

**Министерство образования и науки Российской Федерации**  
**Федеральное государственное образовательное автономное учреждение высшего образования**  
**«Российский университет дружбы народов»**

*На правах рукописи*

**Аносов Иван Сергеевич**

**ФОРМИРОВАНИЕ СИСТЕМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СУБЪЕКТОВ  
ОБРАЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ КОНЦЕПЦИИ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ**

**Специальность:**

14.04.03 «Организация фармацевтического дела»

**Диссертация**

**на соискание ученой степени  
кандидата фармацевтических наук**

**Научный руководитель:**

Доктор фармацевтических наук, профессор

**Лоскутова Е.Е.**

**Москва – 2016**

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	4
<b>ГЛАВА 1. ИСТОРИЧЕСКОЕ И ПРАГМАТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В СИСТЕМЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ</b>	14
1.1. Проблема безопасности лекарственных средств на современном этапе развития здравоохранения	14
1.2. Исторические аспекты и предпосылки развития контроля безопасности лекарственных средств	27
1.3. Фармаконадзор как метод обеспечения безопасности лекарственных средств	33
1.4. Современное состояние исследований в области безопасности лекарственных средств и фармацевтической безопасности	38
1.5. Выявление проблемных факторов обеспечения фармацевтической безопасности в современных условиях	45
<b>ГЛАВА 2. ОБОСНОВАНИЕ КОНЦЕПЦИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ И МЕТОДИЧЕСКОГО ПОДХОДА К ИССЛЕДОВАНИЮ</b>	51
2.1. Обоснование концепции фармацевтической безопасности	53
2.2. Методический подход к фармакоэкономическому анализу стоимости затрат, обусловленных нежелательными реакциями лекарственных средств	59
2.2.1. Определение базовых принципов антиретровирусной фармакотерапии и корректировки ее осложнений. Методика разработки и анализа информационной базы исследования	65
2.2.2. Методика исследования затрат на модификации антиретровирусной терапии по причине возникновения нежелательных реакций лекарственных препаратов в условиях их централизованных государственных закупок	68
2.2.3 Методика исследования затрат на модификации антиретровирусной терапии по причине возникновения нежелательных реакций лекарственных препаратов в условиях их децентрализованных государственных закупок	72
2.3. Обоснование методического подхода к исследованию факторов обеспечения фармацевтической безопасности на уровне аптечной организации и потребителя	75

<b>ГЛАВА 3. ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАТРАТ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫМИ РЕАКЦИЯМИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ</b>	88
3.1. Базовые принципы антиретровирусной фармакотерапии и ее осложнений	88
3.2. Результаты анализа информационной базы	90
3.3. Результаты исследования затрат на модификации антиретровирусной терапии по причине возникновения нежелательных реакций в условиях централизованных государственных закупок лекарственных препаратов	99
3.4. Результаты исследования затрат на модификации антиретровирусной терапии по причине возникновения нежелательных реакций в условиях децентрализованных государственных закупок лекарственных препаратов	103
<b>ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ПРОБЛЕМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ НА ЭТАПАХ ОТПУСКА И ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ</b>	109
4.1. Изучение факторов обеспечения фармацевтической безопасности на уровне розничного звена системы обращения лекарственных средств	109
4.1.1. Идентификация и своевременное изъятие из обращения лекарственных препаратов, представляющих фармацевтическую опасность как фактор обеспечения фармацевтической безопасности	109
4.1.2. Надлежащий отпуск лекарственных препаратов в аптечных организациях как фактор обеспечения фармацевтической безопасности	122
4.1.3. Своевременная идентификация нежелательных реакций лекарственных препаратов и информирование регуляторных органов как фактор обеспечения фармацевтической безопасности	129
4.2. Изучение факторов обеспечения фармацевтической безопасности на уровне потребителя	136
4.2.1. Информирование о нежелательных реакциях лекарственных средств и потенциально опасных лекарственных препаратах как фактор обеспечения фармацевтической безопасности на уровне потребителя	137
4.2.2. Факторы обеспечения фармацевтической безопасности на уровне потребителя	141
4.3. Рекомендации по улучшению взаимодействия в системе обращения лекарственных средств	147
<b>ОБЩИЕ ВЫВОДЫ</b>	152
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b>	155
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ</b>	183
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ</b>	184

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** В соответствии со «Стратегией национальной безопасности Российской Федерации до 2020 года» гарантированное снабжение населения высококачественными и доступными лекарственными препаратами является одним из главных направлений и приоритетов обеспечения национальной безопасности страны.

Многие аналитики относят сферу обращения лекарственных средств к зоне повышенного риска в связи с высокими темпами роста фармацевтического рынка, увеличением количества лекарственных средств, в том числе воспроизведенных лекарственных препаратов (ЛП), поступлением в оборот фальсифицированных и недоброкачественных ЛП. Несмотря на внедрение систем мониторинга безопасности лекарственных средств (ЛС) и международных стандартов качества, в настоящее время осложнения фармакотерапии остаются важнейшими проблемами современного здравоохранения, а расходы на их устранение являются значимыми не только для пациентов, но и для системы здравоохранения в целом.

Смертность в результате осложнений фармакотерапии вышла на четвертое место в мире после смертности от сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и травм [43]. Более 50% всех ЛС назначаются, реализуются или отпускаются ненадлежащим образом, и 50% пациентов принимают ЛС неправильно [151]. Ежегодно регистрируются тысячи случаев выявления недоброкачественных, фальсифицированных ЛС. Среди населения активно развивается концепция неконтролируемого самолечения, наносящая вред как пациентам, так и фармацевтической и медицинской отрасли.

Более десяти лет безопасность пациентов является предметом особого внимания Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и частью национальных программ во многих странах мира. В России в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) ежедневно поступают сообщения от сотрудников лечебно-профилактических учреждений

(ЛПУ), держателей регистрационных удостоверений (ДРУ), пациентов о случаях осложнений фармакотерапии, реализации недоброкачественных, фальсифицированных и контрафактных ЛП. Например, в 2015 г. в автоматизированные информационные системы Росздравнадзора поступило 23518 сообщений о побочных действиях, серьезных нежелательных реакциях (НР), непредвиденных НР, эпизодах терапевтической неэффективности ЛП. [64].

Важным звеном системы фармаконадзора могут являться фармацевтические специалисты, имеющие непосредственный контакт как с лекарственными препаратами, так и с потребителями. Однако в РФ их участие в мониторинге безопасности ЛП весьма незначительно, спонтанные сообщения в соответствующие службы отправляют единицы [121].

Таким образом, на сегодняшний день проблема обеспечения фармацевтической безопасности (ФБ) является актуальной в Российской Федерации, требует всестороннего анализа для выявления проблемных областей, что в дальнейшем позволит принимать обоснованные решения, позволяющие совершенствовать взаимодействие субъектов обращения лекарственных средств для сведения к минимуму риска, возникающего при применении ЛП у пациентов.

**Степень разработанности темы исследования.** Под руководством профессора В.К.Лепехина был внесен огромный вклад в развитие и становление системы контроля и мониторинга безопасности ЛС как отдельной области научно-практической деятельности в РФ. Сегодня сфера обеспечения безопасности ЛП является одним из главных направлений, в области которого ведутся разработки законодательной базы и проводятся масштабные исследования как в РФ, так и на уровне ВОЗ. Изучением проблем безопасного применения лекарственных препаратов занимались специалисты, аналитики и деятели науки как в нашей стране: В.Г.Кукес, А.В.Астахова, Б.К.Романов, Е.А.Ушкалова, В.В.Чельцов, Л.В.Мошкова, Ю.Б.Белоусов, С.К.Зырянов, Т.Б.Андрущишина, О.А.Вартанова, Ю.Ш.Гущина, Т.Е.Морозова, С.М.Ошорова, В.И.Петров, О.А.Рыжова, С.М.Рыкова, Е.Н.Хосева, З.К.Яворская, Р.И.Ягудина,

так и за рубежом: Aronson J.K., Aspden P., Bates D., Becker M.L., Beijer H.J., Bertoli R., Biriell C., Bootman JL, Bottiger Y., Chrischille E., Cronenwett LR, Edwards IR., Fletche A.P., Hansten P.D., Horn J.R., Leone R., Lindquist M., Longo, D.R., Magro L., Meyboom R., Olsson S., Sjoqvist F., Strandell J., Wolcott JA. и другие.

В исследованиях ученых: Г.Т.Глембоцкой, А.В.Гришина, В.В.Дорофеевой, О.И.Кныш, Т.П.Лагуткиной, Л.И.Лаврентьевой, Е.Е.Лоскутовой, Т.Л.Мороз А.И.Овод, С.Г.Сбоевой, А.В.Рудаковой, В.В.Ряженова, и др. при исследовании проблем фармацевтической помощи и лекарственного обеспечения населения рассматривались вопросы формирования выбора ЛП конечными и промежуточными потребителями, роли фармацевтических специалистов в управлении потребительским поведением и консультировании, которые непосредственно оказывают влияние на безопасное применение ЛП.

Фармацевтическая безопасность является предметом исследования Л.В.Мошковой, Э.А.Коржавых, Д.А.Кузнецова, Е.В.Третьяковой, И.В.Вороновича. Авторами затрагиваются понятийные аспекты и современная проблематика фармацевтической безопасности в РФ и мире. В работах Ю.В.Мирошниченко, Р.А.Голубенко исследуются угрозы ФБ в военном здравоохранении.

Однако до настоящего времени исследований, посвященных изучению и совершенствованию системы взаимодействия субъектов обращения ЛС с позиции обеспечения фармацевтической безопасности на различных уровнях оказания фармацевтической помощи, не проводилось, что и предопределило цели и задачи исследования.

**Цели и задачи исследования.** Целью настоящего исследования является разработка методических подходов к изучению и совершенствованию системы взаимодействия субъектов обращения ЛС в процессе оказания фармацевтической помощи для безопасного применения лекарственных препаратов.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

- проанализировать отечественные и зарубежные литературные данные о современном состоянии проблемы безопасности ЛС и выделить проблемные уровни взаимодействия в сфере обращения ЛС;
- обосновать возможность использования концепции ФБ, сформулировать понятийный аппарат, цели, задачи, принципы ФБ;
- разработать методический подход к фармакоэкономическому анализу затрат, связанных с потреблением ЛП и вызванных нежелательными реакциями лекарственных препаратов, на примере социально значимого заболевания;
- оценить влияние модификаций лекарственной терапии больных ВИЧ-инфекцией, обусловленных нежелательными реакциями ЛП, на затраты и зависимость расходов от способа закупки ЛП;
- разработать методический подход к изучению факторов обеспечения ФБ на проблемных уровнях взаимодействия субъектов обращения ЛП;
- выявить факторы, оказывающие воздействие на обеспечение ФБ на стадии отпуска ЛП из аптечных организаций и потребления, обобщить закономерности;
- сформировать концептуальную систему взаимодействия субъектов обращения ЛС с позиций ФБ и предложить направления ее совершенствования.

**Научная новизна работы.** Обоснована возможность использования концепции фармацевтической безопасности для исследования проблем взаимодействия субъектов обращения лекарственных средств, для ее реализации дополнен понятийный аппарат, обозначены основные цели, задачи и принципы, в частности, сформулированы понятия «фармацевтическая опасность», «фармацевтическая угроза» и др.

Для подтверждения гипотезы исследования разработан методический подход на основе фармакоэкономических представлений, позволяющий оценить затраты на изменение фармакотерапии в следствии НР ЛП у пациентов с ВИЧ-

инфекцией. Показана высокая частота модификаций антиретровирусной терапии по причине НР ЛП, что может увеличивать ее стоимость. По предложенной методике (на основе метода «стоимость заболевания») проведен сравнительный анализ стоимости изменений лекарственной терапии в условиях различной закупочной политики антиретровирусных ЛС и установлен рост прямых медицинских затрат.

Предложен методический подход к оценке взаимодействия на уровне аптечной организации и потребителя с позиции ФБ. Определены факторы обеспечения безопасности при оказании фармацевтической помощи.

На основе социологических исследований рассчитаны количественные показатели и выявлены зависимости между факторами обеспечения ФБ и характеристиками персонала (опытом работы, занимаемой должностью) на основе чего идентифицированы проблемы. На основе теории двойственности процессов рассуждения разработан алгоритм по корректировке ошибок при отпуске лекарственных препаратов из аптечных организаций.

Выявлены факторы обеспечения безопасности ЛП на уровне потребителей, установлены закономерности поведения. Предложены рекомендации по обеспечению взаимодействия на этапах отпуска и применения ЛП, которые позволяют уменьшить вероятность возникновения фармацевтических опасностей и угроз.

Сформирована система взаимодействия субъектов обращения ЛС в рамках концепции фармацевтической безопасности, в основе которой находится особое положение аптечной организации, позволяющее совершенствовать взаимодействия на этапе оказания фармацевтической помощи и повышать безопасность применения ЛП.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Теоретическая значимость исследования заключается в дальнейшем развитии концепции фармацевтической безопасности и продвижении системы мониторинга безопасности ЛП среди субъектов розничного звена фармацевтического рынка. А



также в фармакоэкономическом обосновании и развитии методологии оценки стоимости негативных последствий применения ЛП. Результаты настоящего исследования вносят теоретический вклад в фармацевтическое знание и сферу обеспечения безопасности ЛС.

Практическая значимость результатов исследования состоит в разработке предложений по совершенствованию взаимодействия в проблемных областях обеспечения фармацевтической безопасности субъектов обращения ЛС как на уровне ЛПУ в плане учета затрат на модификации лекарственной терапии в следствии НР ЛП, так и на уровне аптечных организаций для улучшения взаимодействия специалистов и потребителей с целью снижения угроз и опасностей при применении ЛП. По результатам исследования разработаны и внедрены:

- Методические рекомендации «Организация мероприятий по мониторингу эффективности и безопасности лекарственных средств в аптечных организациях»: Некоммерческое партнерство содействия развитию аптечной отрасли «Аптечная гильдия», Москва (акт внедрения от 21.09.15); ГУ ОТП «Фармация» Министерства здравоохранения Сахалинской области (акт внедрения от 03.03.2015); «Аптека №8» Хабаровского краевого ГУП (акт внедрения от 28.10.2015); ООО «Преамбула», сеть поликлиник, Москва (акт внедрения от 24.03.2015); ООО «Аралия-Фарм», Москва (акт внедрения от 17.08.2015); ООО «Магнолия-Фарм», Москва (акт внедрения от 20.08.2015); ООО «Альпиния-Фарм», Москва (24.08.2015); ООО «Ди Эс Фарм», Москва (акт внедрения от 26.08.2015); ООО «Акация-Фарм», Москва (акт внедрения от 28.08.2015); ООО «РМД» Русский медицинский дом», Москва (акт внедрения от 14.01.2016).
- Методика фармакоэкономического анализа затрат на модификации терапии по причине возникновения нежелательных реакций антиретровирусных лекарственных средств у пациентов с ВИЧ-инфекцией - в организации: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора Федеральный научно-

методический Центр по профилактике и борьбе со СПИД (акт внедрения от 01.04.2016)

- Методические рекомендации по корректировке ошибок при отпуске лекарственных препаратов из аптечных организаций - в аптечной организации: ООО «МаксФарм» (акт внедрения от 27.02.2014).
- Методические рекомендации для студентов, обучающихся по специальности «фармация», аспирантов и интернов по управлению и экономике фармации «Организация мероприятий по мониторингу эффективности и безопасности лекарственных средств в аптечных организациях» - в ВУЗе: ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» (акт внедрения от 20.01. 2016).

