, касается всех. Вопрос заключается в том, останутся ли в будущем антибиотики, способные лечить многочисленные инфекции, представляющие угрозу для жизни. Возможности для минимизации АМР существуют, и, несмотря на нехватку знаний, сегодня имеется достаточно стратегий и практических мер, которые могут

применяться более широко. Для мобилизации необходимых ресурсов и опыта с целью разработки единой стратегии по профилактике и контролю АМР необходимо, чтобы ответственные лица по всему миру взяли на себя соответствующие политические обязательства.

Поскольку все большее число патогенных микроорганизмов вырабатывает резистентность ко многим антибиотикам (численность которых продолжает расти), за последние несколько десятилетий эта проблема здравоохранения постепенно приобрела очень серьезный характер. В настоящее время масштаб и распространение УПП достигли такого уровня, что ВОЗ была вынуждена признать наличие глобального кризиса здравоохранения. Проблема АМР носит медицинский и экономический характер и затрагивает все без исключения регионы мира, включая страны с низким уровнем дохода, где уровень заболеваемости инфекционными болезнями, как правило, является более значительным, а доступность и наличие препаратов ограничены. В предыдущих главах настоящего сборника рассматривались основные причины возникновения АМР, а также стратегии и меры, необходимые для их устранения, причем особо отмечалась роль правительства в создании благоприятных условий для эффективной работы. Если смотреть в будущее, то главный урок, который можно вынести из прошлого опыта, заключается в том, что сдерживание и даже полная профилактика АМР возможны, и чтобы не допустить перерастания этой проблемы в серьезную угрозу здравоохранению в долгосрочной перспективе, необходимо объединить усилия для ее решения.

Большинство политиков, ученых, представителей гражданского общества, включая группы защиты интересов пациентов, и специалистов в соответствующих сферах признают сегодня, что проблема АМР требует незамедлительного решения. ВОЗ выбрала задачу борьбы с антимикробной резистентностью в качестве темы Всемирного дня здоровья 2011 года с целью привлечения внимания мировой общественности к сложившейся ситуации – «бездействие сегодня означает отсутствие лечения завтра», – а также для того, чтобы призвать политиков взять

на себя ответственность и активизировать усилия по внедрению мер, направленных на минимизацию проблемы²⁰⁶. Цель настоящего сборника, в котором описываются основные аспекты проблемы АМР (причины и возможные пути решения) и практический международный опыт, заключается в активизации национальных и международных усилий и реализации дальнейших инициатив, направленных на борьбу с АМР.

Эксперты признают, что рекомендации ВОЗ, изложенные в Глобальной стратегии 2001 года, спустя десять лет не утратили свою актуальность и их выполнение носит далеко не повсеместный и не исчерпывающий характер. Для придания необходимого импульса национальной и международной работе Всемирная ассамблея здравоохранения приняла ряд резолюций^a, которые служат основанием для призывов ВОЗ к дальнейшим действиям. Во всех этих резолюциях говорится о необходимости незамедлительного объединения усилий на глобальном уровне с целью борьбы с АМР. Региональные бюро ВОЗ также предпринимают попытки по стимулированию работы при помощи ряда региональных резолюций и научных форумов.

Несмотря на то, что результаты международных и национальных мер по борьбе с АМР показывают, что нередко можно добиться успехов, и успехов значительных, такая деятельность обычно отличается ограниченностью масштаба и недостаточной согласованностью. Одной из причин, по которым мировое сообщество в целом не испытывает достаточной решимости для борьбы с АМР, является широко распространенная уверенность в том, что рано или поздно эта проблема будет решена научным путем – за счет появления неограниченного числа новых и мощных противомикробных препаратов. Однако, как показывает опыт, в перспективе можно рассчитывать на

^a 1998 «WHA 51.17 Emerging and other communicable diseases: antimicrobial resistance»; 2001 «WHA 54.11 WHO medicines strategy»; 2001 «WHA 54.14 Global health security: epidemic alert and response»; 2005 «WHA 58.27 Improving the containment of antimicrobial resistance»; 2007 «WHA 60.16 Rational use of medicines»; 2007 «WHA 60.20 Better medicines for children» ([http://apps.who.int/gb_and http://apps.who.int/gb/archive/](http://apps.who.int/gb_and_http://apps.who.int/gb/archive/)).

появление очень незначительного числа новых антибиотиков, так как их разработка не относится к приоритетным задачам фармацевтических компаний, и потому именно профилактика и контроль АМР являются теми мерами, которые позволяют продлить срок жизни целого ряда современных антибиотиков. Как уже говорилось ранее в настоящем сборнике, сегодня международному сообществу в целом уже удалось добиться единогласия относительно основных направлений деятельности и конкретных мер, которые необходимо принять. В призыве ВДЗ 2011 года в числе шести политических мер особо отмечается важность политических обязательств как обязательного условия комплексной и согласованной борьбы всех заинтересованных лиц с АМР. В настоящем сборнике признается и подчеркивается важность политических обязательств для направления и поддержки согласованной работы во всех сферах во имя интересов населения всей планеты. Решения о внедряемых мерах должны приниматься с учетом необходимости предоставления надлежащее противомикробное лечение тем, кто нуждается в нем сегодня, и сохранять эффективность препаратов для будущих поколений.

Сегодня уже удалось успешно реализовать ряд стратегий и мер в этой сфере, причем не только с странах с более высокими доходами, о чем свидетельствуют примеры, которые приводятся в настоящем сборнике. Все эти меры требуют определенного уровня политической ответственности, руководства и поддержки. Для закрепления и наращивания достигнутых результатов необходим гарантированный финансовый, кадровый и инфраструктурный потенциал, без которого невозможна реализация программ здравоохранения во многих странах. Несмотря на потребность во вмешательстве, не все меры подходят для всех без исключения стран и организаций. Поскольку обстоятельства и ситуация с АМР в разных странах и внутри них выглядят по-разному, первым шагом на пути к созданию исчерпывающей программы по борьбе с АМР должен стать анализ ситуации в конкретной стране. Расстановка приоритетов национальных стратегий, мер и ресурсов имеет огромное значение и требует более тесного сотрудничества и партнерских взаимоотношений между политиками, учеными, специалистами в соответствующих областях, руководителями и представителями заинтересованных групп. Необходима также активизация междисциплинарного сотрудничества внутри самих отраслей. В секторе здравоохранения, например, это должны быть лица, ответственные за обеспечение рационального применения лекарственных препаратов, и те, кто отвечает за профилактику и контроль. При подготовке настоящего сборника ВОЗ ставила своей целью стимулирование программного мышления и действий в заданном направлении путем обсуждения целого ряда ключевых вопросов и шагов, которые, возможно, впервые были объединены в одном документе. Это обсуждение призвано помочь лицам, ответственным за принятие решений, и довести соответствующую информацию до сведения всех, кого затрагивает проблема АМР.

Во многих странах уже осуществляются меры, касающиеся деятельности больниц, аптек, медицинских и ветеринарных

учреждений, но лишь в немногих государствах такие проекты финансируются за счет бюджета и носят согласованный и комплексный характер. Как правило, именно странам с высоким уровнем дохода, качеством управления и инфраструктурным потенциалом удается обеспечивать дальнейшую разработку, реализацию и закрепление мер по АМР, сотрудничество и сбор данных. Однако тем странам, в которых заинтересованные лица, в том числе и на политическом уровне, готовы брать на себя соответствующие обязательства, также удается добиваться значительных успехов и служить примером для остальных даже при ограниченном уровне дохода. Укрепление систем здравоохранения в странах, особенно в этом нуждающихся, – это тот вопрос, на котором должны быть сосредоточены большинство инициатив, включая национальные усилия по сдерживанию и контролю АМР. Это даст странам возможность принимать участие в международной работе по решению данной проблемы и в полной мере извлекать из нее пользу. Готовность политиков взять на себя соответствующие обязательства имеет огромное значение с точки зрения поддержки и координации данной работы.

Несмотря на то, что большинство масштабных мер, описанных в настоящем сборнике, осуществляются по принципу «сверху вниз» и обеспечиваются государственной поддержкой, существует и ряд других успешных примеров того, как проекты, начатые по инициативе нескольких заинтересованных лиц или групп, впоследствии постепенно переросли в кампании национального масштаба. Вероятно, эту модель следует использовать в качестве образца, особенно, в тех случаях когда на начальных этапах ресурсов для масштабных общенациональных действий недостаточно. Для ее реализации необходимы поддержка и надлежащее руководство со стороны политиков, которые должны способствовать привлечению различных заинтересованных лиц к работе и наделянию их необходимыми полномочиями. При устранении информационных пробелов в отношении реализации тех или иных мер важно создавать механизмы мониторинга и оценки эффективности, потребности в ресурсах и устойчивости принятых мер.

Роль ВОЗ состоит в содействии международной деятельности в данной сфере за счет укрепления политической ответственности, призывов к действиям, формирования сотрудничества между различными заинтересованными лицами, подготовки норм, стандартов и рекомендаций, основанных на реальных фактах, и разработки инструментов, при помощи которых разные страны смогут осуществлять конкретные меры и проводить оценку. Поддержка ВОЗ играет важную роль для усиления глобальных стратегий и сетей надзора и определения плана исследований в области АМР.

Несмотря на то, что влияние АМР на отдельных людей, общества и страны в целом изучено не до конца, нехватка дополнительной информации не должна тормозить реализацию национальных и международных инициатив по борьбе с АМР. Сегодня уже существует немало успешных примеров подобных инициатив. Значительный инновационный потенциал связан

с широким спектром других тематик и направлений работы, включающих в себя научные исследования, разработку новой продукции, механизмы финансирования, нормативно-правовое регулирование, маркетинговую деятельность и оказание услуг. Инновации в этих сферах уже способствовали появлению чрезвычайно перспективных разработок.