Результаты исследования используются в учебном процессе кафедры управления и экономики фармации Медицинского института РУДН по дисциплинам «Надлежащая фармацевтическая практика» и «Фармакоэкономика».

**Методология, объекты и методы исследования.** Методологической основой исследования явились современные концепции фармакоэкономических, социологических, маркетинговых исследований, труды ведущих ученых в области фармаконадзора, безопасности ЛС, осложнений фармакотерапии, управления и экономики фармации, терапии ВИЧ-инфекций, психологии, истории фармации, законодательные и нормативные правовые акты РФ.

Объектами исследования являлись: фармацевтические специалисты, работающие в аптечных организациях; посетители, обратившиеся в аптечные организации за лекарственными препаратами; ВИЧ-инфицированные пациенты, получающие антиретровирусную терапию; оптовые компании и производители, участвующие в закупочной деятельности; фармацевтический рынок и ассортимент лекарственных препаратов, используемый для лечения ВИЧ-инфицированных больных.

Источниками информации служили: индивидуальные регистрационные анкеты для фармацевтических работников (156); индивидуальные

регистрационные анкеты для потребителей (730); истории болезни пациентов с ВИЧ-инфекцией (102); данные государственных аукционов и контрактов на закупку ЛС (1393); данные статистической отчетности регуляторных органов РФ в сфере здравоохранения; государственный реестр ЛС.

В процессе исследования использованы: общенаучные методы (сравнение, описание, исторический и логический), системный подход, а также специфические методы – социологические, фармакоэкономические (анализ «стоимость заболевания»), контент-анализ, теория двойственности процессов рассуждения, статистические (анализ таблиц сопряженности). Обработка информации и результатов осуществлялась с помощью современных компьютерных технологий – пакета программ Microsoft Office (Excel, Word, Access, Visio), Adobe Photoshop CS6, IBM SPSS Statistics Version 21.

Методы исследования: логический, статистический, социологический, фармакоэкономический, математический, маркетинговый, метод комбинированного анализа документов, метод контент-анализа и др.

#### **Положения, выносимые на защиту.**

- обоснование концепции фармацевтической безопасности, ее принципы, цели и задачи, понятийный аппарат;
- методический подход к ретроспективному фармакоэкономическому анализу затрат на модификации фармакотерапии по причине возникновения нежелательных реакций лекарственных препаратов;
- результаты оценки затрат на модификации фармакотерапии по причине возникновения НР ЛП у пациентов с ВИЧ-инфекцией;
- методический подход к исследованию факторов обеспечения фармацевтической безопасности на уровне аптечной организации и потребителя;
- результаты социологического исследования аптечных работников и потребителей по поводу обеспечения безопасности на этапах отпуска и применения ЛП;

- система взаимодействия субъектов обращения ЛС, основанная на концепции фармацевтической безопасности, направления и рекомендации по ее совершенствованию в процессе оказания фармацевтической помощи.

**Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук.** Диссертация выполнена в соответствии с планом научных исследований кафедры управления и экономики фармации Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность полученных результатов обеспечивается достаточным количеством объектов исследования, репрезентативными выборками и адекватным использованием общенаучных, экономико-математических и фармакоэкономических методов.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Диссертация выполнена по специальности 14.04.03 – организация фармацевтического дела и соответствует паспорту специальности 14.04.03 – организация фармацевтического дела, а именно области исследования, указанной в пунктах: 2 – Изучение особенностей организации лекарственного обеспечения населения в условиях ОМС и рынка; 3 – Анализ рынка лекарственных средств; 10 – Разработка проблем фармакоэкономики.

**Апробация результатов исследования.** Основные результаты исследования доложены и обсуждены на: межкафедральной конференции специальных кафедр медицинского института (кафедра управления и экономики фармации, кафедра общей и клинической фармакологии) и факультета повышения квалификации медицинских работников (кафедра технологии получения лекарств и организации фармацевтического дела) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва, 2015 г.); межрегиональной научно-практической конференции «Качество лекарственной помощи населению региона в условиях бизнес-климата на фармацевтическом рынке» (Хабаровск, Южно-Сахалинск, 2015 г.); IV Всероссийской научной конференции студентов и

аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (Санкт-Петербург, 2014); IV международной научной конференции «Science4health 2012» (Москва, 2012); III международной студенческой научной конференции с участием молодых ученых «Клинические и теоретические аспекты современной медицины» (Москва, 2011); II международной студенческой научной конференции с участием молодых ученых «Клинические и теоретические аспекты современной медицины» (Москва, 2010); Второй международной конференции «Информация о лекарственных средствах – качественному использованию лекарств» (Казань, 2010); международной научно – практической конференции «21st European Students' Conference» (Берлин, 2010).

**Личное участие автора.** Основная часть исследования (не менее 90% общего объема) выполнена лично автором диссертационной работы. Автором поставлены задачи исследования, составлена программа, разработана структура и инструментарий исследований, выбраны основные методы исследования, критически проанализированы литературные источники, проведен анализ нормативно-правовой документации, официальных и справочных источников информации, собраны экспериментальные данные, которые представлены в виде информационных баз данных, а также проведены обработка и анализ полученных результатов, сделаны обоснованные выводы.

**Публикации.** По материалам исследования опубликовано 11 печатных работ, в том числе 4 в рецензируемых научных изданиях из перечня ВАК Министерства образования и науки РФ и 1 в журнале, включенном в систему цитирования Science Citation Index Expanded.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, общих выводов, изложенных на 154 страницах текста компьютерного набора, 9 приложений; содержит 35 таблиц, 19 рисунков. Библиографический список включает 217 источников, в том числе 88 – на иностранных языках.

# ГЛАВА 1. ИСТОРИЧЕСКОЕ И ПРАГМАТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В СИСТЕМЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

## 1.1. Проблема безопасности лекарственных средств на современном этапе развития здравоохранения

Постановлением Правительства РФ от 15 апреля 2014 г. N 294 утверждена государственная программа РФ "Развитие здравоохранения" [76]. Среди всех прочих целей и основных направлений реализации данной программы значится «обеспечение граждан РФ эффективными и безопасными лекарственными препаратами и медицинскими изделиями», а непосредственными результатами ее реализации предполагается снижение смертности среди здорового населения и населения с различными заболеваниями, улучшение качества жизни, увеличение продолжительности жизни населения и др. При этом здоровье граждан рассматривается в качестве невозобновляемого ресурса, который является ключевым фактором благополучия и процветания общества [35, 21].

В настоящее время фармацевтический рынок является одним из стратегических секторов для экономики и социального развития любой страны мира [79, 123]. Высокая наукоемкость, применение передовых технологий в данной отрасли оказывают значительный мультипликативный эффект на химическое производство, сельское хозяйство, машиностроение, научную деятельность [127]. Очевидно, что уровень развития фармацевтической промышленности непосредственно влияет на обеспеченность населения ЛС и качество медицинского обслуживания.

По некоторым данным ежегодно регистрируются и одобряются для применения сотни инновационных ЛС, а около 30% национальных бюджетных средств здравоохранения во многих странах расходуется на ЛС [151]. По прогнозам Института информационного обеспечения здравоохранения (IMS

Institute for Healthcare Informatics) емкость мирового фармацевтического рынка к 2017 году превысит 1,2 трлн. дол. США [214].

Прогресс в разработке и внедрение в практику новых ЛП способствует более эффективной терапии заболеваний, снижению смертности и повышению качества жизни населения. Однако известно, что наравне с пользой ЛС могут нести и потенциальные риски для пациентов.

Внедрение в клиническую практику инновационных препаратов с высокой биологической активностью, растущая сенсбилизация населения к биологически активным и химическим веществам, нерациональное использование ЛС, полипрагмазия, медицинские ошибки, присутствие на фармацевтическом рынке большого количества дженериков, часть из которых не соответствует критериям качества, повысило риски развития нежелательных реакций при лекарственной терапии [59, 63].

Под термином «нежелательная реакция» следует понимать непреднамеренную неблагоприятную реакцию организма, которая может быть связана с применением ЛП [112].

Вопросы безопасности лекарственной терапии в настоящее время остаются весьма актуальными ввиду бремени, которое накладывают НР, возникающие на фоне применения ЛС как на пациентов, так и на здравоохранение в целом [119].

Масштаб проблемы подтверждают статистические данные. По данным ВОЗ, НР ЛС входят в десятку ведущих причин смертности во многих странах мира [13, 184]. Считается, что 2-3% в общей популяции людей страдают от побочного действия ЛС [203]. Исследования 2004 г. показали, что около 6,5% случаев госпитализации случаются по причине возникновения НР у пациентов [186]. В более поздних исследованиях было выявлено, что данный показатель может достигать 15,7% [175]. Установлено, что негативные последствия применения ЛС возникают у 10-20% госпитализированных больных, в развивающихся странах данный показатель составляет 30-40% [43]. В некоторых

странах (данные ВОЗ) на купирование осложнений фармакотерапии расходуется до 20% бюджета [187].

Неблагоприятное воздействие ЛП является, как правило, следствием их фармакологической активности или неординарной реакции организма пациента [43]. Первое возможно объяснить тем, что большинство современных ЛС являются агентами, прямо или опосредованно усиливающими, стабилизирующими или блокирующими различные биохимические процессы. Известно, что влияние ЛС на активность различных биохимических процессов редко носит однозначный характер. Индукция одних процессов может сопровождаться ингибированием других. Кроме того, стимуляция или угнетение одних и тех же механизмов в разных тканях и органах приводит к совершенно противоположным биологическим и клиническим последствиям [50].

Таким образом, ЛС оказывает влияние не только на патологический процесс, но и затрагивает другие ткани, органы, системы органов, вызывая те или иные изменения в них. Данные изменения могут приводить как к незначительным нарушениям, так и к серьезным осложнениям с летальными исходами [43].

Чаще всего НР ассоциируются у врачей, работников аптек с аллергическими реакциями на ЛС. Однако подавляющее большинство осложнений фармакотерапии составляют другие типы явлений, о которых работники здравоохранения информированы значительно хуже [154].

С целью выявления, анализа, изучения причин, механизмов, частот возникновения НР у пациентов перед использованием в широкой клинической практике исследуемые ЛП подвергаются длительным доклиническим и клиническим испытаниям, на каждом этапе которых внедрены системы контроля качества, эффективности и безопасности исследуемой продукции (рисунок 1). Тем не менее, одним из факторов, усугубляющих ситуацию с возникновением осложнений фармакотерапии в пострегистрационной практике применения ЛП, является наличие неизвестных НР, которые не были выявлены в ходе предрегистрационных клинических испытаний.



Сбор данных по безопасности исследуемых ЛП в ходе клинических исследований имеет ряд ограничений вследствие того, что:

- клинические исследования проводятся в строго контролируемых условиях в течение относительно короткого промежутка времени;
- пациенты, включенные в клинические исследования, отбираются в ограниченном количестве и по строгим критериям;
- для выявления редкой НР, встречающейся у 1 из 10 000 человек, принимающих ЛС, необходимо пролечить 30 000 человек, поэтому в ходе клинического исследования крайне затруднительно выявить редкие НР;
- информация о соотношении польза/риск ЛС у особых групп пациентов (дети, пожилые пациенты, беременные или кормящие женщины, пациенты с нарушением функции печени или почек и др.) часто неполна или недоступна;
- информация о лекарственном взаимодействии, как правило, может быть получена только при использовании ЛС в реальных условиях клинической практики [13].



**Рисунок 1 – Системы контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств в пред- и пострегистрационном периоде**

Таким образом, перед выходом на рынок безопасность и эффективность большинства ЛС исследуется на ограниченном количестве специально

отобранных индивидов. В некоторых случаях менее 500 и в редких случаях более 5000 лиц получают препарат перед его регистрацией [185].

В реальной клинической практике новый препарат принимают пациенты, имеющие сопутствующие заболевания, требующие применения других ЛС. Возраст пациентов, взаимодействие лекарств между собой или с пищевыми продуктами – факторы, которые могут существенно изменять переносимость препарата [40].

Всемирной организацией здравоохранения были выделены основные риски развития НР [53]:

- ошибки в постановке диагноза;
- назначение ненадлежащего ЛС или несоответствующих его дозировок;
- невыявленное медицинское, генетическое или аллергическое состояние, которое может спровоцировать развитие НР;
- самолечение и нарушение пациентом предписаний приема ЛС;
- взаимодействие с другими ЛС, средствами народной медицины и некоторыми продуктами питания;
- использование недоброкачественных и фальсифицированных ЛС, которые могут быть неэффективными, а зачастую и смертельно опасными.

Как показывает медицинская практика, подавляющее большинство предотвратимых осложнений лекарственной терапии развивается вследствие медицинских ошибок. По данным исследований, в развитых странах как минимум одному пациенту из десяти наносится вред при оказании стационарной медицинской помощи [141]. Затраты на терапию осложнений, вызванных медицинскими ошибками, находятся в пределах от 6 млрд. до 29 млрд. долл. США. Представленный отчет Института Медицины США «Человеку свойственно ошибаться. Создание безопасной системы здравоохранения» содержит доказательства того, что количество медицинских ошибок превышает количество смертей вследствие СПИДа, автокатастроф и онкологических заболеваний

молочной железы вместе взятых [174]. По данным Федерального Фонда Обязательного Медицинского Страхования в России из 8 млн. ежегодно проводимых экспертиз качества медицинской помощи каждая десятая экспертиза выявляет случаи неправильного лечения лекарственными средствами [9]. Первые исследования по анализу НР, инициированные в 1984 г., показали, что в исследуемой популяции у 19,4% пациентов возникали НР, и 17,7% данных НР было возможно предотвратить [192]. По результатам более позднего исследования (2007 г.) в США ежегодно предотвратимыми являются от 380000 до 450000 случаев возникновения НР [140]. Существует несколько наиболее распространенных типов ошибок при применении ЛС в клинической практике [43]:

- назначение, отпуск или применение неправильного ЛС;
- назначение ЛС пациенту с гиперчувствительностью к нему;
- одновременное назначение ЛС, вступающих в лекарственные взаимодействия;
- назначение, приготовление или введение неправильной дозы ЛС;
- неправильный путь введения ЛС;
- пропуск дозы, неправильная кратность введения;
- смешивание в одной емкости несовместимых ЛП для внутривенного введения;
- ошибки, связанные с переключением с одного пути введения ЛС на другой.

В соответствии с Концепцией безопасности ВОЗ «необходимо снижение излишнего вреда, наносимого системой здравоохранения, до допустимого минимума. Уровень допустимого минимума должен определяться на основании общей оценки всех современных данных, а также конкретной ситуации, и соотношения нанесенного вреда с потенциальным риском при отсутствии вмешательства или при альтернативном способе терапии» [213].

Однако ошибки при назначении ЛП возникают как у начинающих, так и у опытных специалистов здравоохранения, при этом частота ошибок может достигать 8,9 случаев на сто выписанных рецептов [152, 161].

В датском отчете 2004 г. о безопасности пациентов и ошибках при применении ЛП говорится, что до 0,6% рецептов в Великобритании содержали ошибки, и до 15,2% из этих ошибок затрагивали пациентов, а 8,7% ошибок могли привести к летальному исходу [173]. По данным различных исследований, уровень ошибок при отпуске ЛП из внебольничных аптек находится в пределах от 0,01% до 3,32%. В аптеках ЛПУ данный показатель – от 0,02% до 2,70% [166].

Значительная часть ошибок (38,0%) происходит на этапе применения ЛП из-за нарушений «пяти правил» (правильные: ЛП, доза, способ применения, время применения, пациент) [143]. Причиной, по которой они нарушаются, могут быть похожие упаковки, отсутствие двойного контроля, отсутствие информации о показаниях к применению ЛП, неразборчиво написанные рецепты, нехватка специалистов и др. [89, 179, 200]. Многие эксперты в области безопасности пациентов говорят о наличии множества системных ошибок, возникающих не по вине человека. Существует некое постоянное количество ошибок, возникающих из-за несовершенства рабочих процессов [178]. Однако, это не должно освобождать отдельного работника от ответственности и от необходимости выявлять, анализировать и предотвращать ошибки [144, 165]. Добровольное сообщение информации о медицинских ошибках играет важную роль для предотвращения повторения медицинских ошибок, однако, большая часть ошибок остается неизвестна [131].

Другой проблемой, которая способствует риску развития НР и росту осложнений фармакотерапии является неконтролируемое самолечение. Поскольку стоимость лечения бывает достаточно высока, население переориентируется с терапии заболеваний на их предотвращение и поддержание себя в работоспособном состоянии [44]. В качестве одного из направлений совершенствования медицинской и фармацевтической помощи ВОЗ рекомендует

использование концепции «осознанного контролируемого самолечения», обсуждение которой началось с 1979 г. Неотъемлемой частью данной концепции являются вопросы самостоятельного выбора ЛП, отпускаемых без рецепта врача [97]. В современном мире люди приобретают все больше и больше ЛС, а число ЛП, доступных без рецепта, постоянно увеличивается [2]. На фоне популяризации концепции самолечения у пациентов значительно повышаются риски развития НР, случаев неэффективности ЛП, передозировок, развития резистентности микроорганизмов. Возникновение осложнений фармакотерапии может быть обусловлено применением ошибочных ЛС, постановкой неверного диагноза, нарушением режима приема ЛП, лекарственными взаимодействиями, использованием ЛС без учета противопоказаний, ошибочным путем использования ЛП и пр. [195, 17, 182, 164, 190, 67, 90]. Таким образом, в странах с обширной линейкой зарегистрированных безрецептурных ЛП значительно увеличиваются риски развития НР в результате самостоятельного лечения [199]. По данным ВЦИОМ, 33,0% жителей России сегодня предпочитают самолечение квалифицированной медицинской помощи.

В РФ, в свою очередь, ситуацию усугубляет практика безрецептурного отпуска рецептурных ЛП. С конца XX века в стране наблюдалась тенденция к ухудшению ситуации с назначением и отпуском ЛП рецептурной группы. В денежном выражении на рецептурные ЛП приходится около половины всех совершающихся продаж в российских аптечных организациях. Проблемы отечественной медицины на уровне поликлинического звена обуславливают: отсутствие в ЛПУ необходимых рецептурных бланков, очереди на прием к врачам, назначение устаревших ЛП и отсутствие комплексного подхода к лечению и пр. [37]. Вследствие недовольства пациентов оказанием поликлинических услуг аптечные организации становятся первым пунктом обращения за ЛП при возникновении ряда заболеваний [36, 116]. Специалисты фармацевтических организаций также отмечают, что пациенты редко обращаются в аптечные организации для приобретения рецептурного ЛП, имея при себе

рецептурный бланк, оформленный надлежащим образом. Все чаще наблюдается деградация культуры рецепта и его подобием служат отрывные листы, стикеры и пр. с пометками врача, что снижает возможность надлежащего контроля при отпуске ЛП, провоцирует ошибки и т.д. [101]. Встречаются случаи, когда пациенты приходят в аптеку даже с амбулаторными картами, где зафиксировано назначение [18]. В связи с широкой распространенностью данных тенденций сценарии развития НР в амбулаторных условиях становятся непредсказуемыми, что обуславливает тяжелейшие последствия для здоровья пациентов.

Важное место в развитии осложнений фармакотерапии принадлежит лекарственным взаимодействиям. Проблему взаимодействия ЛС между собой, с употребляемой человеком продукцией, с организмом и пр. можно рассматривать как один из наиболее сложных вопросов, стоящих перед современной фармакологией и фармацевтикой. Нежелательные последствия лекарственных взаимодействий проявляются у 3–5% пациентов, получающих одновременно 2–5 ЛС. При приеме 5–10 ЛС риск лекарственных взаимодействий увеличивается до 50,0%. Возникновение НР могут быть и следствием взаимодействия ЛС с пищей и этиловым спиртом [108]. Непонимание и недооценка пациентами опасности применения ЛП совместно с алкогольсодержащей продукцией является значимым фактором, способствующим развитию осложнений фармакотерапии. Известно около 942 лекарственных средств (6241 торговых наименований), способных вступать во взаимодействия с этанолом [132]. Существуют два типа взаимодействий этанола с ЛП:

- фармакокинетические взаимодействия – алкоголь вмешивается в метаболизм ЛП. Как правило, подобные взаимодействия, происходят на уровне гепатобилиарной системы, где метаболизм этанола и ЛП осуществляется под действием одних и тех же ферментов.
- фармакодинамические взаимодействия – алкоголь потенцирует эффекты ЛП, как правило, на уровне центральной нервной системы (например, седативный эффект и т.д.)

Учитывая тот факт, что некоторые ЛП содержат более одного действующего вещества, их совместное применение с алкогольсодержащей продукцией является крайне опасным и непредсказуемым [133]. По данным некоторых исследований, около 25,0% всех поступлений в отделения неотложной помощи связаны с взаимодействием ЛС с алкоголем [198]. Количество менее серьезных последствий этих взаимодействий оценить трудно, т.к. большинство из них остаются нераспознанными или незарегистрированными [108].

Росту числа осложнений фармакотерапии способствует поступление на фармацевтический рынок недоброкачественных и фальсифицированных ЛС. По данным Росздравнадзора доля недоброкачественных ЛС, выявленных в ходе государственного контроля качества в 2015г. в РФ, составила 4,3% в общем объеме проверенных образцов, что превышает данный показатель 2014г. (2,5%). Кроме того, 0,9% всех ЛС, поступивших в обращение в 2015г., были изъяты в связи с недоброкачественностью (2014г. - 0,5%) [64]. В последние годы оборот фальсифицированных лекарственных препаратов составляет около 0,02% от общего числа серий, ежегодно поступающих на фармацевтический рынок России [39]. По данным ВОЗ, масштабы фальсификации могут варьировать, и доля фальсификата в разных странах может составлять от одного до нескольких десятков процентов от объема всего рынка ЛП [62]. На сегодняшний день основные сложности борьбы с фальсифицированными ЛП связаны, во-первых, с тем, что определить реальные масштабы их обращения на рынке практически невозможно, поскольку официальные статистические данные отражают лишь количество выявленных фальсифицированных ЛС. Во-вторых, технологии изготовления фальсификата с каждым годом совершенствуются, поэтому отличить подлинный ЛП от подделки можно, лишь обладая специальными знаниями, опытом и технологиями [124].

Как показывают литературные данные, помимо определенных ВОЗ, существуют и другие причины возникновения НР. В частности, риск

возникновения НР имеется у пациентов различных возрастных групп. Однако дети, наряду с пожилыми людьми, а также беременными и кормящими женщинами, являются одной из уязвимых групп пациентов [40].

Недостаточное количество клинических исследований, проводимых с участием детей, приводит к практике назначения лекарств off-label (не по инструкции – с нарушением возрастных ограничений, показаний, дозы или частоты введения, пути введения или технологии приготовления). Недостатком фармакокинетических исследований в педиатрии объясняется отсутствие детских лекарственных форм, что, в свою очередь, приводит к трудностям дозирования препаратов [40]. По данным исследований, назначение ЛП не по показаниям в педиатрической практике колеблется в пределах от 18,0% до 65,0% в условиях стационарного лечения и в пределах от 11,0% до 31,0% при оказании первичной медицинской помощи [172]. Недостаточные дозы ЛС становятся причиной неэффективности или развития резистентности к лечению, при превышении дозировок увеличивается частота дозозависимых НР. Вследствие различий в фармакокинетике ЛС у взрослых и детей могут наблюдаться различные НР. В 10,0% случаи возникновения НР у детей ведут к госпитализации [206].

Относительно пациентов пожилого возраста исследования, проведенные в разных странах мира, показывают, что частота осложнений фармакотерапии, связанных с применением ЛС у госпитализированных больных старше 60 лет в 2–3 раза выше, чем у больных моложе 30 лет [10]. Риск развития осложнений лекарственной терапии обусловлен как возрастными изменениями фармакодинамики и фармакокинетики, так и сопутствующими хроническими заболеваниями и связанной с ними полипрагмазией [108]. Одна из шести госпитализаций пациентов пожилого возраста возникает в результате возникновения НР при использовании ЛС [142]. Для пациентов старше 75 лет данный показатель возрастает до одного случая из трех [149, 196]. В стационарных условиях НР наблюдаются у одного из шести пациентов пожилого возраста [212]. В амбулаторных условиях потенциально ошибочные ЛП



принимает один из пяти пациентов пожилого возраста [146, 150, 197]. Назначение потенциально нерекомендуемых ЛП пожилым людям является существенной проблемой, которая может быть причиной снижения качества их жизни, повышения риска неблагоприятных клинических исходов, увеличения заболеваемости и смертности у гериатрических пациентов и, кроме того, повышения стоимости лечения. В клинической практике необходимо использование инструментов для оптимизации фармакотерапии у данной категории пациентов, таких как критерии Бирса (критерии Американской гериатрической ассоциации), что может препятствовать ненадлежащему назначению ЛП пожилым людям [98]. Несмотря на широкую распространенность в других странах, в РФ критерии Бирса до сих пор использовались редко [22].

Во время беременности как для здоровья матери, так и для здоровья плода или новорожденного ребенка безопасное применение ЛС играет ключевую роль.

В одном из самых масштабных исследований, выполненном ВОЗ, обнаружено, что среди 14778 беременных из 22 стран мира 86,0% женщин принимали, по крайней мере, одно ЛС, при среднем показателе 2,9 (от 1 до 15) используемых ЛП [181]. К настоящему времени накоплен значительный опыт, свидетельствующий о том, что практически любое ЛС, назначаемое беременной, в той или иной степени проникает через плаценту, и многие из ЛС могут оказывать неблагоприятное воздействие на развивающийся плод или новорожденного. Наибольшую опасность представляют тератогенные эффекты ЛП, под которыми традиционно понимают развитие анатомических пороков у плода [95]. В целом врожденные аномалии встречаются у 2-3% новорожденных, причем у 20,0% из них – множественные [211, 168]. Считается, что ЛС обуславливают около 1,0% всех врожденных аномалий [107]. По данным других исследований доля врожденных аномалий, вызванных ЛС, составляет до 5,0% [95]. Однако оценить их точный вклад в развитие врожденной патологии сложно в силу многих причин. Одна из наиболее важных – отсутствие достоверных сведений о применении ЛС беременными. В связи с отсутствием

основанных на доказательствах данных, акушерская практика представляется специалистам как деятельность с наиболее труднодоступной информацией об использовании ЛС [188]. Для оценки перинатального риска и безопасности большинства ЛС, предлагаемых женщинам репродуктивного возраста, как правило, нет данных об использовании этих ЛС при беременности [45]. Обычно тератогенные свойства ЛС и связь между воздействием ЛС и исходом беременности обнаруживаются в ходе эпидемиологических исследований [194]. Ежегодно потенциально тератогенные ЛС назначаются миллионам женщин репродуктивного возраста [202]. На основании экспериментальных данных, а также результатов клинических наблюдений, ЛС по степени риска для плода в ряде стран принято разделять на категории от «А» (безопасные) до «D» (противопоказанные в период беременности). Выделяют также категорию «X», в которую включены ЛП, абсолютно противопоказанные в период беременности [157]. По результатам исследований, в США около 6,0% пациенток во время беременности подвергаются воздействию ЛС категорий D или X [137, 176].

Кроме того, различные ЛС могут с той или иной способностью проникать в грудное молоко в период лактации. Эпидемиологическими исследованиями установлено, что новорожденные в среднем имеют контакт с 18 ЛП, и у одной трети возникают те или иные НР. Вместе с тем отдаленные последствия длительного поступления ЛС с грудным молоком остаются неизученными и неизвестными [53]. Таким образом, проблема безопасности, эффективности и качества ЛС является на сегодняшний день одной из ключевых в системе мирового здравоохранения и привлекает к себе внимание врачей, фармацевтических работников, пациентов, производителей ЛС и органов государственного регулирования.

## 1.2. Исторические аспекты и предпосылки развития контроля безопасности лекарственных средств

Становление системы обеспечения безопасности ЛС началось более 30 лет назад, когда на двадцатой Всемирной Ассамблее Здравоохранения была принята резолюция о запуске проекта, целью которого было изучение возможностей создания международной системы контроля НР ЛС. Данная резолюция легла в основу Программы ВОЗ по международному мониторингу ЛС [51].

На основании изучения литературных данных предлагается выделить пять исторических этапов, которые актуализируют принципы фармаконадзора как отдельного направления медицинской науки и наглядно демонстрируют формирование и развитие во времени тех или иных потребностей системы здравоохранения в надлежащем контроле применения ЛП.

### Первый этап. «Талидомидовая трагедия».

Существует мнение, что исторические предпосылки для формирования фармаконадзора как отдельной научной области существовали уже в XIX веке, но с точки зрения практического применения современное понимание фармаконадзора начинается с Талидомидовой катастрофы [217].