АМР является сложной проблемой, обусловленной целым рядом разнообразных факторов, и для ее успешного решения необходимо привлечение различных групп и отдельных представителей общества. Этот факт может обескураживать и лишать воли к решительным действиям, так как многие в

этой ситуации полагают, что от их личного участия ничего не зависит. Однако в действительности дела обстоят совершенно иначе: такие действия важны на всех без исключения уровнях, и крайне важно вести просветительскую работу для того, чтобы убеждать людей (от пациентов до политиков) в значимости вклада каждого из них и объяснять, что лучше принимать участие в решении проблемы, нежели в ее создании. Вот почему правительства стран играют важнейшую роль в мотивировании, поддержке и закреплении этих усилий, и при продвижении вперед главная задача – это долгосрочное обеспечение нуждающихся эффективными противомикробными препаратами.

Библиография

Библиография

1. Всемирная организация здравоохранения. *Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам*. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2. Женева, ВОЗ, 2001. URL: http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_Russian.pdf (дата обращения: 9 января 2012 г.)
2. *Всемирный день здоровья 2011 года: комплекс политических мер*. Женева, ВОЗ, 2011 (<http://www.who.int/world-health-day/2011/presskit/ru/index.html>, дата обращения 9 января 2012 г.).
3. *Informe Anual de la Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos - 2009*. Washington, D.C., Pan American Health Organization, 2011 (http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=14877&Itemid, дата обращения 9 января 2012 г.).
4. *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2009. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)*. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 2010 (http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1011_SUR_annual_EARS_Net_2009.pdf, дата обращения 9 января 2012 г.).
5. *Guidelines for the treatment of malaria*, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 2010 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547925_eng.pdf, дата обращения 9 января 2012 г.).
6. *Global Tuberculosis Control: WHO report 2011*. Geneva, World Health Organization, 2011, WHO/HTM/TB/2011.16 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564380_eng.pdf, дата обращения 9 января 2011).
7. *HIV Drug resistance fact sheet*. Geneva, World Health Organization, 2011 (<http://www.who.int/hiv/facts/WHD2011-HIVdr-fs-final.pdf>, дата обращения 9 января 2012 г.).
8. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) and European Medicines Agency (EMA). *ECDC/EMA Joint Technical Report – The bacterial challenge: time to react*. Stockholm, 2009 (http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/11/WC500008770.pdf, дата обращения 9 января 2012 г.).
9. Birnbaum D. Resistance CoA. Antimicrobial resistance: a deadly burden no country can afford to ignore. *Canada Communicable Disease Report*, 2003, 29(18):157–64.
10. Qazi S et al. *Global Action Plan for the Prevention and Control of Pneumonia (GAPP): Report of an informal consultation*. Geneva, World Health Organization, 2008 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596336_eng.pdf, дата обращения 9 января 2012 г.).
11. van Bijnen EM et al. The appropriateness of prescribing antibiotics in the community in Europe: study design. *BMC Infectious Diseases*, 2011, 11(1):293.
12. *Containing antimicrobial resistance*. Geneva, World Health Organization, 2005, WHO Policy Perspectives on Medicines, № 10 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/WHO_PSM_2005.1.pdf, дата обращения 9 января 2012 г.).
13. Workowski KA, Berman SM, Douglas JM. Emerging antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: urgent need to strengthen prevention strategies. *Annals of Internal Medicine*, 2008, 148(8):606–13.
14. Tapsall JW et al. Meeting the public health challenge of multidrug- and extensively drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 2009, 7(7): 821–34.
15. Workowski KA, Berman S. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*, 2010, 59(RR-12):1–110.

16. GRASP 2008 Report: Trends in Antimicrobial Resistant Gonorrhoea. London, Health Protection Agency, 2009 (http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/124591_4960426, дата обращения 9 января 2012 г.).
17. Centers for Disease Control and Prevention. Cephalosporin susceptibility among Neisseria gonorrhoeae isolates – United States, 2000–2010. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*, 2011, 60(26):873–7.
18. Tapsall J et al. Two cases of failed ceftriaxone treatment in pharyngeal gonorrhoea verified by molecular microbiological methods. *Journal of Medical Microbiology*, 2009, 58(Pt 5):683–7.
19. Cornaglia G, Giamarellou H, Rossolini GM. Metallo- β -lactamases: a last frontier for β -lactams? *Lancet Infectious Diseases*, 2011, 11(5):381–93.
20. de Kraker ME et al. Mortality and Hospital Stay Associated with Resistant Staphylococcus aureus and Escherichia coli Bacteremia: Estimating the Burden of Antibiotic Resistance in Europe. *PLoS Medicine*, 2011, 8(10):e1001104.
21. Statens Serum Institut, Danish Veterinary and Food Administration, Danish Medicines Agency, National Veterinary Institute and National Food Institute, Technical University of Denmark. DANMAP 2009 – Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark. Søborg, The Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme (DANMAP), 2009 (http://www.danmap.org/Downloads/~-/media/Projekt%20sites/Danmap/DANMAP%20reports/Danmap_2009.ashx, дата обращения 9 января 2011).
22. Recommendations for future collaboration between the U.S. and EU. Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance, 2011 (http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/TATFAR/Documents/210911_TATFAR_Report.pdf, дата обращения 9 января 2012 г.).
23. Jaipur Declaration on Antimicrobial Resistance, Jaipur, 2011 (http://www.searo.who.int/LinkFiles/RC64_JD.pdf, дата обращения 9 января 2012 г.).
24. Rosenblatt-Farrell N. The landscape of antibiotic resistance. *Environmental Health Perspectives* 2009; 117(6): A244–50.
25. Heuer H, Schmitt H, Smalla K. Antibiotic resistance gene spread due to manure application on agricultural fields. *Current Opinion in Microbiology*, 2011, 14(3):236–43.
26. Sapkota AR et al. Antibiotic-resistant enterococci and fecal indicators in surface water and groundwater impacted by a concentrated Swine feeding operation. *Environmental Health Perspectives*, 2007, 115(7):1040–5.
27. Gibbs SG et al. Airborne antibiotic resistant and nonresistant bacteria and fungi recovered from two swine herd confined animal feeding operations. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 2004, 1(11):699–706.
28. Walsh TR et al. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. *Lancet Infectious Diseases*, 2011, 11(5):355–62.
29. Larsson DG, de Pedro C, Paxeus N. Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. *Journal of Hazardous Materials*, 2007, 148(3):751–5.
30. Holloway K, van Dijk L. *The World Medicines Situation 2011 – Rational Use of Medicines*. 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2011 (http://www.who.int/medicines/areas/policy/world_medicines_situation/WMS_ch14_wRational.pdf, дата обращения 9 января 2012 г.).
31. Apalata T et al. Global Antibiotic Resistance Partnership – Situation Analysis: Antibiotic use and resistance in South Africa. *South African Medical Journal*, 2011, 101(8):549–596.

32. Global Antibiotic Resistance Partnership – India National Working Group. *Situation Analysis – Antibiotic Use and Resistance in India*. Public Health Foundation of India, and Center for Disease Dynamics, Economics and Policy, 2011 (http://www.cddep.org/sites/cddep.org/files/publication_files/India-report_web.pdf?issuustl=ignore, дата обращения 9 января 2012 г.).
33. Global Antibiotic Resistance Partnership – Kenya Working Group. *Situation Analysis and Recommendations – Antibiotic Use and Resistance in Kenya*. Kenya Medical Research Institute, and Center for Disease Dynamics, Economics and Policy, 2011 (http://www.cddep.org/sites/cddep.org/files/publication_files/kenya_full_report_web.pdf?issuustl=ignore, дата обращения 9 января 2011).
34. *Community-Based Surveillance of Antimicrobial Use and Resistance in Resource-Constrained Settings : Report on five pilot projects*. Geneva, World Health Organization, 2009, WHO/EMP/MAR/2009.2 (<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16168e/s16168e.pdf>, дата обращения 9 января 2012 г.).
35. *The ATC/DDD system – International language for drug utilization research*. Oslo, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2007 (<http://www.fhi.no/dav/a0fb3024e7.pdf>, дата обращения 9 января 2012 г.).
36. Polk RE et al. Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, 44(5):664–70.
37. Curtis C, Marriott J, Langley C. Development of a prescribing indicator for objective quantification of antibiotic usage in secondary care. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2004, 54(2): 529–33.
38. Zarb P, Goossens H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): value of a point-prevalence survey of antimicrobial use across Europe. *Drugs*, 2011, 71(6): 745–55.
39. Government of Canada. *Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance Surveillance (CIPARS) 2007*. Guelph, Public Health Agency of Canada, 2010 (<http://www.phac-aspc.gc.ca/cipars-picra/pdf/cipars-picra-2007-eng.pdf>, дата обращения 9 января 2012 г.).
40. Coenen S et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality indicators for outpatient antibiotic use in Europe. *Quality and Safety in Health Care*, 2007, 16(6):440–5.
41. *How to investigate drug use in health facilities: Selected drug use indicators*. Geneva, World Health Organization, 1993, WHO/DAP/93.1 (<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s2289e/s2289e.pdf>, дата обращения 9 января 2012 г.).
42. Hardon A, Hodgkin C, Fresle D. *How to investigate the use of medicines by consumers*. Geneva, World Health Organization, and University of Amsterdam, 2004 (<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6169e/s6169e.pdf>, дата обращения 9 января 2012 г.).
43. *Country pharmaceutical situations: Fact Book on WHO Level 1 indicators 2007*. Geneva, World Health Organization, 2009, WHO/EMP/MPC/2010.1 (<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16874e/s16874e.pdf>, дата обращения 9 января 2012 г.).
44. *Using indicators to measure country pharmaceutical situations: Fact Book on WHO Level I and Level II monitoring indicators*. Harvard Medical School and Harvard Pilgrim Health (ДАСР) and World Health Organization, 2006, WHO/TCM/2006.2 (<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s14101e/s14101e.pdf>, дата обращения 9 января 2012 г.).
45. Grundmann H et al. A framework for global surveillance of antibiotic resistance. *Drug Resistance Updates*, 2011, 14(2):79–87.
46. Amadeo B et al. European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) point prevalence survey 2008: paediatric antimicrobial prescribing in 32 hospitals of 21 European countries. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2010, 65(10):2247–52.
47. Ansari F et al. The European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC) point-prevalence survey of antibacterial use in 20 European hospitals in 2006. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 49(10):1496–504.