ЛП *талидомид* был рекомендован беременным пациенткам в качестве снотворного успокоительного средства. В отсутствие надлежащих исследований и системы информирования о НР препарат был зарегистрирован во многих странах мира и активно применялся в начале 1960-х годов у беременных пациенток. Впоследствии был выявлен тератогенный эффект данного ЛС. Было установлено, что в Западной Европе в общей сложности более 10 тысяч детей родились с деформациями конечностей по типу фокомелии и другими пороками развития вследствие применения ЛП *талидомид* их матерями во время беременности [100].

В результате Талидомидовой трагедии:

- a. Были выявлены следующие потребности системы здравоохранения:

- необходимость в надлежащих клинических испытаниях до регистрации лекарственных средств;
- необходимость в государственном регулировании обращения ЛС;
- необходимость в создании системы мониторинга и учета любых неблагоприятных последствий применения ЛС.

б. Были установлены следующие положения, которые легли в основу современного фармаконадзора [217]:

- необходимость мер по минимизации рисков при применении ЛС;
- исключение любого неоправданного применения ЛС во время беременности.

В течение нескольких лет после данного инцидента была внедрена система добровольного (или "спонтанного") информирования (система спонтанных сообщений, система раннего предупреждения).

Второй этап. Окуло-мукокутанный синдром при применении ЛС *практолол*.

*Практолол*, являющийся бета-адреноблокатором, был впервые применен в 1970 г. для лечения стенокардии и сердечных аритмий. В 1974 г. была выявлена взаимосвязь между продолжительным применением препарата и тяжелой формой идиосинкразических реакций замедленного типа (окуло-мукокутанный синдром), что привело к отзыву всех пероральных форм ЛС *практолол* [88]. Как и в случае с *талидомидом*, осложнение фармакотерапии развилось у нескольких тысяч пациентов, прежде чем была установлена причинно-следственная связь с применением препарата.

Фундаментальная проблема в случае с ЛС *практолол* заключалась в неправильной идентификации сигналов по безопасности, несмотря на имеющиеся системы раннего предупреждения. Вероятно, из-за необычной природы синдрома (сухость глаз, кожная сыпь, непроходимость кишечника) и длительного латентного периода (в среднем почти два года), о случаях не сообщалось, пока они не были выявлены в медицинской литературе и ретроспективно изучены [217].

В результате инцидента с ЛС *практолол*:

- а. Были выявлены следующие потребности системы здравоохранения:
  - потребность в более систематических методах изучения постмаркетинговой безопасности ЛС.
- б. Были установлены следующие положения, которые легли в основу современного фармаконадзора:
  - некоторые НР ЛС невозможно выявить на этапе доклинических и клинических исследований;
  - спонтанные системы информирования не всегда эффективны;
  - НР и их клинические проявления с длительным латентным периодом могут не расцениваться работниками здравоохранения как осложнения конкретной фармакотерапии.

Таким образом, к концу 1970-х годов были предложены системы для усиленного мониторинга новых ЛП. Одна из систем «рецепт-событие-мониторинг» функционирует по настоящее время в Великобритании. Основная концепция данной системы заключается в систематическом мониторинге пациентов, которым был назначен новый ЛП. Связь с пациентом в рамках данной модели осуществляется посредством выписанных рецептов.

#### Третий этап. Инцидент с ЛС *беноксапрофен*.

*Бенакспрофен* – противоревматическое ЛС, которое с 1979 г. начало входить в клиническую практику как средство с низкой вероятностью возникновения желудочных кровотечений. Однако в практике на фоне применения ЛП наблюдались летальные поражения печени у десятков пациентов пожилого возраста. Следует отметить, что перед регистрацией ЛП исследования на пациентах гериатрической группы не проводились. Кроме того, на фоне применения препарата у многих пациентов наблюдалась ярко выраженная светочувствительность, о возможности возникновения которой, больные проинформированы не были и свободно подвергались воздействию солнечных лучей. За короткий период времени методом спонтанных сообщений были

зарегистрированы тысячи случаев неблагоприятного воздействия ЛП, однако посредством примитивных компьютерных систем обработать такой объем информации не представлялось возможным.

В результате инцидента с ЛС *бенакспрофен*:

- а. Были выявлены следующие потребности системы здравоохранения:
  - необходимость в специальных компьютерных системах для обработки больших объемов информации по безопасности ЛП в кратчайшие сроки.
- б. Были установлены следующие положения, которые легли в основу современного фармаконадзора:
  - противоречивые данные о причинно-следственной связи в каждом конкретном случае – объективная причина для организации официальных постмаркетинговых исследований;
  - организация клинических исследований в той популяции, в которой предполагается использование данного исследуемого препарата;
  - обязательное информирование пациентов о возможных НР;
  - усиленный мониторинг безопасности новых зарегистрированных ЛП.

Впоследствии после отзыва ЛС *бенакспрофен* и некоторых других нестероидных противовоспалительных ЛС, были внедрены в практику Принципы оценки безопасности зарегистрированных ЛП (Safety Assessment of Marketed Medicines - SAMM).

#### Четвертый этап. Проблемы с безопасностью комбинированных пероральных контрацептивов.

В 1995 г. ВОЗ были опубликованы данные анализа, подтверждающие факт того, что комбинированные оральные контрацептивы (КОК) третьего поколения связаны с повышенным риском венозного тромбоза в большей степени, чем КОК второго поколения [170].

Через несколько месяцев были обнародованы данные трех дополнительных исследований, которые доказывали пользу препаратов третьего поколения, превышающую риск развития осложнений. Пациенты были проинформированы

об отсутствии необходимости в отмене терапии. Тем не менее, преувеличенные данные об опасности, освещенные в СМИ, заставили многих пациенток отказаться от приема ЛП. В отсутствие общей системы и отлаженных международных практик в области фармаконадзора, регуляторные органы и эксперты разных стран Европы и мира имели различную точку зрения в решении проблем с безопасностью КОК. Спустя несколько лет в 2001 г. была сформирована общая позиция по данному вопросу.

Позднее исследованиями была доказана случайная природа выявленных НР, но сформировавшаяся проблема своим масштабом показывала результат ненадлежащего использования СМИ.

В результате проблем с КОК:

а. Были выявлены следующие потребности системы здравоохранения:

- необходимость более широкого международного сотрудничества в области контроля безопасности ЛС;
- необходимость в разработке более эффективных инструментов коммуникации в отношении неблагоприятного воздействия ЛС;
- необходимость контроля информации о безопасности ЛС, распространяемой в СМИ.

б. Были установлены следующие положения, которые легли в основу современного фармаконадзора:

- одни и те же ЛС в разных дозировках могут оказывать различное влияние на организм;
- ЛС из одной и той же группы могут иметь различное действие.

Пятый этап. Проблемы с безопасностью ЛП последних десятилетий.

В последние годы проблемы с безопасностью ЛП стали выявляться все чаще. Причиной тому является отлаженная централизованная система мониторинга безопасности ЛП. Более 120 лекарственных средств отозвано с рынка Европейского Союза (ЕС) за последние 10 лет в связи с проблемами по безопасности [58]. Одними из наиболее значимых выявленных случаев,

связанных с осложнениями лекарственной терапии за последние десятилетия, стали: увеличение смертности астматиков на фоне применения ингаляционных бета-адреномиметиков (1989 г.), тератогенные эффекты терапии витамином А (1990 г.), синдром Рейя при применении *ацетилсалициловой кислоты* (1990 г.), осложнения в виде гемолитической анемии на фоне применения ЛС *индинавир* (1997 г.), сердечно-сосудистые осложнения терапии селективными ингибиторами ЦОГ-2 (2004 г.) и многие другие [43]. В результате обнаруженных в последние годы проблем, связанных с безопасностью ЛС:

- а. Были выявлены следующие потребности системы здравоохранения:
  - необходимость в открытом доступе к данным клинических исследований;
  - необходимость в тщательном изучении воздействия ЛП на пациентов детского возраста;
  - необходимость в информировании пациентов о НР ЛС;
  - необходимость в увеличении полномочий регуляторных органов в области контроля безопасности ЛС.
- б. Были установлены следующие положения, которые легли в основу современного фармаконадзора:
  - каждый полученный сигнал по безопасности ЛС должен быть тщательно исследован;
  - важные данные по безопасности ЛС могут быть получены из клинического исследования, изначально организованного с другой целью;
  - в клинических исследованиях адекватное выявление проблем по безопасности ЛС возможно только при наличии соответствующего ЛП сравнения;
  - использование ЛС не по показаниям у детей является серьезной проблемой, связанной с безопасным применением ЛС;



- оценка соотношения польза-риск для каждого ЛС должна быть комплексной.

Как видно из вышеизложенного, основными аспектами формирования понятия контроля безопасности ЛС послужили те или иные осложнения лекарственной терапии различного масштаба, характера и природы, произошедшие за последние полвека. Можно утверждать, что в этот период произошло становление понятия, основных принципов и идеологии данной научно-практической области медицинской и фармацевтической науки. Но, несмотря на достаточно быстрый темп становления, система контроля безопасности ЛС на сегодняшний день стоит на пути своего дальнейшего развития, и для ее успешной интеграции в общемировую практику здравоохранения предстоит актуализировать и решить большое количество задач.

### **1.3. Фармаконадзор как метод обеспечения безопасности лекарственных средств**

Как правило, институтами ответственными за организацию контроля качества, эффективности и безопасности ЛС являются органы государственного регулирования. В большинстве стран Европы, в США и Японии основными направлениями деятельности регуляторных органов в сфере обращения ЛС являются [52, 42]:

- стандартизация в области контроля качества (Институт фармакопеи);
- система надлежащих практик разработки ЛС, их исследований, производства, дистрибуции и продаж (Надлежащая лабораторная практика (GLP), Надлежащая клиническая практика (GCP), Надлежащая производственная практика (GMP), Надлежащая практика хранения (GSP), Надлежащая практика дистрибуции (GDP) и Надлежащая аптечная практика (GPP));

- фармацевтическая инспекция и контроль обращения продукции на рынке;
- фармаконадзор.

Системы контроля качества, эффективности и безопасности ЛП широко внедряются на различных этапах жизненного цикла препарата. Сегодня применение ЛС в клинической практике базируется на обязательной оценке соотношения польза/риск. Это требует не только убедительных доказательств эффективности ЛС, но и изучения их безопасности [59]. На практике это означает формирование эффективной системы фармаконадзора.

ВОЗ определяет фармаконадзор как «науку и деятельность, связанную с выявлением, оценкой, пониманием и профилактикой нежелательных реакций или любых других проблем, связанных с лекарственным препаратом». В нашей стране это понятие закреплено в ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (N 61-ФЗ от 12.04.10, в ред. от 22.12.14 N 429-ФЗ) как вид деятельности по мониторингу эффективности и безопасности ЛП, направленный на выявление, оценку и предотвращение нежелательных последствий применения ЛП, и практически соответствует определению, данному ВОЗ. Конечной целью фармаконадзора является повышение качества медицинской помощи и безопасности пациентов при использовании ЛС, а также содействие программам охраны общественного здоровья за счет предоставления достоверной и комплексной информации для эффективной оценки профиля польза/риск ЛС [153].

Надежная система фармаконадзора дает возможность заложить основу национальных принципов безопасного и эффективного применения ЛС.

Сегодня фармаконадзор – динамично развивающаяся клиническая и научная область деятельности, которая играет важнейшую роль в решении задач, возникающих в результате постоянного увеличения ассортимента ЛС.

Основные цели мероприятий по фармаконадзору состоят в следующем [30]:

- повышение уровня медико-санитарной помощи и безопасности пациентов в связи с использованием ЛС;

- проведение оценки пользы, вреда, эффективности ЛС путем поощрения их безопасного, рационального и более эффективного (в том числе с точки зрения стоимости) использования;
- содействие пониманию, образованию, а также клинической подготовке в области фармаконадзора и эффективного информирования работников здравоохранения и общественности.

Государственные органы фармаконадзора ответственны за своевременное информирование работников здравоохранения и пациентов о возможных НР, а также за разработку специальных программ по оптимизации безопасного использования ЛС.

В мире функции по фармаконадзору возложены на регуляторные и надзорные органы страны, такие как:

- Европейское Медицинское Агентство – ЕМА (ЕС) [46];
- Управления по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами – FDA (США) [160];
- Управление по контролю за лекарственными средствами и медицинскими изделиями (Япония);
- Регуляторное агентство Великобритании по медицинской продукции – MHRA (Великобритания);
- Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения – Росздравнадзор (РФ) и т.д.

Кроме того, инспекционные мероприятия осуществляют международные организации. С 1967 г. действует программа ВОЗ по международному мониторингу безопасности ЛС. В рамках данной программы в г. Уппсала (Швеция) функционирует Центр сотрудничества ВОЗ по международному мониторингу ЛС (УМС) [59].

Масштаб и важность проблемы безопасности лекарственной терапии способствовали принятию во многих странах специального законодательства в сфере фармаконадзора, правил надлежащей практики фармаконадзора (GVP),

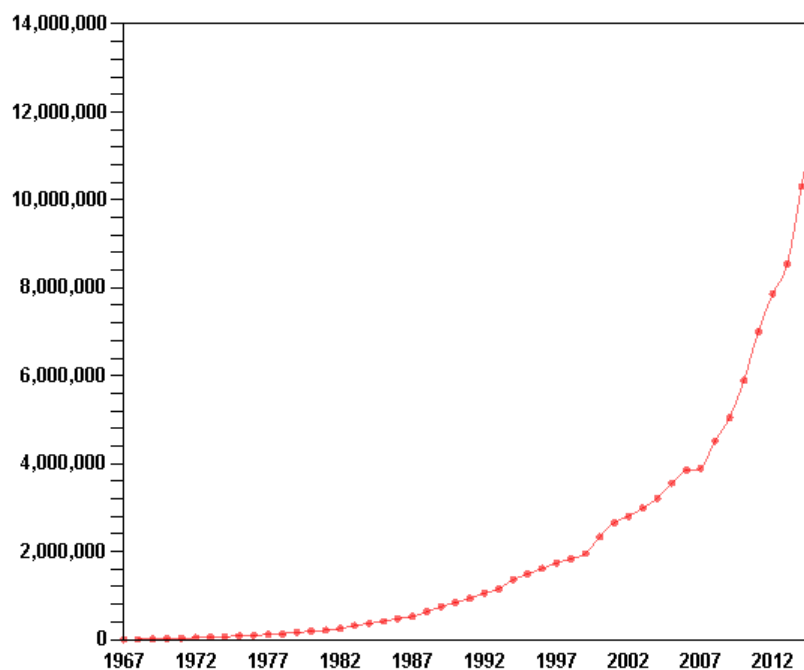
формированию соответствующих институтов и структур, разработке информационных систем, баз данных (Vigibase, Eudravigilance, АИС Росздравнадзора и др.), инструментов в области фармаконадзора и методов изучения и выявления НР [52].

К настоящему моменту в мире разработано достаточное количество способов выявления НР ЛС. Однако основным методом фармаконадзора во всех странах, включая РФ, является метод спонтанных сообщений, который определяется как добровольное или, в соответствии с законодательными требованиями, информирование специалистами здравоохранения соответствующих регуляторных структур о выявляемых НР [59].

На основании поступившей информации формируются базы данных, а также различные гипотезы, которые впоследствии проверяются и уточняются с помощью специальных исследований [40].

Главная задача метода спонтанных сообщений - это выявление сигнала безопасности - возможной причинно-следственной связи между НР и приемом ЛС. Сигналом может быть еще не известная НР или новая информация об уже известной реакции. Для успешной работы метода спонтанных сообщений требуется определенная активность сообщающих и достаточная мощность базы. Минимальным показателем, при котором метод можно считать объективным, считается 100 сообщений на 1 млн. жителей [59].

Одной из основных баз по мониторингу безопасности ЛП является международная Уппсальская база ВОЗ (WHOdatabase - Vigibase), действующая с 1967 г. Количество сообщений о НР в данной базе уже превысило 11 млн. и увеличивается ежедневно (рисунок 2.) [193].



**Рисунок 2 – Количество сообщений в базе данных Vigibase (08.12.2015)**

С 1998 г. Российская Федерация, наряду со странами, в настоящее время входящими в Таможенный союз, является официальным участником международной программы ВОЗ по мониторингу безопасности ЛС [59].

В РФ Федеральным законом N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» определены основные ответственности по осуществлению фармаконадзора для субъектов обращения ЛС и уполномоченного органа исполнительной власти, которым в настоящее время является Росздравнадзор. В соответствии с Федеральным законом N 61-ФЗ все ЛП, находящиеся в обращении на территории РФ, подлежат мониторингу эффективности и безопасности. По результатам мониторинга безопасности ЛП предусмотрена возможность приостановления применения ЛП вплоть до отмены государственной регистрации.

На сегодняшний день в РФ государственная система по контролю безопасности ЛС находится на этапе активного развития - разрабатываются мероприятия и законодательные акты, направленные на совершенствование системы фармаконадзора, проходят процессы гармонизации с международными стандартами.

На стадии финального одобрения находится приказ Росздравнадзора «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора» [82]. Совместно с государствами-членами Евразийского экономического союза согласовываются «Правила надлежащей практики фармаконадзора», разработанные на основе международных стандартов. Ожидается вступление в силу «Правил надлежащей практики фармаконадзора» МЗ РФ.

Кроме того, на сегодняшний день в РФ также уделяется значительное внимание борьбе с фальсифицированными ЛС. Так, согласно Федеральным законом N 528-ФЗ, УК РФ и КоАП РФ дополнены новыми составами правонарушений, главная цель которых - это борьба с производителями фальсифицированной продукции, а также лицами, распространяющими фальсифицированные ЛС на фармацевтическом рынке. Данные изменения приводят законодательство РФ в соответствие с Конвенцией Совета Европы "О борьбе с фальсификацией медицинской продукции и сходными преступлениями, угрожающими здоровью населения", предусматривающей уголовную ответственность за обращение фальсифицированных ЛП [124].

Соблюдение основных принципов качественной практики фармаконадзора и других гармонизированных межгосударственных и национальных руководств позволяет профессионалам здравоохранения и фармацевтической службы грамотно и на высоком методическом уровне проводить специфические и постмаркетинговые научные исследования и виды деятельности, связанные с выявлением, обработкой, оценкой и предотвращением осложнений фармакотерапии.

#### **1.4. Современное состояние исследований в области безопасности лекарственных средств и фармацевтической безопасности**

В настоящее время проблема безопасности ЛС является чрезвычайно актуальной.

Это обуславливает высокий интерес к данному вопросу ученых и специалистов различных областей медицины и фармации.

Авторами научных работ приводятся результаты исследований различных аспектов осложнений терапии, вызванных ЛС; факторов, влияющих на безопасность ЛП; методов изучения НР ЛП и прочих аспектов безопасности ЛС.

Так, А.С.Казаковым предложены методы фармакоэпидемиологического анализа осложнений, возникающих на фоне комбинированной лекарственной терапии, изучена структура НР, вызванных взаимодействием ЛС, по данным спонтанных сообщений. Автором представлена модифицированная шкала определения степени достоверности причинно-следственной связи «НР-взаимодействие ЛС» [31].

Ф.Н.Бидаровой с целью создания единой региональной системы контроля качества ЛП, находящихся в обращении в РСО-Алания, разработана концепция координации и согласования действий надзорных органов РСО-Алания по контролю качества ЛП на всех этапах их реализации, и научно обоснованы механизмы оптимизации деятельности ГУЗ «РЦКК и СЛС» как экспертной организации, подтверждающей качество фармацевтической продукции [12].

Н.В.Стуровым представлена оценка эффективности метода спонтанных сообщений и выявлены особенности информации, содержащейся в картах-извещениях о НР. Показана высокая эффективность метода активного мониторинга НР в условиях городской многопрофильной клинической больницы, определены основные направления работы по повышению эффективности методов выявления НР в условиях современной системы фармаконадзора [96].

В контексте проблемы утилизации фармацевтических отходов и ЛС, непригодных для использования и представляющих опасность для здоровья человека, Е.В.Вихаревой была предложена система управления фармацевтическими отходами, включающую принципы обращения с непригодными к использованию ЛС, подходы к процедуре изъятия из обращения

фальсифицированных ЛС, классификацию по классам опасности для окружающей среды [14].

Р.Д. Сюбаев предложил принципы комплексного подхода к безопасности комбинированной фармакотерапии и программы, включающие доклиническую, клиническую и пострегистрационную оценку безопасности, а также информационное обеспечение рационального применения комбинаций ЛС [99].

В работе Д.В. Рейхарт представлены разработанные меры государственного регулирования социально-ориентированного фармацевтического рынка с оптимизацией системы государственной регистрации ЛС и совершенствованием технологий изучения биоэквивалентности их воспроизведенных форм [81].

Анализ характера, качества и информативности данных, содержащихся в спонтанных сообщениях, стимулированных сообщениях и медицинской документации о НР после применения вакцин рассмотрен К.Э.Затолочиной [26].

В исследовании Е.А.Овчинниковой проведен систематический анализ НР, выявленных на пострегистрационной стадии методом спонтанных сообщений в соответствии с международными стандартами, разработан и сформулирован методологический подход анализа и систематизации спонтанных сообщений [66].

К.Е.Назимкиным разработана методология проведения активного проспективного мониторинга НР ЛП у амбулаторных больных, предложен алгоритм выявления и предотвращения развития НР ЛП врачом терапевтического отделения поликлиники у амбулаторных больных, проведен систематический анализ НР ЛП, выявленных методом активного проспективного мониторинга безопасности лекарственных средств у амбулаторных больных в соответствии с международными стандартами [60].

Актуальна на сегодняшний день проблематика безопасности безрецептурного отпуска ЛП. Изучением данного вопроса, в частности, занимались Л.В.Мошкова, Э.А.Коржавых, Е.А.Федина, Н.Л.Саутенкова [55, 114] К.В. Сударенко [97].



В работе А.Н.Ибрагимовой предложена информационная модель трансакционных издержек, в соответствии с которой проведение регулярных контрольных мероприятий по поддержанию качества ЛП и оказанию квалифицированной медицинской и фармацевтической помощи во взаимосвязи друг с другом будут способствовать решению выявленных проблем аптечной организации, оптимизации и снижению трансакционных издержек при реализации антацидных и противоязвенных ЛП [29].

Проблематика медицинских и фармацевтических ошибок, связанных с номенклатурой, рассмотрена в работе Д.А.Яворского. Автором обоснован методический подход к разработке стратегии формирования оптимальной модели наименований ЛП для управления процессом их эффективного и безопасного применения специалистами здравоохранения и потребителями. Обоснована целесообразность разработки образовательных программ повышения информированности работников здравоохранения и пациентов по проблеме медицинских ошибок, связанных со сходными наименованиями ЛП [128].

Вопросы рациональности использования ЛП изучены Д.В.Жураховской на примере нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Автором изучены аспекты рациональности применения НПВП, проанализированы проблемы взаимодействия между промежуточными (врачи, фармацевтические работники) и конечными потребителями НПВП [24].

Бесценный вклад в становление фармаконадзора как отдельной научно-практической области деятельности принадлежит В.К.Лепяхину и сотрудникам кафедры общей и клинической фармакологии РУДН. В 1989 г. по его инициативе был организован Всесоюзный государственный центр Экспертизы лекарств, а в 1997 г. – Федеральный центр по контролю безопасности лекарств.

Активно развивается направление фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии НР и эффективности ЛС.

Свой вклад в разработку данных направлений внесли Р.Н.Аляутдин, Ю.Б.Белоусов, Н.Д.Бунятян, Г.Т.Глембоцкая, Ю.Ш.Гущина, С.К.Зырянов,

Л.В.Мошкова, Б.К.Романов, В.В.Ряженков, С.Г.Сбоева, Р.С.Скулкова, В.И.Петров, З.К.Яворская и др.

Количество работ в области изучения проблематики обеспечения безопасности ЛП на уровне медицинских, фармацевтических работников и потребителя, а также их информированности о данной проблеме, в настоящее время невелико.

Результаты анализа уровня информированности медицинских и фармацевтических работников о НР ЛС методом анкетирования представлены в работе В.М.Цветова. Отмечается, что медицинские работники в исследуемой группе считают выявление НР ЛС своим профессиональным долгом, но многие не сообщают о них в органы государственного регулирования, более 2/3 врачей нуждаются в образовательных мероприятиях, направленных на повышение уровня знаний в области фармаконадзора. В целом автором отмечается низкий уровень информированности о НР у медицинских и фармацевтических работников, а также студентов медицинского ВУЗа [120].

Вопросы взаимодействия потребителей и фармацевтических работников, информирования о НР ЛП изучались в исследованиях О.А.Рыжовой, Т.Л.Мороз. Авторами сделан вывод о том, что большинство пациентов желают получать консультации аптечных работников по различным вопросам применения ЛС. Исследователями также отмечается, что работники аптек не акцентируют внимание потребителей на НР ЛП, предполагая последующий отказ от приобретения ЛП [85].

Важное место среди исследований проблематики фармаконадзора на различных этапах жизненного цикла ЛП, информированности медицинских, фармацевтических работников, пациентов занимают работы следующих ученых: Е.Н.Хосева, Т.Е.Морозова, О.А.Вартанова, С.М.Рыкова, Т.Б.Андрущишина, Д.А.Ермаков, С.М.Ошорова.

В работах авторов освещаются проблемные аспекты развития фармаконадзора в РФ, отмечается важность роли врачей, фармацевтических

работников, потребителей в процессах фармаконадзора. Среди работ ученых в данном направлении необходимо отметить фармакоэпидемиологические исследования среди медицинских работников, сотрудников аптечных организаций, пациентов, направленные на оценку информированности последних по вопросам безопасности лекарств и фармаконадзора [115, 116, 117, 118, 119].

В работе Е.Н.Хосевой представлены результаты оценки базовых знаний медицинских и фармацевтических работников в области фармаконадзора, изучения мнения врачей, фармацевтических работников и пациентов о качестве, эффективности и безопасности ЛС и инструкций по медицинскому применению лекарственных средств. В результате проведенных исследований автором отмечается, что большинство медицинских и фармацевтических работников обладают недостаточными знаниями терминологии, касающейся процессов фармаконадзора, классификации НР ЛП, установления причинно-следственных связей «НР-ЛС», критериев серьезности НР. В исследовании было установлено, что менее половины врачей и фармацевтических работников изучают инструкции по медицинскому применению. Автором отмечается низкий уровень знаний по проблеме фармаконадзора среди медицинских, фармацевтических работников и потребителей, потребность в обучающих программах и необходимость создания баз данных в открытом доступе с информацией о качестве, эффективности и безопасности ЛС в РФ. В работе даются рекомендации по совершенствованию системы фармаконадзора в ЛПУ и аптечных организациях [117].

В работах Р.И.Ягудиной, И.Г.Комиссинской, Е.Е.Ариной, Б.Б.Кондратьевой обсуждаются вопросы нереализованных информационных потребностей о терапии заболеваний, применении, безопасности ЛС, недопонимания между пациентами и специалистами здравоохранения [129].

В то время как количество исследований, посвященных изучению различных аспектов НР ЛП растет, количество работ и публикаций, посвященных проблемам фармацевтической безопасности как обособленного понятия, остается небольшим.

Среди доступных международных источников не было выявлено публикаций, в которых бы определялось понятие фармацевтической безопасности («pharmaceutical safety»).

Среди авторов ближнего зарубежья существуют работы, где фармацевтическая безопасность представляется как один из видов национальной безопасности, среди которых рассматриваются также политическая, экономическая, социальная, военная, экологическая безопасность и иные ее виды [122]. Также встречается термин «фармацевтическая безопасность государства», под которым понимаются социально-экономическое и экологическое состояние государства, при котором все его граждане стабильно и гарантированно в надлежащем количестве обеспечиваются доступными, качественными ЛС и изделиями медицинского назначения, фармацевтический рынок имеет низкий уровень зависимости от импорта, разработка, использование и утилизация ЛС не наносит вред окружающей среде [20].

Среди российских ученых, которые внесли важнейший вклад в формирование отдельного понятия фармацевтической безопасности и его разработку необходимо отметить Л.В.Мошкову, Э.А.Коржавых, Е.В.Третьякову, И.В.Воронович, Д.А.Кузнецова, Ю.В.Мирошниченко.

В работах Л.В.Мошковой, Е.В.Третьяковой, фармацевтическая безопасность определена как совокупность мер по выявлению и предотвращению потенциальных угроз для здоровья населения, обусловленных нехваткой, недоступностью, недоброкачеством, подделкой ЛС, а также неправильным их применением и применением в преступных целях. Авторами предложено рассматривать ФБ как часть системы национальной безопасности [54, 104]. В основе предложенной авторами концепции ФБ лежит информационная компонента, а именно наличие фармацевтического знания у пациентов, способного обеспечить правильный и безопасный прием ЛП и развитая система информационно-консультационных услуг в аптечных организациях.

В работах Л.В.Мошковой, Э.А.Коржавых, Д.А.Кузнецова более детально затрагиваются понятийные аспекты ФБ. Наукометрическим методом кластерного анализа исследователями определены ключевые понятия, образующие понятийную систему «фармацевтическая безопасность». Показано, что термин «фармацевтическая безопасность» употребляется в таких значениях как: лекарственная безопасность, борьба с фальсификацией ЛС и др. Проведенный анализ существующих подходов к трактовке ФБ позволил авторам выделить следующие элементы фармацевтической безопасности: задачи, структура, критерии, аспекты. На основании проведенного анализа авторами предложено определение ФБ как состояние защищенности населения и фармацевтических организаций от угроз, возникающих в сфере производства, распределения и потребления фармацевтических товаров и услуг. Авторами отмечается, что для обеспечения ФБ должна быть создана система защиты от потенциальных угроз, т.е. система мер, направленных на мониторинг и преодоление таких угроз [57, 41].