48. Zarb P et al. Identification of targets for quality improvement in antimicrobial prescribing: the web-based ESAC Point Prevalence Survey 2009. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2011, 66(2):443–9.
49. *Medicines use in primary care in developing and transitional countries : Fact Book summarizing results from studies reported between 1990 and 2006*. Geneva, World Health Organization, 2009, WHO/EMP/MAR/2009.3 (<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16073e/s16073e.pdf>, дата обращения 9 января 2012 г.).
50. Wirtz VJ, Dreser A, Gonzales R. Trends in antibiotic utilization in eight Latin American countries, 1997–2007, *Revista Panamericana de Salud Pública*, 2010, 27(3):219–25.
51. Ozgenç O et al. Evaluation of the therapeutic use of antibiotics in Aegean Region hospitals of Turkey: a multicentric study. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 2011, 29(2): 124–9.
52. Kim BN. Compliance with an infectious disease specialist's advisory consultations on targeted antibiotic usage. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 2005, 11(2):84–8.
53. Borg MA et al. Antibiotic consumption in southern and eastern Mediterranean hospitals: results from the ARMed project. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2008, 62(4):830–6.
54. *Surveillance standards for antimicrobial resistance*. Geneva, World Health Organization, 2002, WHO CDS/CDR/DRS/2001.5 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_CDS_CSR_DRS_2001.5.pdf, дата обращения 9 января 2012 г.).
55. Stelling J et al. Automated use of WHONET and SaTScan to detect outbreaks of *Shigella* spp. using antimicrobial resistance phenotypes. *Epidemiology and Infection*, 2010, 138(6):873–83.
56. Huang SS et al. Automated detection of infectious disease outbreaks in hospitals: a retrospective cohort study. *PLoS Medicine*, 2010, 7(2):e1000238.
57. Vatopoulos A. High rates of metallo-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece – a review of the current evidence. *Eurosurveillance*, 2008, 13(4).
58. Grundmann H et al. Geographic distribution of *Staphylococcus aureus* causing invasive infections in Europe: a molecular-epidemiological analysis. *PLoS Medicine*, 2010, 7(1):e1000215.
59. *European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) Yearbook 2009*. ESAC, 2009 (<http://www.esac.ua.ac.be/main.aspx?c=ESAC2&n=50036>, дата обращения 9 января 2012 г.).
60. Metz-Gercek S et al. Ten years of antibiotic consumption in ambulatory care: trends in prescribing practice and antibiotic resistance in Austria. *BMC Infectious Diseases*, 2009, 9:61.
61. Albrich WC, Monnet DL, Harbarth S. Antibiotic selection pressure and resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*. *Emerging Infectious Diseases*, 2004, 10(3):514–7.
62. Enne VI. Reducing antimicrobial resistance in the community by restricting prescribing: can it be done? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2010, 65(2):179–82.
63. *New Study Finds MRSA on the Rise in Hospital Outpatients*. Washington, D.C., Resources for the Future, and the Center for Disease Dynamics, Economics and Policy, 2009 (<http://www.extendingthecure.org/press-release/press-release>, дата обращения 9 января 2012 г.),
64. Laxminarayan R, Klugman K. Communicating trends in resistance using a drug resistance index. *British Medical Journal Open*, 2011, 1:e000135.
65. O'Brien TF, Stelling J. Integrated Multilevel Surveillance of the World's Infecting Microbes and Their Resistance to Antimicrobial Agents. *Clinical Microbiology Reviews*, 2011, 24(2):281–95.

66. *Report of the 1st meeting of the WHO advisory group on integrated surveillance of antimicrobial resistance (AGISAR), Copenhagen, 15-19 June 2009*. Geneva, World Health Organization, 2011 (http://www.who.int/foodsafety/foodborne_disease/AGISAR_2009_report_final.pdf, дата обращения 9 января 2012 г.).
67. van de Sande-Bruinsma N et al. Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerging Infectious Diseases*, 2008, 14(11):1722–30.
68. *How to develop and implement a national drug policy*, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 2001 (<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s2283e/s2283e.pdf>, дата обращения 9 января 2012 г.).
69. Lindbaek M. Prescribing antibiotics to patients with acute cough and otitis media. *British Journal of General Practice*, 2006, 56(524):164–6.
70. Gagliardi AR et al. Factors influencing antibiotic prophylaxis for surgical site infection prevention in general surgery: a review of the literature. *Canadian Journal of Surgery*, 2009, 52(6):481–9.
71. Nordberg P, Stålsby Lundborg C, Tomson G. Consumers and providers - could they make better use of antibiotics? *International Journal of Risk and Safety in Medicine*, 2005, 17:117–25.
72. Okeke IN et al. Antimicrobial resistance in developing countries. Part II: strategies for containment. *Lancet Infectious Diseases*, 2005, 5(9):568–80.
73. Aubry Damon H et al. Bacterial resistance to antibiotics in France: a public health priority. *Eurosurveillance*, 2000, 5(12):135–8.
74. Anonymous. Recent trends in antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* isolates: the French experience. *Eurosurveillance*, 2008, 13(46).
75. Dukes MNG. Antibiotic use and public policy. *International Journal of Risk and Safety in Medicine*, 2005, 17:127–31.
76. Ratanawijitrasin S, Wondemagegnehu E. *Effective drug regulation – A multicountry study*. Geneva, World Health Organization, 2002 (<http://archives.who.int/tbs/qual/s2300e.pdf>, дата обращения 9 января 2012 г.).
77. *Report of the situation of counterfeit medicines based on data collection tool – WHO regions for Africa and Eastern Mediterranean*, World Health Organization, 2010, WHO/ACM/3 (<http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/WHO-ACM-3IMPACTSurveyDataCollectionToolReport.pdf>, дата обращения 9 января 2012 г.).
78. Norris P et al. *Drug promotion: what we know, what we have yet to learn – Reviews of materials in the WHO/HAI database on drug promotion*. World Health Organisation and Health Action International, 2005, WHO/EDM/PAR/2004.3 (http://apps.who.int/medicine_docs/pdf/s8109e/s8109e.pdf, дата обращения 9 января 2012 г.).
79. Mainous AG et al. Availability of antibiotics for purchase without a prescription on the internet. *Annals of Family Medicine*, 2009, 7(5):431-5.
80. Morgan DJ et al. Non-prescription antimicrobial use worldwide: a systematic review. *Lancet Infectious Diseases*, 2011, 11(9):692–701.
81. Bavestrello F L, Cabello M Á. Community antibiotic consumption in Chile, 2000-2008. *Revista Chilena de Infectología*, 2011, 28(2):107–12.
82. Bavestrello F L, Cabello M Á. Impact of Regulatory Measures on Antibiotic Sales in Chile. In: *Second International Conference on Improving Use of Medicines – Abstracts*. Chiang Mai, 2004 (www.icium.org/icium2004/resources/ppt/AM003.doc, дата обращения 9 января 2012 г.).
83. Grigoryan L et al. Is self-medication with antibiotics in Europe driven by prescribed use? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2007, 59(1):152–6.

84. Grigoryan L et al. Self-medication with antibiotics in Europe: a case for action. *Current Drug Safety*, 2010, 5(4):329–32.
85. Fishman N. Antimicrobial stewardship. *The American Journal of Medicine*, 2006, 119(6 Suppl 1):S53-61; discussion S2–70.
86. Drew RH. Antimicrobial stewardship programs: how to start and steer a successful program. *Journal of Managed Care Pharmacy*, 2009, 15(2 Suppl):S18–23.
87. Bosso JA, Drew RH. Application of antimicrobial stewardship to optimise management of community acquired pneumonia. *International Journal of Clinical Practice*, 2011, 65(7):775–83.
88. *National Antimicrobial Utilisation Surveillance Program (NAUSP), Annual Report 2009 -2010*. NAUSP, (funded by the Commonwealth of Australia, Department of Health and Ageing), 2010 (<http://www.health.sa.gov.au/INFECTIONCONTROL/Default.aspx?Page ContentID=65&tabid=199>, дата обращения 9 января 2012 г.).
89. Sumpradit N et al. Antibiotics Smart Use Program: A Mixed Model to Promote Rational Use of Medicines. In: *Third international Conference for Improving Use of Medicines – Abstracts*. Antalya, 2011 (http://www.inrud.org/icium2011documents/upload/icium2011_abstract_book.pdf, дата обращения 9 января 2012 г.).
90. Laxminarayan R, Brown G. Economics of antibiotic resistance: A theory of optimal use. *Journal of Environmental Economics and Management*, 2001, 42(2):183–206.
91. Roberts RR et al. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 49(8):1175–84.
92. Weeks C, Jones G, Wyllie S. Cost and health care benefits of an antimicrobial management programme. *Hospital pharmacist*, 2006, 13:179–82.
93. *Respiratory tract infections – antibiotic prescribing, Costing report Implementing NICE guidance*. London, National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008 (<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12015/41359/41359.pdf>, дата обращения 9 января 2012 г.).
94. Tamma PD, Cosgrove SE. Antimicrobial stewardship. *Infectious Disease Clinics of North America*, 2011, 25(1):245–60.
95. *Curriculum Reform in Zambia to Include AMR and Rational Medicine Use Topics*. Strengthening Pharmaceutical Systems (<http://www.msh.org/projects/sps/SPS-Documents/upload/Zambia-AMR-Curriculum-Flyer-Final.pdf>, дата обращения 9 января 2012 г.).
96. Swedish Strategic Programme against Antibiotic Resistance (Strama) – Collaboration against antibiotic resistance (<http://en.strama.se/dyn/85,3,77.html>, дата обращения 9 января 2012 г.).
97. Chuc NT et al. Improving private pharmacy practice: a multi-intervention experiment in Hanoi, Vietnam. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2002, 55(11):1148–55.
98. Group MN. Antibiotic overuse: the influence of social norms. *Journal of the American College of Surgeons*, 2008, 207(2):265–75.
99. Vaananen MH, Pietila K, Airaksinen M. Self-medication with antibiotics – does it really happen in Europe? *Health Policy*, 2006, 77(2):166–71.
100. Donohue JM, Cevasco M, Rosenthal MB. A decade of direct-to-consumer advertising of prescription drugs. *The New England Journal of Medicine*, 2007, 357(7):673–81.
101. Huttner B et al. Characteristics and outcomes of public campaigns aimed at improving the use of antibiotics in outpatients in high-income countries. *Lancet Infectious Diseases*, 2010, 10(1):17–31.
102. Gonzales R et al. “Get smart Colorado”: impact of a mass media campaign to improve community antibiotic use. *Medical Care*, 2008, 46(6):597–605.