Проблематика фармацевтической безопасности изучается в области военной фармации. В работах Ю.В.Мирошниченко, Р.А.Голубенко с соавторами исследуются угрозы ФБ в военном здравоохранении, представленные дефицитом кадров, затруднением в обеспечении ЛС организаций вооруженных сил РФ, зависимостью военного здравоохранения от импортных ЛС, проблемами с лицензированием и низким уровнем обеспеченности ЛС в воинских частях, Авторами изучены методы своевременного предупреждения и ликвидации угроз ФБ в системе медицинского снабжения вооруженных сил [48, 49].

### **1.5. Выявление проблемных факторов обеспечения фармацевтической безопасности в современных условиях**

В ряде исследований отмечается, что недостаточное количество работ проводится в области оценки затрат на коррекцию НР ЛП. А также отмечается, что вместе с ростом затрат, обусловленных НР лекарственных средств,

ождается, что многие методы оценки и изучения НР ЛС будут модифицированы и адаптированы с целью включения в развивающуюся на данный момент область фармакоэкономических исследований [156].

Особое внимание должно уделяться лекарственной терапии социально значимых заболеваний, поскольку данные расходы обеспечиваются за счет системы здравоохранения. Так, по данным международного исследования (Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration), в котором были проанализированы данные 18 крупных когорт пациентов с ВИЧ-инфекцией (21801 пациент, 2002-2009 гг.), у 51,0% пациентов (около 11000 пациентов) была модифицирована исходная схема антиретровирусной терапии. При этом наиболее частой причиной модификации стало возникновение НР ЛП (40,3% случаев) [130]. В соответствии с данными, полученными в исследовании ICONA, основными причинами прерывания лечения при обследовании пациентов на режимах 1-й линии почти в 60% случаев была токсичность. Около 25% пациентов прекращают (или приостанавливают) лечение в течение первого года в связи с НР [92]. Если бы применяемые в настоящее время схемы АРТ не вызывали тяжелых НР, использование первой назначенной схемы терапии прекращалось бы через год после начала лечения менее, чем у 10% пациентов [209].

На сегодняшний день терапия ВИЧ-инфекции является важнейшим социальным вопросом [180]. Вся история ВИЧ-инфекции сопровождается особенным отношением общества, стигмой и дискриминацией, часто - социальной изоляцией заболевших людей [126, 134, 147, 162]. Эти проблемы затрагивают все слои общества. Нет ни одного социального института, который не был бы задействован в решении вопросов, связанных с эпидемией ВИЧ [125].

Необходимо отметить, что многие специалисты на фармацевтическом рынке отмечают, что на этапе розничного отпуска ЛП существуют факторы, которые могут оказывать негативное влияние на безопасное использование ЛП и делают отпуск ЛП в РФ проблемным и мало контролируемым с законодательной позиции, в частности: дефицит квалифицированных кадров, нарушение порядка

отпуска ЛС в аптеке, неуправляемая ассортиментная политика, отсутствие возможности надлежащего контроля со стороны регуляторных органов, разобщенный характер профессионального аптечного сообщества, отсутствие внедренного стандарта надлежащей аптечной практики и др. [1, 37, 38, 52, 101].

При этом на уровне потребителя применение ЛП является практически не управляемым. Не соблюдение рекомендаций лечащего врача, применение ЛП не по показаниям, нарушение предписаний инструкции по медицинскому применению, неконтролируемое самолечение, бесконтрольное использование рецептурных ЛП, применение ЛП совместно с алкогольсодержащей продукцией и пр. на данном этапе являются факторами, значительно увеличивающими риски развития осложнения фармакотерапии [17, 67, 90, 164, 182, 190, 195]. В то же время информация, распространяемая СМИ и через Интернет для потребителей нередко создает впечатление, что ЛП ничем не отличаются от других потребительских товаров [67].

Поэтому роль фармацевтического работника в обеспечении безопасности применения ЛС очень важна. Значимость фармацевтических работников в улучшении состояния здоровья и качества жизни пациентов, усовершенствовании схем лечения, оптимизации расходов здравоохранения, обеспечении правильного применения ЛП и безопасности пациентов, а также их приверженности к лечению была доказана клинически [33, 148, 200]. Также сам пациент обеспечивает безопасность применения ЛП, если внимательно следует рекомендациям специалистов [8]. Вопросы консультирования в аптеке на сегодняшний день являются крайне актуальными, что обусловлено целым рядом факторов: расширением и усложнением ассортимента ЛП, нежеланием пациентов посещать поликлиники, недостатком времени у врача для объяснения правил приема назначенных препаратов и т. д. [129].

Кроме того, в эффективной работе системы лекарственного обеспечения важное место занимает безопасность информационно-консультационных услуг, оказываемых в аптеках. В аспекте защиты прав пациента безопасная и

эффективная фармацевтическая услуга – это качественная, квалифицированная, доступная, своевременная услуга, результатом которой пациент удовлетворен, и претензий к исполнению не имеет. По отношению к фармацевтическому работнику безопасность и эффективность фармацевтической услуги, которую он оказывает пациенту, базируется на строгой регламентации его профессиональных действий, а также наличии соответствующей нормативной и информационной базы [11, 56, 57, 114].

Снижению рисков фармакотерапии и предупреждению возможных проблем, вызванных применением ЛС, может служить специализированная фармацевтическая помощь, в процессе которой фармацевтический работник наравне с врачом и пациентом участвует в выборе ЛП [57]. Под системой фармацевтической помощи понимают гарантированное обеспечение лекарственной терапии с целью достижения заранее определенных ее результатов, способствующих повышению качества жизни пациента [16].

Активный интерес к роли фармацевтического работника в системе общественного здравоохранения появился в ВОЗ в конце XX века. ВОЗ совместно с Международной фармацевтической федерации (FIP) был разработан стандарт Надлежащая аптечная практика (GPP), направленный на обеспечение населения качественными и безопасными ЛС; надлежащий отпуск ЛП; предоставление квалифицированных консультаций потребителям; надлежащую обработку информации о НР ЛП; предоставление информации НР ЛП потребителям; оказании помощи при самолечении и пр. [15, 38, 7, 167]. В РФ на данный момент стандарт не внедрен, но уже находится на стадии активной разработки [80].

Однако, несмотря на активный интерес к участию работников аптек и пациентов в процессах лечения, приобретение ЛС в аптечных организациях все еще является для большинства потребителей достаточно сложной задачей. Чрезвычайно важно для потребителя – установление контакта-взаимодействия со специалистами фармацевтической службы, получение квалифицированной консультации, помощи в принятии решения о приобретении того или иного ЛП.



Нередко пациенты негативно относятся к требованию предоставления рецепта. Иногда потребители пытаются вернуть приобретенный ЛП после ознакомления с инструкцией по медицинскому применению. С другой стороны фармацевтические работники не всегда готовы правильно информировать пациентов об особенностях применения ЛС, объяснить необходимость следовать назначениям врача. Пациенты и фармацевтические работники уделяют недостаточное внимание НР ЛП [85, 71, 177, 189]. Уровень отчетности о НР ЛП из аптечных организаций крайне низок [121, 135, 171, 205].

Работники аптек занимают идеальную позицию для получения, сбора, регистрации НР, предоставления отчетности по НР в регуляторные органы в связи с непосредственным контактом с потребителями. По разным причинам процесс работы с сообщениями о НР может не являться для сотрудников аптеки приоритетным, но информация о НР ЛП, которая им поступает является крайне ценной и важной [215, 204]. Проведенные исследования показывают, что роль фармацевтических работников в процессе сообщения о НР ЛП в разных странах неодинакова. В некоторых странах большая часть всех зарегистрированных регуляторными органами сообщений о НР ЛП поступает из аптек [169]. Однако, как показывают исследования, во многих странах вовлеченность фармацевтических работников в этот процесс достаточно низкая [163, 158, 183].

В результате проведенного критического анализа отечественных и зарубежных литературных данных установлено возрастание роли безопасности ЛС в современных системах здравоохранения. Проанализированы основные риски развития НР ЛС, такие как: медицинские ошибки, назначение ненадлежащего ЛС или несоответствующих его дозировок, самолечение и нарушение пациентом предписаний приема ЛС, взаимодействие с другими ЛС и некоторыми продуктами питания, использование недоброкачественных и фальсифицированных ЛС и др.

Рассмотрено становление системы контроля безопасности ЛС и выделено пять исторических этапов, каждый из которых характеризуется резонансным

инцидентом с ЛП. Для всех этапов определены потребности системы здравоохранения в надлежащем контроле применения ЛП, а также сформулированы положения, которые легли в основу современного фармаконадзора как направления медицинской и фармацевтической науки. Дана характеристика системы фармаконадзора как метода обеспечения безопасности лекарственных средств и установлено, что в РФ в настоящее время методы, процессы, системы мониторинга эффективности и безопасности ЛС находятся на этапе активного развития. Показано, что большинство исследований, представленных в доступных литературных источниках, посвящено изучению конкретных клинических случаев проблем безопасности тех или иных ЛП, оценке безопасности разрабатываемых и выводимых на рынок ЛП, сравнительным характеристикам безопасности ЛП, определению причинно-следственной связи между применением ЛП и осложнением фармакотерапии, анализу взаимодействий ЛС, исследованию молекулярных и биологических механизмов развития НР ЛП, изучению методов выявления и анализа НР и недоброкачественных ЛП и пр.

В то же время, несмотря на рост интереса ученых, проблема фармацевтической безопасности является актуальной и требует дальнейшего изучения как в плане развития понятийного аппарата, так и включения фармакоэкономической составляющей из-за роста затрат, обусловленных НР лекарственных средств. Выявлены проблемные области, взаимодействия в системе безопасного использования ЛП: во-первых, связанные с недостаточным учетом затрат на коррекцию НР, что особо актуально для лечения социально значимых заболеваний; во-вторых, обусловленные недостаточной включенностью в систему обеспечения безопасного применения ЛП специалистов и потребителей на этапе отпуска ЛП из аптечных организаций, что требует разработки обоснованных предложений с позиций обеспечения фармацевтической безопасности.

## ГЛАВА 2. ОБОСНОВАНИЕ КОНЦЕПЦИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ И МЕТОДИЧЕСКОГО ПОДХОДА К ИССЛЕДОВАНИЮ

Принимая во внимание изученные литературные источники, а также в соответствии с поставленной целью и задачами была сформирована основная программа исследования, включающая три этапа, промежуточные цели и предполагаемые результаты каждого этапа (таблица 1).

**Таблица 1 – Основная программа исследования**

Этап	Цель	Предполагаемый результат
<b>I</b>	Обоснование концепции фармацевтической безопасности	Концептуальные основы нового вида в структуре национальной безопасности «фармацевтическая безопасность»
<b>II</b>	Обоснование и разработка методического подхода к исследованию проблемных факторов обеспечения фармацевтической безопасности	Актуализация, выявление проблемных факторов фармацевтической безопасности в рамках предложенной концепции.  Проведение анализа проблемных факторов обеспечения фармацевтической безопасности.  Комплекс рекомендаций и мероприятия по обеспечению фармацевтической безопасности.
<b>III</b>	Обоснование и разработка методического подхода к фармакоэкономическому исследованию затрат, обусловленных НР ЛС	Проведение фармакоэкономического анализа затрат, обусловленных НР ЛС.  Вывод о влиянии НР на издержки фармакотерапии.

При выполнении первого этапа планировалось:

- изучить категорию «безопасность» в границах социально-философского понимания;
- обосновать правомерность существования категории «фармацевтическая безопасность» в концепции национальной безопасности страны и определить ее возможное местоположение в данной системе;
- разработать концептуальные основы фармацевтической безопасности;

- разработать основные положения, цели, задачи и принципы концепции фармацевтической безопасности;
- предложить систему взаимодействия субъектов обращения ЛС концепции фармацевтической безопасности.

На втором этапе предполагалось разработать и реализовать методический подход к оценке затрат на корректировку НР ЛС как проблемного фактора фармацевтической безопасности на уровне ЛПУ, связанного с потреблением ЛП и взаимодействием по поводу лекарственного обеспечения:

- рассмотреть затраты, обусловленные НР ЛП как аспект фармакоэкономической науки;
- идентифицировать и обосновать область проведения исследования издержек, обусловленных НР ЛП;
- разработать алгоритмы исследования;
- провести исследование в соответствии с разработанным алгоритмом;
- сделать вывод о влиянии НР на издержки фармакотерапии.

Третий этап работы был направлен на обоснование и разработку методического подхода к изучению проблемных факторов обеспечения фармацевтической безопасности и, в частности, взаимодействий на основе концепции фармацевтической безопасности. С этой целью предстояло:

- идентифицировать, актуализировать проблемные факторы обеспечения фармацевтической безопасности, обозначить проблемные участки взаимодействий в рамках предложенной концепции;
- разработать алгоритмы исследования проблемных факторов обеспечения фармацевтической безопасности;
- провести исследование в соответствии с предложенным алгоритмом;
- разработать комплекс рекомендаций и мероприятий по обеспечению фармацевтической безопасности и улучшению взаимодействий в рамках предложенной концепции.

## 2.1. Обоснование концепции фармацевтической безопасности

Категория «безопасность» прочно вошла в социальную философию и социологию. В последние годы исследованию феномена безопасности в отечественной литературе уделяется все большее внимание. В самом общем виде безопасность – это положение, при котором не угрожает опасность [23].

Результаты анализа наиболее часто встречающихся определений понятий «опасность» и «безопасность», а также рассматриваемых видов объектов защиты, которые использовались при попытках создания теоретических основ обеспечения безопасности сложных социальных систем, показывают, что современные трактовки данных понятий весьма разнородны и многообразны. Подходы к определению безопасности условно могут быть разделены на следующие группы:

- безопасность как защищенность;
- безопасность как отсутствие опасности;
- безопасность как свойство (атрибут) системы;
- безопасность как деятельность;
- безопасность как состояние [83, 102].

Имеется и ряд других точек зрения, в частности, определяющих безопасность как состояние общественных отношений [4]. Общим для перечисленных подходов является признание понятия «безопасность» категорией относительной, имеющей вероятностный характер [23].

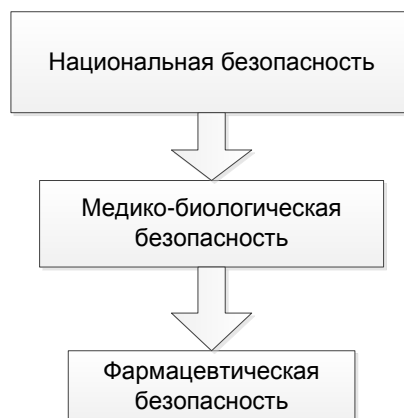
Авторы публикаций предлагают классифицировать виды безопасности в соответствии с различными подходами. Выделяют следующие виды безопасности: экономическая, экологическая, продовольственная, технологическая, политическая, идеологическая, военная, геополитическая, пограничная, социальная, демографическая, медико-биологическая, эпидемиологическая, генетическая, духовно-нравственная, информационная, защита человека от государственного произвола т.д. [6].