-
103. Finkelstein JA et al. Impact of a 16-community trial to promote judicious antibiotic use in Massachusetts. *Pediatrics*, 2008, 121(1):e15–23.
 104. *INRUD News – Newsletter of the International Network for the Rational Use of Drugs*, 19(1), 2009 (http://www.inrud.org/documents/upload/INRUD_News_Vol19_No1_Jul2009_Final.pdf, дата обращения 9 января 2012 г.).
 105. *Building Local Coalitions for Containing Drug Resistance: A Guide*. Submitted to the U.S. Agency for International Development by the Strengthening Pharmaceutical Systems (SPS) Program, Arlington, VA, Management Sciences for Health, 2011.
 106. Bronzwaer S, Lönnroth A, Haigh R. The European Community strategy against antimicrobial resistance. *Eurosurveillance*, 2004, 9(1):30–4.
 107. Levy-Hara G et al. “Ten commandments” for the Appropriate use of Antibiotics by the Practicing Physician in an Outpatient Setting. *Frontiers in Microbiology*, 2011, 2:230.
 108. Prins JM, Degener JE, de Neeling AJ, Gyssens IC. Experiences with the Dutch Working Party on antibiotic policy (SWAB). *Eurosurveillance*, 2008, 13(46).
 109. *WHO global principles for the containment of antimicrobial resistance in animals intended for food : Report of a WHO Consultation with the participation of the Food and Agriculture Organization of the United Nations and the Office International des Epizooties. Geneva, Switzerland, 5-9 June 2000*. Geneva, World Health Organization, 2000, WHO/CDS/CSR/APH/2000.4 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO_CDS_CSR_APH_2000.4.pdf, дата обращения 9 января 2012 г.).
 110. Hendriksen RS et al. Global monitoring of Salmonella serovar distribution from the World Health Organization Global Foodborne Infections Network Country Data Bank: results of quality assured laboratories from 2001 to 2007. *Foodborne Pathogens and Disease*, 2011, 8(8):887–900.
 111. European Food Safety Authority, and European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in the European Union in 2009. *EFSA Journal*, 2011, 9(7):2154
 112. *Joint FAO/OIE/WHO Expert Workshop on Non-Human Antimicrobial Usage and Antimicrobial Resistance : Scientific assessment – Geneva, December 1-5, 2003*. Geneva, World Health Organization, 2004 (<http://www.who.int/foodsafety/publications/micro/en/amr.pdf>, дата обращения 9 января 2012 г.).
 113. *Second Joint FAO/OIE/WHO Expert Workshop on Non-Human Antimicrobial Usage and Antimicrobial Resistance: Management options – 15-18 March 2004, Oslo, Norway*. Paris, Food and Agriculture Organization of the United Nations, Geneva, World Health Organization, and Rome, World Organisation for Animal Health, 2004, WHO/CDS/CPE/ZFK/2004.8 (http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Conferences_Events/docs/pdf/WHO-CDS-CPE-ZFK-2004.8.pdf, дата обращения 9 января 2012 г.).
 114. *Joint FAO/WHO/OIE Expert Meeting on Critically Important Antimicrobials. Report of a meeting held in FAO, Rome, Italy, 26-30 November 2007*. Paris, Food and Agriculture Organization of the United Nations, Geneva, World Health Organization, and Rome, World Organisation for Animal Health, 2008 (http://www.who.int/foodborne_disease/resources/Report_CIA_Meeting.pdf, дата обращения 9 января 2012 г.).
 115. Johnson JR et al. Antimicrobial drug-resistant Escherichia coli from humans and poultry products, Minnesota and Wisconsin, 2002-2004. *Emerging Infectious Diseases*, 2007, 13(6):838–46.
 116. Warren RE et al. Imported chicken meat as a potential source of quinolone-resistant Escherichia coli producing extended-spectrum beta-lactamases in the UK. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2008, 61(3):504–8.
 117. Smith TC, Pearson N. The emergence of Staphylococcus aureus ST398. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 2011, 11(4):327–39.
 118. Songer JG, Anderson MA. Clostridium difficile: an important pathogen of food animals. *Anaerobe*, 2006, 12(1):1–4.

119. Weese JS et al. Detection and enumeration of *Clostridium difficile* spores in retail beef and pork. *Applied and Environmental Microbiology*, 2009, 75(15):5009–11.
120. Bakker D et al. Relatedness of human and animal *Clostridium difficile* PCR ribotype 078 isolates determined on the basis of multilocus variable-number tandem-repeat analysis and tetracycline resistance. *Journal of Clinical Microbiology*, 2010, 48(10):3744–9.
121. Aarestrup FM, Wegener HC, Collignon P. Resistance in bacteria of the food chain: epidemiology and control strategies. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 2008, 6(5):733–50.
122. Grave K, Torren-Edo J, Mackay D. Comparison of the sales of veterinary antibacterial agents between 10 European countries. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2010, 65(9):2037–40.
123. Mitema ES et al. An assessment of antimicrobial consumption in food producing animals in Kenya. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2001, 24(6):385–90.
124. Collignon P et al. World Health Organization ranking of antimicrobials according to their importance in human medicine: A critical step for developing risk management strategies for the use of antimicrobials in food production animals. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 49(1):132–41.
125. WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR). *Critically Important Antimicrobials for Human Medicine 2nd revision*. Geneva, World Health Organization, 2009 (http://www.who.int/foodsafety/foodborne_disease/CIA_2nd_rev_2009.pdf, дата обращения 9 января 2012 г.).
126. *Animal Drugs, Feeds, and Related Products; Enrofloxacin for Poultry; Withdrawal of Approval of New Animal Drug Application*. Rockville, Food and Drug Administration, United States Department of Health and Human Services, 2005, Docket № 2000N-1571 (<http://edocket.access.gpo.gov/2005/05-15223.htm>, дата обращения 9 января 2012 г.).
127. *Gram-negative survey – 2006 Antimicrobial Susceptibility Report*. The Australian Group on Antimicrobial Resistance, 2006 (<http://www.agargroup.org/files/AGAR%20GNB06%20Final%20Report%20secure.pdf>, дата обращения 9 января 2012 г.).
128. Johnsen PJ et al. Factors affecting the reversal of antimicrobial-drug resistance. *Lancet Infectious Diseases*, 2009, 9(6):357–64.
129. Johnsen PJ et al. Retrospective evidence for a biological cost of vancomycin resistance determinants in the absence of glycopeptide selective pressures. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2011, 66(3):608–10.
130. Wegener HC. Antibiotics in animal feed and their role in resistance development. *Current Opinion in Microbiology*, 2003, 6(5):439–45.
131. Aarestrup FM et al. Changes in the use of antimicrobials and the effects on productivity of swine farms in Denmark. *American Journal of Veterinary Research*, 2010, 71(7):726–33.
132. Dutil L et al. Ceftiofur resistance in *Salmonella enterica* serovar Heidelberg from chicken meat and humans, Canada. *Emerging Infectious Diseases*, 2010, 16(1):48–54.
133. Food and Agriculture Organization of the United Nations, and World Organization for Animal Health. *Report of a joint FAO/OIE/WHO Expert Consultation on Antimicrobial Use in Aquaculture and Antimicrobial Resistance, Seoul, Republic of Korea, 13-16 June 2006*. Geneva, World Health Organization, 2006 (http://www.who.int/topics/foodborne_diseases/aquaculture_rep_13_16june2006%20.pdf, дата обращения 9 января 2012 г.).
134. European Food Safety Authority, and European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents and Food-borne Outbreaks in 2009. *EFSA Journal*, 2011, 9(3):2090.
135. Silley P et al. Harmonisation of resistance monitoring programmes in veterinary medicine: an urgent need in the EU? *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2011, 37(6):504–12.

136. *OIE List of Antimicrobials of Veterinary Importance*. Paris, World Organization for Animal Health, 2007 (http://web.oie.int/downld/Antimicrobials/OIE_list_antimicrobials.pdf, дата обращения 9 января 2012 г.).
137. Klevens RM et al. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. *Public Health Reports*, 2007, 122(2):160–6.
138. Allegranzi B et al. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2011, 377(9761):228–41.
139. Siegel JD et al. *Management of Multidrug-Resistant Organisms In Healthcare Settings*. United States Department for Health and Human Services, Washington, D.C., and Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, 2006 (<http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/MDROGuideline2006.pdf>, дата обращения 9 января 2012 г.).
140. *Working Party Guidance on the Control of multi-resistant Acinetobacter Outbreaks*. London, Health Protection Agency, 2006 (<http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/Acinetobacter/Guidelines/acineGuidance/>, дата обращения 9 января 2012 г.).
141. *Core components for infection prevention and control programmes – Report of the Second Meeting, Informal Network on Infection Prevention and Control in Health Care. Geneva, Switzerland, 26-27 June 2008*. Geneva, World Health Organization, 2009, WHO/HSE/EPR/2009.1 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2009/WHO_HSE_EPR_2009.1_eng.pdf, дата обращения 9 января 2012 г.).
142. Cookson B et al. Consensus standards and performance indicators for healthcare associated infection in Europe. *Journal of Hospital Infection*, 2011, 79:260–4
143. Mielke M. Prevention and control of nosocomial infections and resistance to antibiotics in Europe - Primum non-nocere: elements of successful prevention and control of healthcare-associated infections. *International Journal of Medical Microbiology*, 2010, 300(6):346–50.
144. Dancer SJ. Importance of the environment in meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* acquisition: the case for hospital cleaning. *Lancet Infectious Diseases*, 2008, 8(2):101–13.
145. *WHO Patient Safety Curriculum Guide: Multi-professional Edition*. Geneva, World Health Organization, 2011 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501958_eng.pdf, дата обращения 9 января 2012 г.).
146. Longtin Y et al. Patient participation: current knowledge and applicability to patient safety. *Mayo Clinic Proceedings*, 2010, 85(1):53–62.
147. *Руководство ВОЗ по гигиене рук в медико-санитарной помощи*. Женева, ВОЗ, 2009 (http://www.who.int/patientsafety/information_centre/HH_master_RU.pdf, дата обращения 9 января 2012 г.).
148. Sax H et al. 'My five moments for hand hygiene': a user-centred design approach to understand, train, monitor and report hand hygiene. *Journal of Hospital Infection*, 2007, 67(1):9–21.
149. *A Guide to the Implementation of the WHO Multimodal Hand Hygiene Improvement Strategy*. Geneva, World Health Organization, 2009, WHO/IER/PSP/2009.02 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2009/WHO_IER_PSP_2009.02_eng.pdf, дата обращения 9 января 2012 г.).
150. Mathai E et al. Promoting hand hygiene in healthcare through national/subnational campaigns. *Journal of Hospital Infection*, 2011, 77(4):294–8.
151. Pittet D et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. Infection Control Programme. *Lancet*, 2000, 356(9238):1307–12.
152. Grayson ML et al. Significant reductions in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia and clinical isolates associated with a multisite, hand hygiene culture-change program and subsequent successful statewide roll-out. *The Medical Journal of Australia*, 2008, 188(11):633–40.

153. Pittet D et al. Cost implications of successful hand hygiene promotion. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 2004, 25(3):264–6.
154. MacDonald A et al. Performance feedback of hand hygiene, using alcohol gel as the skin decontaminant, reduces the number of inpatients newly affected by MRSA and antibiotic costs. *Journal of Hospital Infection*, 2004, 56(1):56–63.
155. *The economic case: Implementing near-patient alcohol handrub in your trust*. London, National Patient Safety Agency, 2004 (<http://www.npsa.nhs.uk/cleanyourhands/resource-area/evidence-base/?EntryId34=58433>, дата обращения 9 января 2012 г.).
156. Cooper BS et al. Systematic review of isolation policies in the hospital management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a review of the literature with epidemiological and economic modelling. *Health Technology Assessment*, 2003,7(39):1–194.
157. Roberts JA, Cookson BD. *The Management, Prevention and Control of Healthcare Associated Infections in Acute NHS Trusts in England – International Comparison and Review. Report prepared for the National Audit Office*. London, 2009.
158. Tacconelli E et al. Rapid screening tests for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases*, 2009, 9(9):546–54.
159. Tacconelli E. Screening and isolation for infection control. *Journal of Hospital Infection*, 2009, 73(4):371–7.
160. Wassenberg MW et al. Rapid diagnostic testing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage at different anatomical sites: costs and benefits of less extensive screening regimens. *Clinical Microbiology and Infection*, 2011, 17(11):1704–10.
161. Murthy A et al. Cost-effectiveness of universal MRSA screening on admission to surgery. *Clinical Microbiology and Infection*, 2010, 16(12):1747–53.
162. Pittet D et al. Automatic alerts for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* surveillance and control: role of a hospital information system. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 1996, 17(8):496–502.
163. Rosenthal VD et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004–2009. *American Journal of Infection Control*, 2011.
164. Rosenthal VD, Maki DG, Graves N. The International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC): goals and objectives, description of surveillance methods, and operational activities. *American Journal of Infection Control*, 2008, 36(9):e1–12.
165. Goossens H, Coenen S, Costers M, et al. Achievements of the Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (BAPCOC). *Eurosurveillance*, 2008, 13(46).
166. Wilson J et al. Trends among pathogens reported as causing bacteraemia in England, 2004–2008. *Clinical Microbiology and Infection*, 2011, 17(3):451–8.
167. Duerden BI. Contribution of a government target to controlling *Clostridium difficile* in the NHS in England. *Anaerobe*, 2011, 17(4):175–9.
168. Anonymous. Recent trends in antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* isolates: the French experience. *Eurosurveillance*, 2008, 13(46).
169. Desenclos JC, Group RW. RAISIN – a national programme for early warning, investigation and surveillance of healthcare-associated infection in France. *Eurosurveillance*, 2009, 14(46).
170. *Standard for nosocomial infection surveillance, WS/T312*. Ministry of Health, People's Republic of China, 2009.
171. Millar M. Are national targets the right way to improve infection control practice? *Journal of Hospital Infection*, 2009, 73(4):408–13.
172. Cookson B. The HARMONY Project's Antibiotic Policy and Prescribing Process Tools. *APUA Newsletter*, 2000, 18(4):4–6.

-
173. Lim YW et al. Reducing the global burden of acute lower respiratory infections in children: the contribution of new diagnostics. *Nature*, 2006, 444 Suppl 1:9–18.
 174. Moran M. A breakthrough in R&D for neglected diseases: new ways to get the drugs we need. *PLoS Medicine*, 2005, 2(9):e302.
 175. *The economics of TB Drug Development*. New York, Global Alliance for TB Drug Development, 2001 (http://www.tballiance.org/downloads/publications/TBA_Economics_Report.pdf, дата обращения 9 января 2012 г.).
 176. So AD et al. Towards new business models for R&D for novel antibiotics. *Drug Resistance Updates*, 2011; 14(2):88–94.
 177. Mabey D et al. Diagnostics for the developing world. *Nature Reviews Microbiology*, 2004, 2(3):231–40.
 178. Singh MP, Greenstein M. Antibacterial leads from microbial natural products discovery. *Current Opinion in Drug Discovery and Development*, 2000, 3(2):167–76.
 179. Spellberg B et al. Trends in antimicrobial drug development: implications for the future. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 38(9):1279–86.
 180. Kresse H, Belsey MJ, Rovini H. The antibacterial drugs market. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2007, 6(1):19–20.
 181. Projan SJ. Why is big Pharma getting out of antibacterial drug discovery? *Current Opinion in Microbiology*, 2003, 6(5):427–30.
 182. Bradley JS et al. Anti-infective research and development – problems, challenges, and solutions. *Lancet Infectious Diseases*, 2007, 7(1):68–78.
 183. Papatyfon I et al. *Consequences, Opportunities and Challenges of Modern Biotechnology for Europe – The Analysis Report: Contributions of modern biotechnology to European policy objectives*. Luxembourg, European Communities, 2008 (<http://bio4eu.jrc.ec.europa.eu/documents/eur23413en.pdf>, дата обращения 9 января 2012 г.).
 184. Anderson T, Olson J, Sobelman D. Assessment of the opportunities for pharmaceutical manufacturers in emerging markets. *Journal of Managed Care Pharmacy*, 2009, 15(5):396–402.
 185. Foundation for Innovative New Diagnostics, United Nations Children’s Fund, United Nations Development Programme, World Bank. *Diagnostics for tuberculosis – Global demand and market potential*. Geneva, World Health Organization, 2006 (<http://apps.who.int/tdr/publications/tdr-research-publications/diagnostics-tuberculosis-global-demand/pdf/tbdi.pdf>, дата обращения 9 января 2012 г.).
 186. *Policy Framework for Implementing New Tuberculosis Diagnostics*. Geneva, World Health Organization, 2010 (http://www.who.int/tb/laboratory/whopolyframework_rev_june2011.pdf, дата обращения 9 января 2012 г.).
 187. Boehme CC et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *The New England Journal of Medicine*, 2010, 363(11):1005–15.
 188. Maggon K. Industrial R&D paradigm shift to vaccines. *Biotechnology Journal*, 2009, 4(4):458–61.
 189. Sheridan C. Vaccine market boosters. *Nature Biotechnology*, 2009, 27(6):499–501.
 190. *Target Product Profile (TPP) for the Advance Market Commitment (AMC) for Pneumococcal Conjugate Vaccines*. Geneva, World Health Organization, 2008 (http://www.who.int/immunization/sage/target_product_profile.pdf, дата обращения 9 января 2012 г.).
 191. *Guidance for Industry and Review Staff: Target Product Profile – A Strategic Development Process Tool*. Rockville, Food and Drug Administration, United States Department of Health and Human Services, 2007 (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm080593.pdf>, дата обращения 9 января 2012 г.).
 192. Nwaka S et al. Developing ANDI: a novel approach to health product R&D in Africa. *PLoS Medicine*, 2010, 7(6):e1000293.