В рамках данной классификации виды безопасности представляются как определенные формы безопасности, выделенные и сгруппированные по основаниям, соответствующим видам опасностей и угроз. Т.е. с возникновением каждой новой группы опасностей и угроз появляется необходимость в создании соответствующего ей вида безопасности.

На наш взгляд, в настоящее время существует объективная необходимость выделения в отдельную группу опасностей и угроз, которые потенциально и фактически представляют лекарственные средства для личности, общества и государства. Как следствие формирования данной категории опасностей и угроз, подтверждается правомерность существования «фармацевтической безопасности».

Рядом исследователей предлагается рассматривать ФБ как часть системы национальной безопасности, и мы считаем данную позицию наиболее актуальной и правомерной. Основанием для этого, как отмечалось Е.В.Третьяковой, являются элементы общности (сходства) задач обеих [104].

Представляется актуальным определить местоположение фармацевтической безопасности в структуре национальной безопасности. На наш взгляд, в системе национальной безопасности РФ фармацевтическая безопасность должна рассматриваться как элемент существующей в актуальном издании «Федеральный справочник № 29. Национальная безопасность России том № 2» категории «медико-биологическая безопасность» (рисунок 3) [113].



**Рисунок 3 – Место фармацевтической безопасности в системе национальной безопасности Российской Федерации**

В последние годы различные элементы системы национальной безопасности активно исследуются в границах философско-социологического понимания, разработана типология мер безопасности государства, общества, личности [23].

Проведенный анализ имеющихся определений безопасности в целом и национальной безопасности в частности позволяет утверждать, что наиболее существенные из них – четыре подхода к трактовке этих понятий: официальный, системно-философский, социологический и аксиологический [72].

В нашей работе предлагается придерживаться официального подхода, в соответствии с которым безопасность в целом и национальная безопасность в частности определяется как состояние защищенности личности, общества и государства.

Согласно выбранному подходу предлагается ввести следующий понятийный аппарат, который гармонизирует категорию «фармацевтическая безопасность» с основными положениями и определениями системы национальной безопасности:

«Фармацевтическая безопасность» – состояние защищенности личности, общества и государства от любых потенциальных фармацевтических опасностей и угроз.

«Фармацевтическая опасность» – реально существующая возможность причинения ущерба личности, обществу и государству со стороны лекарственных(-ого) средств(-а).

«Фармацевтическая угроза» – фармацевтическая опасность на стадии перехода из возможности в действительность (актуализированная опасность, существенная, наиболее конкретная и непосредственная форма опасности).

«Обеспечение фармацевтической безопасности» – комплекс организационных, технических, социальных, экономических, политико-правовых, специальных, морально-психологических, информационно-аналитических и

иных мер, позволяющих с помощью совокупных сил и средств выявлять и предупреждать фармацевтические опасности и угрозы.

«Система обеспечения фармацевтической безопасности» – силы и средства обеспечения фармацевтической безопасности.

«Силы обеспечения фармацевтической безопасности» – принимающие участие в обеспечении фармацевтической безопасности: регуляторные органы; субъекты обращения ЛС; потребители; высшие, средние, специальные, профессиональные учебные заведения.

«Средства обеспечения фармацевтической безопасности» – технологии, а также технические, программные, правовые, организационные средства, включая информационные каналы, используемые в системе обеспечения фармацевтической безопасности.

Крайне важно, чтобы деятельность всех сил обеспечения фармацевтической безопасности осуществлялась на основе единых взглядов, подходов и общих принципов, с взаимным учетом интересов, в тесном взаимодействии.

По нашему мнению, система, в которой для противодействия каждой из множества существующих угроз фармацевтической безопасности у каждого участника выстраивается собственная обособленная система безопасности, является несостоятельной.

Таким образом, процесс обеспечения фармацевтической безопасности должен носить системный и коллаборативный характер. Этот фундаментальный вывод был положен в основу предлагаемой нами концепции фармацевтической безопасности, которая представляет собой систему взглядов на цели, задачи, основные принципы в области обеспечения безопасности личности, общества и государства от потенциальных фармацевтических опасностей и угроз.

В предлагаемой концепции в центре графической модели находится ЛС, на любой ступени своего жизненного цикла, товародвижения и оборота, не представляющее опасности и угрозы для личности, общества и государства.



Правовую и методологическую базу концепции составляют Конституция РФ, Законы РФ, Указы Президента РФ, Стратегии РФ в области здравоохранения и обеспечения национальной безопасности, Постановления Правительства РФ, правовые акты органов исполнительной власти, ратифицированные РФ международные нормативно правовые акты.

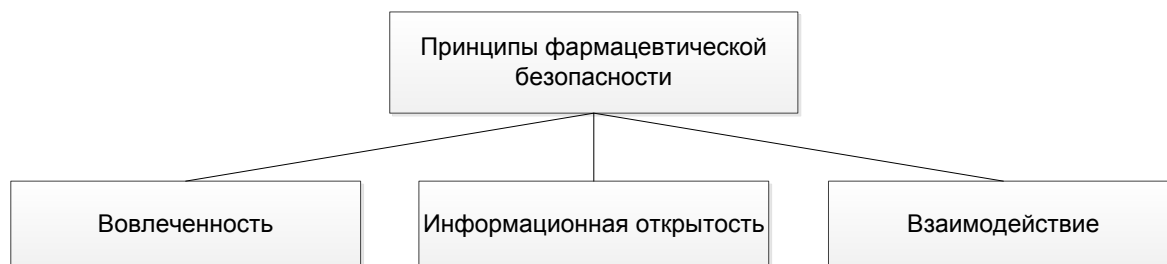
Концепцией предполагаются цель, задачи и принципы фармацевтической безопасности.

Цель фармацевтической безопасности заложена в ее определении и заключается в непрерывном поддержании состояния защищенности личности, общества и государства от любых потенциальных фармацевтических опасностей и угроз на всех уровнях оказания фармацевтической помощи.

Деятельность по обеспечению фармацевтической безопасности должна быть направлена на решение следующих задач:

- идентификация и устранение фармацевтических опасностей и угроз;
- развитие мониторинга, прогнозирования и предупреждения фармацевтических опасностей и угроз;
- совершенствование системы обеспечения фармацевтической безопасности;
- внедрение новых технологий и систем взаимодействия и обеспечения фармацевтической безопасности.

Нами предлагаются следующие принципы, необходимые для полноценного функционирования системы обеспечения фармацевтической безопасности: вовлеченность, информационная открытость, ответственное взаимодействие (рисунок 4).



**Рисунок 4 – Основные принципы фармацевтической безопасности**

Под вовлеченностью понимается участие в системе всех сил обеспечения фармацевтической безопасности. Предполагается, что вопросы фармацевтической безопасности должны находиться в центре внимания каждой из сил ее обеспечения.

Необходимым условием поддержания системы является принцип информационной открытости. Данный принцип необходим для обеспечения постоянной осведомленности всех сил обеспечения фармацевтической безопасности о потенциальных опасностях и угрозах. Это открывает возможности для эффективных коммуникаций и своевременного принятия мер по их устранению. Примером верного шага к информационной открытости может служить свободный доступ в базу данных НР ЛС Европейского медицинского агентства (ЕМА), в которой все зарегистрированные данные о НР на фоне применения ЛП доступны для общественности.

Одним из важнейших принципов поддержания фармацевтической безопасности является взаимодействие сил обеспечения фармацевтической безопасности - субъектов обращения ЛС, потребителей, а также органов государственного регулирования и учебных заведений.

Таким образом, в рамках предложенной концепции система обеспечения фармацевтической безопасности представляется динамично развивающейся структурой с общими целями, задачами, едиными взглядами и подходами ее участников.

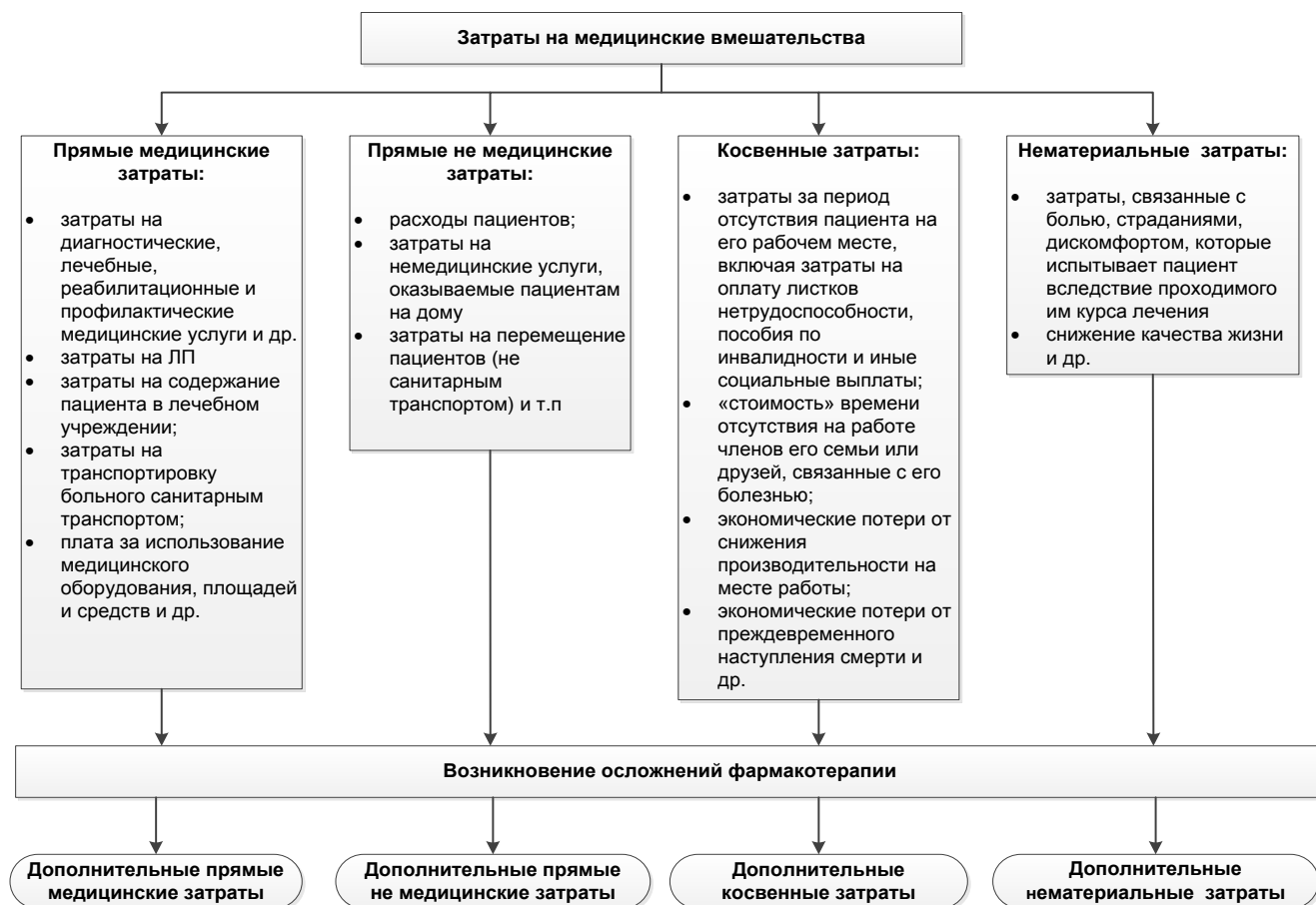
Полноценная работа данной системы обеспечивается целостностью, информационной открытостью, взаимным учетом интересов, профессионализмом, одинаково глубокой вовлеченностью, ответственностью и тесными взаимодействиями всех участников.

## 2.2. Методический подход к фармакоэкономическому анализу стоимости затрат, обусловленных нежелательными реакциями лекарственных средств

Осложнения фармакотерапии, развивающиеся у пациентов, значительно повышают уровень общих затрат на лечение и накладывают существенное экономическое бремя как на пациентов, так и на систему здравоохранения в целом.

В нашем исследовании предлагается рассмотреть затраты, обусловленные НР ЛП как аспект фармакоэкономической науки.

Анализ доступной литературы позволил сделать вывод о том, что осложнения фармакотерапии способны оказывать существенное влияние на основные типы затрат в контексте фармакоэкономики. На рисунке 5 схематично отражено, каким образом основные издержки на медицинские вмешательства отягощаются затратами, обусловленными осложнениями фармакотерапии.



**Рисунок 5 – Отягощение затрат на медицинские вмешательства осложнениями фармакотерапии**

За основу схемы были приняты характеристики параметров, используемых при проведении фармакоэкономического анализа в соответствии с ОСТ 91500.14.0001-2002 "Клинико-экономические исследования. Общие положения" [69].

Становится очевидным, что затраты, обусловленные НР ЛП выступают важной переменной фармакоэкономических исследований, которую следует учитывать при различных видах анализа.

В связи с этим, в условиях экономии бюджета (ЛПУ, государственных структур, пациентов и т.д.) и его детального планирования с целью расчета закладываемого объема средств, особый интерес представляет разработка доступных методов ретроспективного анализа издержек, вызванных НР ЛП.

Было установлено, что в настоящее время ретроспективные фармакоэкономические исследования в области осложнений лекарственной терапии проводятся главным образом в рамках анализа прямых медицинских затрат и включают в себя:

- исследования затрат на ЛП для купирования неблагоприятных последствий фармакотерапии;
- исследования затрат на содержание пациента в ЛПУ в связи с увеличением сроков госпитализаций, обусловленных НР ЛП;
- исследования затрат на дополнительные диагностические, реабилитационные, профилактические услуги, манипуляции и процедуры в связи с возникшими осложнениями фармакотерапии и др.

Собственный опыт исследований позволил выдвинуть гипотезу о том, что наряду с вышеупомянутыми факторами, модификации фармакотерапии в связи с невозможностью продолжения назначенного лечения по причине возникновения НР ЛП могут увеличивать прямые медицинские затраты.

В рамках предложенной гипотезы при фармакоэкономическом анализе «стоимости заболевания» затраты на модификации фармакотерапии по причине возникновения НР выступают составляющей прямых медицинских затрат (ДС) и

оказывают непосредственное влияние на показатель стоимости заболевания (COI), расчет которого в общем виде производится по формуле 1.

$$COI = DC + IC \quad (1)$$

где COI - показатель стоимости болезни,

DC - прямые затраты,

IC - косвенные затраты.