193. Ross DB. The FDA and the case of Ketek. *The New England Journal of Medicine*, 2007, 356(16):1601–4.
194. Moe J, Grabowski H, Ridley D. FDA review vouchers. *The New England Journal of Medicine* 2009; 360(8):837.
195. Kesselheim AS. Drug development for neglected diseases - the trouble with FDA review vouchers. *The New England Journal of Medicine*, 2008, 359(19):1981–3.
196. Carpenter D, Zucker EJ, Avorn J. Drug-review deadlines and safety problems. *The New England Journal of Medicine*, 2008, 358(13):1354–61.
197. Heller MA, Eisenberg RS. Can patents deter innovation? The anticommons in biomedical research. *Science*, 1998, 280(5364):698–701.
198. Shotwell SL. Patent Consolidation and Equitable Access: PATH's Malaria Vaccines. In: Krattiger A et al., eds. *Intellectual Property Management in Health and Agricultural Innovation*. Centre for the Management of Intellectual Property in Health Research and Development (Oxford, U.K.), Public Intellectual Property Resource for Agriculture (Davis, U.S.A.), 2007 (http://ipmall.info/hosted_resources/IP_handbook/iphandbook_volume_2.pdf, дата обращения 9 января 2012 г.).
199. *Merck Announces Strong Financial Results for the First Quarter 2006*. Whitehouse Station, Business Wire, 2006 (<http://www.businesswire.com/news/home/20060420005436/en/Merck-Announces-Strong-Financial-Results-Quarter-2006>, дата обращения 9 января 2012 г.).
200. Fuhrmans V. *Abbott Lifts Price of Norvir 400%: Cost of Longtime HIV Drug Jumps, Reigniting Debate Over Drug Pricing Policies*. New York, Wall Street Journal, 2003 (<http://www.aegis.org/news/wsj/2003/WJ031209.html>, дата обращения 9 января 2012 г.).
201. *UNITAID Approves Patent Pool*. Geneva, UNITAID, 2009 (<http://www.unitaid.eu/en/resources/news/237-unitaid-approves-patent-pool.html>, дата обращения 9 января 2012 г.).
202. Lewis TR, Reichman JH, So AD. The Case for Public Funding and Public Oversight of Clinical Trials. *The Economists' Voice*, 2007, 4(1):3.
203. Love J, Hubbard T. Prizes for Innovation of New Medicines and Vaccines. *Annals of Health Law*, 2009, 18(2):155–86.
204. *X PRIZE to help fight tuberculosis worldwide with Gates Foundation*. Health Newstrack, 2008 (<http://www.healthnewstrack.com/health-news-763.html>, дата обращения 9 января 2012 г.).
205. *Proposal by Bangladesh, Barbados, Bolivia, and Suriname – Prize Fund for Development of Low-Cost Rapid Diagnostic Test for Tuberculosis*. Geneva, World Health Organization, 2009 (http://www.who.int/phi/Bangladesh_Barbados_Bolivia_Suriname_R_DTreaty.pdf, дата обращения 9 января 2012 г.).
206. Всемирная организация здравоохранения. *Всемирный день здоровья 2011 года. Борьба с лекарственной устойчивостью. Заявление д-ра Маргарет Чен, генерального директора ВОЗ*. Женева, ВОЗ, 2011. URL: http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2011/whd_20110407/ru/index.html (дата обращения: 9 января 2011 г.)



Приложения

Приложение 1

Перечень рекомендаций Глобальной стратегии ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам 2001 года

1. ПАЦИЕНТЫ И ОБЩЕСТВО В ЦЕЛОМ

Образование

- 1.1 Обучать пациентов и общество в целом правильному применению противомикробных препаратов.
- 1.2 Обучать пациентов пониманию важности мер по предупреждению инфекции, таких как: иммунизация, контроль над переносчиками инфекции, применение прикроватных сеток и т. п.
- 1.3 Обучать пациентов несложным мерам для снижения передачи инфекции в семье или обществе, а именно: мытье рук, гигиена питания и т. п.
- 1.4 Поощрять правильное и осведомленное поведение при обращении в учреждения здравоохранения.
- 1.5 Обучать пациентов вопросам подходящих заменителей противомикробных препаратов для облегчения симптомов, не поощрять инициативу пациентов к самолечению, кроме случаев особых обстоятельств.

2. ЛИЦА, НАЗНАЧАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ, И ФАРМАЦЕВТЫ

Образование

- 2.1 Обучать все группы лиц, назначающих препараты, и фармацевтов (включая продавцов лекарств) важности целесообразного применения противомикробных препаратов и сдерживания устойчивости к противомикробным препаратам.
- 2.2 Обучать все группы лиц, назначающих препараты, и фармацевтов вопросам профилактики заболеваний (включая иммунизацию) и контроля над инфекцией.
- 2.3 Развивать целевые программы обучения и повышения квалификации по вопросам точного диагностирования и борьбы с обычными инфекциями для всех работников здравоохранения, ветеринаров, лиц, назначающих препараты, и фармацевтов.
- 2.4 Содействовать тому, чтобы лица, назначающие препараты, и фармацевты просвещали пациентов по вопросам применения препаратов, важности соблюдения назначенного лечения.
- 2.5 Просвещать все группы лиц, назначающих препараты, и фармацевтов о факторах, которые могут сильно влиять на их модели назначения, таких как: экономические стимулы, деятельность по продвижению, а также поощрение со стороны фармацевтической промышленности.

Управление, руководящие принципы и рецептура

- 2.6 Улучшать применение противомикробных препаратов путем наблюдения за клинической практикой и помощи ей, в особенности за диагностической и лечебной стратегиями.
- 2.7 Проверять практику назначения и приготовления, использовать группу коллег или внешние сравнения стандартов для обеспечения обратной связи и поддержки целесообразного назначения противомикробных препаратов.
- 2.8 Поощрять развитие и использование основных направлений и алгоритмов лечения для благоприятствования целесообразному применению противомикробных препаратов.
- 2.9 Уполномочивать заведующих рецептурной частью ограничивать применение противомикробных препаратов и назначать соответствующий ряд избранных противомикробных препаратов.

Регулирование

2.10 Связать требования к профессиональной регистрации для лиц, назначающих препараты, и фармацевтов с требованиями для обучения и продолжения образования.

3. СТАЦИОНАРЫ

Руководство

3.1 Создать программы контроля над инфекцией, основанные на лучшей текущей практике, с обязанностями эффективного руководства устойчивостью к противомикробным препаратам в стационарах, и обеспечить, чтобы все стационары имели доступ к такого рода программам.

3.2 Создать эффективные больничные комитеты по терапии, с обязанностями надзора за применением противомикробных препаратов в стационарах.

3.3 Развивать и постоянно совершенствовать основные принципы лечения противомикробными препаратами и профилактики, и больничные рецептуры противомикробных препаратов.

3.4 Контролировать применение противомикробных препаратов, включая количество и схемы применения, и передавать результаты назад лицам, назначающим препараты.

Диагностические лаборатории

3.5 Обеспечить доступ к услугам микробиологической лаборатории, которая совпадает с уровнем больницы, т.е. вторичным, третичным.

3.6 Гарантировать выполнение и качество соответствующих диагностических анализов, микробной идентификации, анализов чувствительности основных патогенов к противомикробным препаратам, а также своевременный и соответствующий отчет о результатах.

3.7 Обеспечить, чтобы лабораторные данные регистрировались, предпочтительно в базах данных, и использовались для составления клинически- и эпидемиологически полезных отчетов о наблюдениях над моделями устойчивости среди обычных патогенных микроорганизмов и инфекций, в своевременном виде с обратной связью с лицами, назначающими препараты, и с программой контроля над инфекцией.

Взаимодействие с фармацевтической промышленностью

3.8 Надзор и контроль над деятельностью фармацевтической компании по продвижению продукта в условиях стационара, и обеспечение того, чтобы такая деятельность имела образовательную пользу.

4. ПРИМЕНЕНИЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПРОДОВОЛЬСТВЕННОМ ЖИВОТНОВОДСТВЕ

4.1 Требовать обязательное наличие назначения для всех противомикробных препаратов, используемых для контроля заболеваемости в продовольственном животноводстве.

4.2 В отсутствие оценки безопасности здравоохранения, прекратить или постепенно свести на нет применение противомикробных препаратов в целях ускорения роста, если они применяются также для лечения человека.

4.3 Создать национальные системы контроля над применением противомикробных препаратов в продовольственном животноводстве.

4.4 Ввести долицензионную оценку безопасности противомикробных препаратов, принимая во внимание потенциальную устойчивость к препаратам для человека.

4.5 Контролировать устойчивость для определения возникающих проблем со здоровьем, и принимать своевременные корректирующие действия для защиты здоровья человека.

4.6 Разработать руководящие принципы для ветеринаров по снижению чрезмерного применения и неправильного применения противомикробных препаратов в продовольственном животноводстве.

5. НАЦИОНАЛЬНЫЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА И СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Агитация и межсекторные меры

5.1 Придать сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам статус национального приоритета.

– Создать национальную межсекторную группу специалистов для решения задачи (включает профессионалов здравоохранения, ветеринаров, специалистов сельского хозяйства, производителей фармацевтической продукции, правительственных служащих, представителей средств информации, потребителей и другие заинтересованные стороны) для увеличения осведомленности об устойчивости к противомикробным препаратам, организовать сбор данных и надзор за местными группами специалистов. (Для практических целей такого рода группа специалистов может быть правительственной группой, которая получает вклад от многочисленных секторов).

– Выделить средства для внедрения вмешательств по сдерживанию устойчивости. Эти вмешательства должны включать целесообразное применение противомикробных препаратов, контроль и предупреждение инфекции, а также исследовательскую деятельность.

– Разработать показатели для контроля и оценки влияния стратегии сдерживания устойчивости к противомикробным препаратам.

Положения

5.2 Ввести эффективную схему регистрации для точек приготовления препаратов.

5.3 Ограничить доступность противомикробных препаратов статусом 'только по назначению'^a, кроме особых обстоятельств, когда они могут изготавливаться по совету обученного профессионала здравоохранения.

5.4 Связать статус 'только по назначению'^a с положениями по продаже, поставкам, приготовлению и допустимой деятельностью по распространению противомикробных веществ; ввести механизмы для практикующих врачей по облегчению соответствия требованиям, и системы для контроля соответствия.

5.5 Обеспечить, чтобы только противомикробные препараты, отвечающие международным стандартам качества, безопасности и эффективности, получали разрешение на продажу.

5.6 Ввести юридические требования к производителям по сбору данных и отчетности по распространению противомикробных препаратов (включая импорт/экспорт).

5.7 Создать экономические стимулы для целесообразного применения противомикробных препаратов.

Политика и руководящие принципы

5.8 Создать и поддерживать современные национальные Принципы стандартного лечения (ПСЛ) и содействовать их внедрению.

5.9 Создать Перечень необходимых медикаментов (ПНМ), согласующийся с национальными ПСЛ, и обеспечить доступность и качество этих медикаментов.

5.10 Увеличить охват иммунизацией и другими мерами по предупреждению заболеваний, таким образом снижая необходимость в противомикробных препаратах.

Образование

5.11 Увеличить до предела и поддерживать эффективность ПНМ и ПСЛ путем проведения соответствующих обучающих программ и курсов повышения квалификации для профессионалов здравоохранения на тему важности целесообразного применения противомикробных препаратов и сдерживания устойчивости к противомикробным препаратам.

5.12 Обеспечить, чтобы лица, назначающие медикаменты, имели доступ к утвержденной литературе по назначению для отдельных медикаментов.

Наблюдение устойчивости, применение противомикробных препаратов и заболеваемость

5.13 Определить или разработать оборудованную справочную микробиологическую лабораторию для координации эффективного эпидемиологически сильного наблюдения устойчивости к противомикробным препаратам в среде обычных патогенов в обществе, стационарах и других пунктах сферы здравоохранения. Стандарт таких лабораторных условий должен быть по меньшей мере на уровне рекомендации 3.6.

5.14 Приспособить и применять модельные системы ВОЗ по наблюдению над устойчивостью к противомикробным препаратам, обеспечить поток информации к национальным межсекторным группам специалистов, к органам, отвечающим за национальные ПСЛ и политику в сфере медикаментов, а также к лицам, назначающим медикаменты.

5.15 Ввести системы контроля над применением противомикробных препаратов в стационарах и в обществе, и связать полученные таким образом данные с информацией наблюдений над устойчивостью и заболеваемостью.

5.16 Ввести наблюдение над основными инфекционными заболеваниями и синдромами в соответствии с приоритетами страны, связать эту информацию с данными других наблюдений.

6. РАЗРАБОТКА МЕДИКАМЕНТОВ И ВАКЦИН

6.1 Способствовать сотрудничеству производителей, правительственных органов и учебных учреждений в поиске новых медикаментов и вакцин.

6.2 Содействовать программам разработки медикаментов, которые направлены на оптимизирование режимов лечения в отношении безопасности, эффективности и риска селекции устойчивых организмов.

6.3 Обеспечивать стимулы для промышленности по инвестированию в исследование и разработку новых противомикробных препаратов.

6.4 Рассмотреть создание или использование схемы быстрого разрешения на продажу для безопасных новых веществ.

6.5 Рассмотреть использование схемы исключения медикамента там, где это возможно и применимо.

6.6 Сделать возможной регламентированную исключительность для новых форм и (или) указаний по применению противомикробных препаратов.

6.7 Установить права на интеллектуальную собственность для обеспечения соответствующей защищенности пациента перед новыми противомикробными веществами и вакцинами.

6.8 Стремиться к передовому партнерству с фармацевтической промышленностью для улучшения доступа к новейшим необходимым медикаментам.

7. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРОДВИЖЕНИЕ

7.1 Ввести требования для фармацевтических компаний по соответствию национальному или международному кодексам деятельности в продвижении товара.

7.2 Обеспечить, чтобы национальный или международный кодексы ведения деятельности предусматривали рекламу 'напрямую - к потребителю'^а, включая рекламу через Интернет.

7.3 Ввести системы контроля соответствия с законодательством по вопросу продвижения товара.

7.4 Определить и ликвидировать экономические предпосылки, способствующие нецелесообразному применению противомикробных препаратов.

7.5 Уведомить лиц, назначающих препараты о том, что продвижение соответственно спецификации может не обязательно составлять целесообразное использование противомикробных препаратов.

8. МЕЖДУНАРОДНЫЕ ВОПРОСЫ СДЕРЖИВАНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ К ПРОТИВОМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ

8.1 Поощрять сотрудничество между правительствами, неправительственными организациями, профессиональными обществами и международными агентствами для признания важности вопроса устойчивости к противомикробным препаратам, представить последовательные, простые и точные сообщения о важности вопросов использования противомикробных препаратов, устойчивости к противомикробным препаратам и ее сдерживания, а также внедрять стратегии по сдерживанию устойчивости.

8.2 Рассматривать информацию, получаемую из наблюдения над применением противомикробных препаратов и устойчивостью к противомикробным препаратам, включая сдерживание, в качестве мирового общественного товара для здоровья, в который все правительства должны вносить свой вклад.

8.3 Способствовать тому, чтобы правительства, неправительственные организации, профессиональные общества и международные агентства поддерживали организации сообществ, с обученным персоналом и соответствующей инфраструктурой, которые могут вести эпидемиологически ценное наблюдение устойчивости к противомикробным препаратам и их применения, для обеспечения оптимального сдерживания устойчивости.

8.4 Поддерживать пожертвования медикаментов согласно межведомственным руководящим принципам ООН*.

8.5 Способствовать организации международных групп инспектирования, готовых проводить обоснованную оценку заводов, производящих фармацевтическую продукцию.

8.6 Поддерживать международный подход к надзору над фальсификацией противомикробных препаратов согласно руководящим принципам ВОЗ с рабочей группы 3 ВОЗ/МФСПФ**.

8.7 Поощрять новаторские подходы к стимулам для развития новых фармацевтических продуктов и вакцин для пренебрегаемых заболеваний.

8.8 Организовать международную базу данных потенциальных агентств, финансирующих исследования, заинтересованных вопросом устойчивости к противомикробным препаратам.

8.9 Создать новые и развивать существующие программы для исследователей по улучшению планирования, подготовки и ведения исследований по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам.

* *Межведомственные руководящие принципы. Руководящие принципы пожертвований медикаментов, пересмотренное издание 1999. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 1999. WHO/EDM/PAR/99.4.*

** *Фальсифицированные медикаменты. Руководящие принципы по развитию мер для борьбы с фальсифицированными медикаментами. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 1999. WHO/EDM/QSM/99.1.*

Приложение 2

Всемирный день здоровья 2011 года – комплекс из шести политических мер

1. **Приверженность комплексному финансируемому национальному плану, включая подотчетность и привлечение гражданского общества**
 - a. Обеспечить ответственное руководство и координацию
 - b. Сметы затрат и мобилизация ресурсов
 - c. Создание партнерств с гражданским обществом

2. **Усиление надзора и лабораторного потенциала**
 - a. Создать системы надзора и контроля за УПП
 - b. Укрепление лабораторного потенциала для проведения быстрых и надежных диагностических исследований
 - c. Принимать участие в региональных и глобальных системах надзора за УПП

3. **Обеспечение непрерывного доступа к необходимым лекарственным препаратам гарантированного качества**
 - a. Совершенствование системы поставок необходимых лекарственных препаратов
 - b. Обеспечить качество лекарственных препаратов на уровне международных стандартов

4. **Регулирование и стимулирование рационального применения лекарственных препаратов, в том числе в животноводстве, и обеспечение надлежащего ухода за пациентами**
 - a. Пропаганда и введение в действие руководящих принципов по стандартному лечению
 - b. Введение принципа применения противомикробных препаратов «только по назначению»
 - c. Продвижение программ обучения по противомикробным препаратам и их применению
 - d. Снижение применения противомикробных препаратов у сельскохозяйственных животных
 - (i) Обеспечение руководства на национальном уровне и пропаганда межсекторного сотрудничества
 - (ii) Создание и исполнение нормативно-правовой базы, наделенной полномочиями
 - (iii) Укрепление системы надзора и контроля
 - (iv) Пропаганда просвещения и обучения применения противомикробных препаратов у продовольственных животных
 - (v) Сокращение потребности в противомикробных препаратах за счет лучшего содержания животных
 - e. Работа по снижению финансовых стимулов, способствующих нерациональному применению медикаментов

5. Усиление мер профилактики заболеваний и инфекционного контроля

- a. Обеспечение доступности программ по ПКИ в рамках всего спектра здравоохранения
- b. Содействие внедрению базовых стандартов ПКИ в особых группах учреждений
- c. Содействовать применению стандартных мер по ПКИ и организовать обучение ПКИ на местах

6. Содействие инновациям и научным исследованиям и разработка новых средств

- a. Улучшить применение имеющихся средств диагностики и противомикробных препаратов
- b. Выработать стимулы для разработки новых лекарственных препаратов
- c. Обеспечить быстрые регулятивные процессы для новых препаратов и справедливый доступ

Список авторов, соавторов и редакторов

Список авторов, соавторов и редакторов

(в каждом разделе приводится в алфавитном порядке)

Авторы

Глава 1. Возрастающая угроза развития антимикробной резистентности

Авторы: M. Lindsay Grayson, University of Melbourne, Австралия; David Heymann, Health Protection Agency, Великобритания; Didier Pittet, Hôpitaux Universitaires de Genève, Швейцария.

Глава 2. Надзор за применением противомикробных препаратов и наблюдение за резистентностью к ним

Авторы: Hajo Grundmann, National Institute for Public Health and the Environment, Нидерланды; Thomas F. O'Brien, Brigham and Women's Hospital, США; John M. Stelling, Brigham and Women's Hospital, США.

Соавторы: Luis Bavestrello Fernández, Centro Médico Clínica Reñaca, Чили; John Chalker, Management Sciences for Health, США; Marcelo Galas, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, Аргентина; Herman Goossens, University of Antwerp, Бельгия; Elizabeth Mathai, Всемирная организация здравоохранения, Швейцария; Sachiko Satake, Gunma University, Япония.

Глава 3. Меры по оптимальному применению антибиотиков

Авторы: Otto Cars, Action on Antibiotic Resistance (ReAct), Швеция; Andreas Heddini, Action on Antibiotic Resistance (ReAct), Швеция; Stuart Levy; Tufts University School of Medicine, США.

Соавторы: Inge Gyssens, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Нидерланды; Stephan Harbarth, Hôpitaux Universitaires de Genève, Швейцария; Kathleen Holloway, Региональное бюро ВОЗ для стран Юго-Восточной Азии, Индия; Keith P. Klugman, Emory University, США; David Ofori-Adjei, Centre for Tropical Clinical Pharmacology and Therapeutics, Гана; Iruka Okeke, Haverford College, США; Eva M.A. Ombaka, Business Network International (BNI) Tanzania Pwani, Объединенная Республика Танзания; Chitr Sitthi-Amorn, Chulalongkorn University, Таиланд.

Глава 4. Сокращение применения противомикробных препаратов в животноводстве

Авторы: Frank M. Aarestrup, Technical University of Denmark, Дания; Awa Aidara-Kane, Всемирная организация здравоохранения, Швейцария.

Соавторы: Peter Collignon, Canberra Hospital, Австралия; Ran Lu, Chinese Center for Disease Control and Prevention, КНР; Scott McEwen, University of Guelph, Канада; Eric Mitema, University of Nairobi, Кения; Gérard Moulin, Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV), Франция; Enrique Perez-Gutierrez, Всемирная организация здравоохранения, Республика Панама; H. Morgan Scott; Kansas State University College of Veterinary Medicine, США.

Глава 5. Профилактика и контроль инфекций в учреждениях здравоохранения

Авторы: Barry Cookson, Health Protection Agency, Великобритания; Petra Gastmeier, Charité University Hospital, Германия; Wing-Hong Seto, Queen Mary Hospital, Hong Kong SAR, КНР.

Соавторы: Benedetta Allegranzi, Всемирная организация здравоохранения, Швейцария; Hu Bijie, Zhongshan Hospital of Fudan University, КНР, Aberdeen Royal Infirmary, Великобритания; Victor Lim, International Medical University, Малайзия; Ralf-Peter Vonberg, Institute for Medical Microbiology and Hospital Epidemiology, Германия.

Глава 6. Содействие инновациям в рамках борьбы с антимикробной резистентностью

Авторы: Shaoyu Chang, Duke University, США; Anthony So; Duke University, США.

Соавторы: Robert A. Bonomo, Case Western Reserve University, США; Kelly Chibale, University of Cape Town, ЮАР; Ramanan Laxminarayan, Center for Disease Dynamics, Economics and Policy, США; Evan Lee, Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND), Швейцария; Rohit Malrani, Oxfam America, США; Piero Olliaro, Специальная программа по научным исследованиям и подготовке специалистов в области

тропических болезней ЮНИСЕФ/ПРООН/Всемирного банка/ВОЗ, Швейцария; Rosanna Peeling, The London School of Hygiene and Tropical Medicine, Великобритания; Nina Schwalbe, Global Alliance for Vaccines and Immunization, Швейцария; Els Torreele, Open Society Foundations, США; Bernhard H. Weigl; PATH, США.

Глава 7. Движение вперед: политические обязательства по обеспечению возможных вариантов действий

Авторы: Gerald Dziekan, Itziar Larizgoitia Jauregui, и Elizabeth Mathai, Всемирная организация здравоохранения, Швейцария.

Редакторы

Международный уровень

Alix Beith, Center for Disease Dynamics, Economics & Policy, США; John Conly, University of Calgary/Alberta Health Services, Канада; Gabriel Levy Hara, Maimónides University, Аргентина; David Heymann, Health Protection Agency, Великобритания; Po-Ren Hsueh, National Taiwan University, Тайвань, КНР; Mohan P. Joshi, Strengthening Pharmaceutical Systems, США; Niyada Kiatying-Angsulee, Chulalongkorn University, Таиланд; Anke Meiburg, Ecumenical Pharmaceutical Network (EPN), Кения; Lindsay Nicolle, University of Manitoba, Канада; Arturo Quizpe Peralta, University of Cuenca, Эквадор; Didier Pittet, Hôpitaux Universitaires de Genève, Швейцария; Victor Rosenthal, International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC), Аргентина; Gunnar Skov Simonsen, University Hospital of North Norway, Норвегия; Arjun Srinivasan, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), США; Evelina Tacconelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Италия; Linda Tollefson Food and Drug Administration, США, и другие.

Штаб-квартира ВОЗ, Швейцария

Susanne Carai, Yves Chartier, Daniel Chemtob, Sergey Romualdovich Eremin, Dennis Falzon, Martin Friede, Tauhidul Islam, Ernesto Jaramillo, Douglas Macpherson, Paul Nunn, Charles Penn, Carmem Lucia Pessoa Da Silva, Mario Raviglione, Douglas Wares, Diana Weil, Matteo Zignol.

Региональные бюро ВОЗ

Региональное бюро ВОЗ в Западно-Тихоокеанском регионе: Henk Jan Bekedam, Eva-Maria Christophel, Catharina van Weezenbeek. Региональное бюро ВОЗ в Американском регионе: Jose Luis Castro, Jorge Matheu, Pilar Ramon Pardo.

Участники консультационного процесса

Frank M. Aaerestrup, Дания; Awa Aidara-Kane, ВОЗ; Benedetta Allegranzi, ВОЗ; Luis Bavestrello Fernandez, Чили; Sepideh Bagheri Nejad, ВОЗ; Silvia Bertagnolio, ВОЗ; Hu Bijie, КНР; Robert A. Bonomo, США; Andrea Bosman, ВОЗ; Samir Brahmachari, Индия; Jean Carlet, Франция; Yehuda Carmeli, Израиль; Otto Cars, Швеция; John Chalker, США; Shaoyu Chang, США; May Chu, ВОЗ; Sébastien Cognat, ВОЗ; Peter Collignon, Австралия; Barry Cookson, Великобритания; Sara E. Cosgrove, США; Sarah Deeny, Великобритания; Sir Liam Donaldson, Великобритания; Gerald Dziekan, ВОЗ; Sittana S. Elshafie, Катар; Dennis Falzon, ВОЗ; Christophe Fraser, Великобритания; Martin Friede, ВОЗ; Marcelo Galas, Аргентина; Petra Gastmeier, Германия; Hellen Gelband, США; Herman Goossens, Бельгия; Ian Gould, Великобритания; Felix Greaves, ВОЗ; Hajo Grundmann, Нидерланды; Inge Gyssens, Нидерланды; Valentina Hafner, ВОЗ; Julie Hall, ВОЗ; Stephan Harbarth, Швейцария; Andreas Heddini, Швеция; Ole Heuer, Швеция; David Heymann, Великобритания; William Hanage, Великобритания; Kathleen Holloway, ВОЗ; Ernesto Jaramillo, ВОЗ; Edward Kelley, ВОЗ; Iain Kennedy, ВОЗ; Keith Klugman, США; Paul Lalvani, США; Angela Lashofer, ВОЗ; Itziar Larizgoitia Jauregui, ВОЗ; Ramanan Laxminarayan, США; Evan Lee, Швейцария; Stuart Levy, США; Victor Lim, Малайзия; Knut Lonnroth, ВОЗ; Ran Lu, КНР; Elizabeth Mathai, ВОЗ; Colin Mathers, ВОЗ; Scott McEwen, Канада; Eric Mitema, Кения; Gérard Moulin, Франция; Doris Murgditchian, ВОЗ; Nabila N'Metwalli, ВОЗ; Lai King Ng, ВОЗ; David Ofori-Adjei, Гана; Iruka Okeke, США; Eva M.A. Ombaka, Объединенная Республика Танзания; Fernando Otaiza, ВОЗ; Enrique Perez-Gutierrez, Республика Панама; Carmem Pessoa da Silva, ВОЗ; Pauline Philip, ВОЗ; Didier Pittet, Швейцария; Rose Pray, ВОЗ; John Rainford, ВОЗ; Pilar Ramon Pardo, ПАОЗ/ВОЗ; Cathy Roth, ВОЗ; Matthew Samore, США; Sachiko Satake, Япония; Fabio Scano, ВОЗ; Nina Schwalbe, Швейцария; H. Morgan Scott, США; Wing-Hong Seto, Hong Kong SAR, КНР; Marcus Shephard, Великобритания; Chitr Sitthi-Amorn, Таиланд; Ian Smith, ВОЗ; Anthony So, США; Sri Suryawati, Индонезия; John Stelling, США; Vivian Tang, ВОЗ; Wayne Van Gemert, ВОЗ, Ralf-Peter Vonberg, Германия; Mohammad Youssef, ВОЗ; Matteo Zignol, ВОЗ.

Редактирование и управление проектом

Редактирование: Lindsay Martinez, Швейцария.

Управление проектом: Gerald Dziekan, Itziar Larizgoitia Jauregui, Elizabeth Mathai, при поддержке Katthyana Aparicio, Armored Duncan, Margaret Kahuthia и Laura Pearson, ВОЗ, Швейцария.



Всемирная организация
здравоохранения

Всемирная организация
здравоохранения
Швейцария
1211, Женева 27
авеню Аппия, 20
(20 Avenue Appia
CH - 1211 Geneva 27
Switzerland)
Тел.: +41 (0) 22 791 50 60

Эл. почта:
patientsafety@who.int
Сайт:
www.who.int/patientsafety/ru/

ISBN 978 92 4 450318 8



9 789244 503188