Проверка выдвинутой гипотезы в отсутствие подтверждающих ее литературных данных обусловила первую часть нашего исследования - разработку методического подхода к ретроспективному фармакоэкономическому анализу затрат на модификации фармакотерапии по причине возникновения НР ЛП и проведение исследования в соответствии с разработанным методическим подходом.

На основании изучения литературных источников в качестве области проведения исследования была выбрана фармакотерапия у пациентов с ВИЧ в связи с широкой распространенностью модификаций схем лечения по причине возникновения НР ЛП при проведении антиретровирусной терапии (АРТ) [27, 93].

Среди международных фармакоэкономических исследований, посвященных лечению ВИЧ/СПИДа, выделяют два основных периода оценки эффективности затрат – до и после внедрения АРТ. Особое место занимают исследования, при которых анализируют влияние стоимости затрат здравоохранения с учетом продолжительности жизни, исследования социально-экономических последствий ВИЧ, расчет стоимости заболевания. Несмотря на то, что в зарубежной литературе встречается большое количество исследований, посвященных проблеме ВИЧ, крайне ограниченное количество из них проводят оценку финансовых затрат. При этом, если данные по эффективности и безопасности возможно переносить из страны в страну, то данные по экономическим показателям перенести на российскую действительность невозможно из-за существенного различия в ценах на ЛП, оплате труда медперсонала и т.д. [34] В РФ широко известны фармакоэкономические исследования в области терапии ВИЧ/СПИДа, проводимые исследователями Санкт-Петербургской химико-

фармацевтической академии, Санкт-Петербургского Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями и других учреждений [91, 103].

Таким образом, выбранная область исследования является актуальной с научной, экономической и социальной точек зрения, т.к. в настоящее время терапия пациентов, инфицированных ВИЧ, является одной из значимых проблем здравоохранения, которая требует обоснованной пошаговой стратегии.

На территории РФ в данном направлении МЗ РФ разрабатывается «Государственная стратегия противодействия распространения заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция), в Российской Федерации на период до 2020 года» [47]. В проекте стратегии значится, что неблагоприятная динамика распространения ВИЧ-инфекции в стране, усиление уровня смертности вследствие ВИЧ-инфекции и выход эпидемии из наиболее уязвимых групп населения в общее население стало угрозой для демографической ситуации и экономического развития страны. В «Стратегии национальной безопасности РФ до 2020 года» ВИЧ-инфекция отмечается, как одна из главных угроз национальной безопасности в сфере здравоохранения и здоровья нации [106]. Приняты и другие документы в данной области [77, 78, 110].

Во исполнение законодательных требований, с целью обеспечения ЛП ВИЧ-инфицированных пациентов в РФ ежегодно проводятся государственные закупки антиретровирусных препаратов (АРП).

В связи с этим, было предложено в настоящем исследовании при расчетах стоимости терапии АРП использовать данные государственных закупок АРП и, как следствие, произвести анализ потенциальных издержек для государства.

В работах современных авторов, занимающихся экономическими исследованиями терапии ВИЧ-инфекции, предлагаются следующие рекомендации для повышения эффективности государственных закупок ЛС [103]:

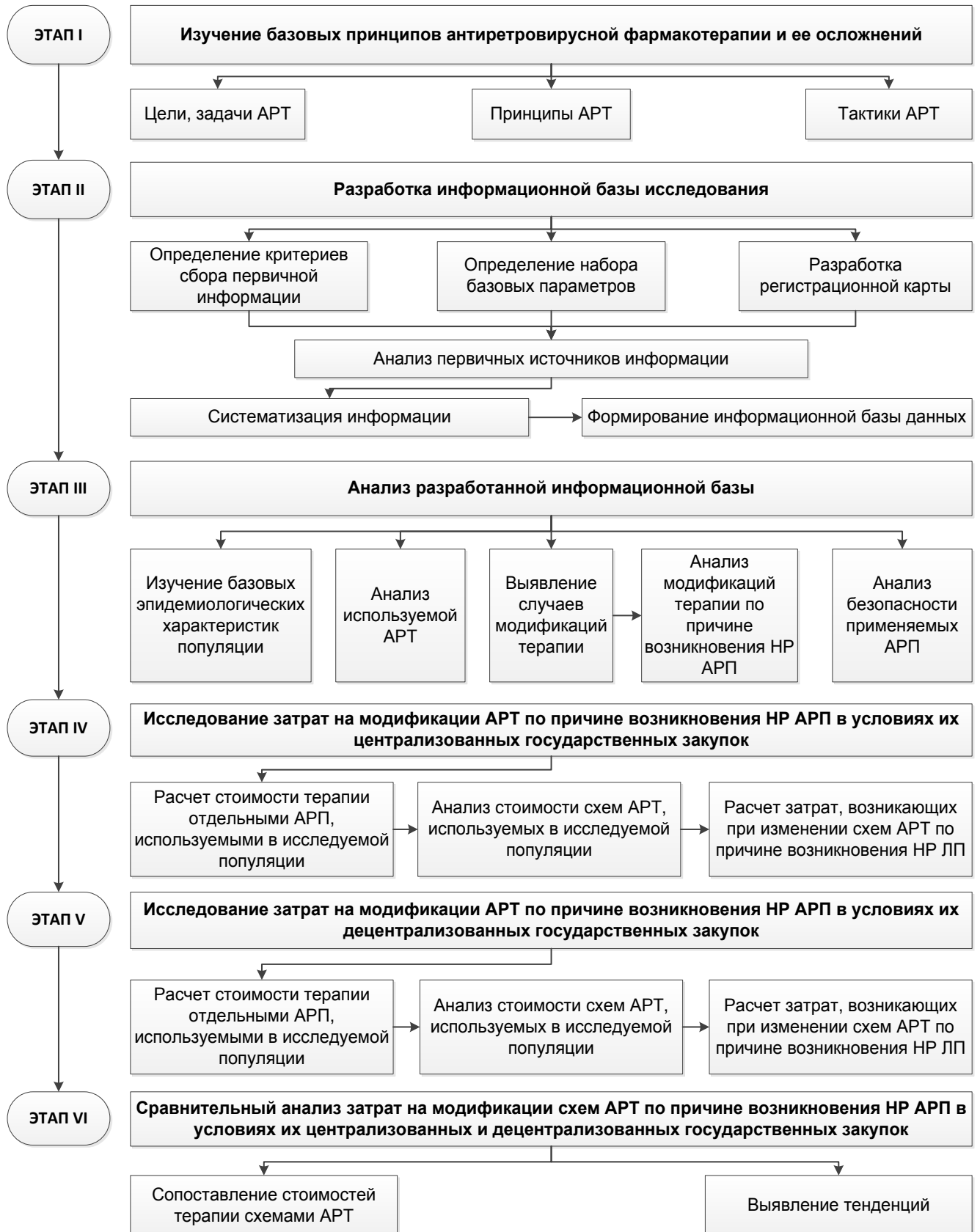
- оценивать возможные риски взаимодействия применяемых ЛП при полипрагмазии;

- учитывать результаты микробиологического мониторинга чувствительности к антибиотикам циркулирующих микроорганизмов, в том числе возбудителей нозокомиальных инфекций;
- для обеспечения индивидуального подхода при выборе терапии закупку «непрофильных» ЛП осуществлять с учетом особенностей структуры заболеваний и сопутствующей патологии;
- проводить оценку эффективности терапии с учетом доказанности действия ЛП в определенных клинических условиях и эквивалентности дженериков оригинальным ЛП.

На наш взгляд, в случае подтверждения выдвинутой гипотезы, при планировании закупок АРП в частности и в целом при разработке бюджета на государственные закупки ЛП, одним из дополнительных факторов, который следует учитывать, могут выступать затраты на модификации фармакотерапии по причине возникновения НР ЛП.

Изучение законодательных актов РФ в сфере государственных закупок и специфики их применения в отношении АРП показало, что организация закупок АРП в течение последних нескольких лет претерпевала существенные изменения. Так, в 2013 г. был осуществлен переход от централизованных закупок АРП Министерством здравоохранения РФ к децентрализованным закупкам регионами РФ [32]. На основании данного факта возникло предположение о том, что в условиях перехода от централизованных к децентрализованным закупкам АРП возможны изменения затрат на модификации схем АРТ по причине возникновения НР ЛП.

Таким образом, было принято решение с целью проверки гипотезы разработать методический подход к ретроспективному фармакоэкономическому анализу затрат на модификации фармакотерапии по причине возникновения НР ЛП на примере АРТ у пациентов с ВИЧ в условиях централизованных и децентрализованных закупок АРП с последующим сравнением полученных результатов и установлением тенденций изменений издержек (рисунок 6).



**Рисунок 6 – Схема методического подхода к ретроспективному фармакоэкономическому анализу затрат на модификации фармакотерапии по причине возникновения нежелательных реакций лекарственных препаратов**



### **2.2.1. Определение базовых принципов антиретровирусной фармакотерапии и коррективки ее осложнений. Методика разработки и анализа информационной базы исследования**

Успехи современной терапии ВИЧ-инфекций связаны в первую очередь с разработкой и внедрением в практику высокоэффективных АРП. С целью формирования понимания основ АРТ и аспектов безопасности АРП, достаточного для проведения исследования путем анализа литературных источников, на данном этапе выявлено, что базовые принципы исследования должны учитывать:

- цели, задачи, базовые принципы, тактики АРТ;
- классификации и группы ЛП, применяемых в практике терапии ВИЧ;
- основные аспекты возникновения НР на фоне АРТ.

При формировании базы исследования в качестве основных источников информации использовались данные Государственного реестра ЛС РФ, официальных стандартов и рекомендаций по терапии ВИЧ-инфекции в РФ и за рубежом [3, 61, 65, 73].

На данном этапе был предложен следующий алгоритм действий, разработанный нами ранее при проведении фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических исследований [19, 138]:

- определение критериев сбора первичной информации, набора базовых параметров, разработка регистрационной карты;
- анализ первичных источников информации;
- систематизация полученной информации и формирование информационной базы данных.

Исследование проводилось на базе одной из инфекционных клинических больниц г. Москвы. За первичные источники информации были приняты документально оформленные истории болезни пациентов.

Основным критерием для включения пациентов в когорту явилось наличие в анамнезе установленного диагноза ВИЧ-инфекции. За критерии включения

второго уровня были приняты: неучастие в клинических испытаниях в течение анализируемого периода времени; возраст старше 18 лет; назначение АРТ впервые в течение периода с 2002 по 2012 гг.

В ходе исследования были изучены истории болезни, в которых анализировались следующие данные лечебно-диагностического процесса:

- общие сведения о пациенте;
- проводимая АРТ, режим приема АРП, изменения в схеме терапии;
- заключения о выявленных НР ЛП.

Была разработана индивидуальная регистрационная карта (ИРК) для внесения необходимых данных из историй болезни. Образец ИРК настоящего исследования представлен в Приложении 1. Для оптимизации процесса сбора данных в ЛПУ использовались ИРК на бумажных носителях.

Генеральная совокупность включила в себя 102 истории болезни пациентов, из которых 56 (54,9%) было отобрано и включено в настоящее исследование.

Полученная информация с бумажных ИРК вносилась в специально разработанную базу данных в программе Microsoft Office Access (МОА) в соответствии с параметрами исследуемой группы пациентов. В соответствии со значением и свойством, показателям был присвоен текстовый или числовой тип переменной. Группировка и первичная обработка единиц информации проводилась с помощью запросов SQL в среде МОА.

На следующем этапе осуществлялся анализ сформированной информационной базы в соответствии со следующим алгоритмом:

- изучение базовых эпидемиологических характеристик исследуемой популяции на момент начала терапии;
- анализ используемой АРВ фармакотерапии;
- выявление случаев модификаций терапии;
- анализ модификаций терапии по причине возникновения НР ЛП;
- анализ безопасности применяемых АРП.

Анализ информационной базы осуществлялся в статистическом пакете IBM SPSS Statistics Version 21, а также при помощи сводных таблиц Microsoft Office Excel (МОЕ). Результаты заносились в таблицы МОЕ.

В ходе исследования устанавливался пол пациентов в изучаемой группе, а также пути заражения ВИЧ-инфекцией и стадии заболевания.

Была определена структура, частота назначения и классификация отдельных АРП, используемых в исследуемой популяции, а также были установлены их дозировки и режимы приема. Для каждого АРП, используемого в исследуемой популяции, были определены общепринятые сокращенные наименования, которые использовались при дальнейшем изучении [61, 87]. В ходе исследования были установлены структуры схем АРТ, частоты их назначений, была проведена оценка безопасности схем и их соответствия действующим стандартам терапии. ЛП для терапии сопутствующих заболеваний в настоящем исследовании не изучались.

В исследуемой популяции устанавливались случаи модификации схем АРТ и их распространенность у пациентов. Любое изменение назначенной схемы АРТ (не включая коррекцию дозы), которая использовалась пациентом более одной недели, расценивалось как начало применения нового режима АРТ.

Выявлялись и детально анализировались все случаи модификаций схем АРТ, для которых причиной явилось возникновение НР ЛП. Рассчитывалась доля модификаций АРТ по причине возникновения НР ЛП в общем количестве замен АРТ, а также частота модификаций АРТ по причине возникновения НР ЛП. Определялась продолжительность использования схем АРТ до модификаций по причине возникновения НР ЛП. При изучении выявлялись отмененные ЛП и ЛП, назначенные в качестве замены. Определялись отдельные АРП и схемы АРТ, замена которых по причине возникновения НР ЛП производилась в исследуемой группе наиболее часто. Устанавливалась классовая характеристика замен (межклассовые и внутриклассовые замены).

В ходе исследования проводился анализ безопасности проводимой АРТ. Безопасность АРТ изучалась на основании заключений осмотра, лабораторных исследований, представленных специалистами здравоохранения в медицинских картах пациентов. Определялась частота возникновения НР АРП, устанавливался характер НР, системы организма, со стороны которых были выявлены НР, проводимая терапия НР. Изучались АРП, в результате применения которых, возникали НР. Выявлялись АРП, вызывающие НР с наибольшей частотой. Определялось, каким образом возникновение НР соотносилось с необходимостью замены ЛП.

### **2.2.2. Методика исследования затрат на модификации антиретровирусной терапии по причине возникновения нежелательных реакций лекарственных препаратов в условиях их централизованных государственных закупок**

На данном этапе исследования был предложен следующий алгоритм действий:

- расчет стоимости терапии отдельными АРП, используемыми в исследуемой популяции;
- анализ стоимости схем АРТ, используемых в исследуемой популяции;
- расчет затрат, возникающих при изменении схем АРТ по причине возникновения НР ЛП.

Т.к. исследуемая популяция включала информацию о проводимом лечении до 01 января 2013 г., расчет стоимости терапии отдельными АРП проводился на основании данных их государственных закупок на 2012 г., который также являлся последним годом централизованных закупок АРП в РФ.

В 2012 г. закупки АРП за счет средств федерального бюджета проводились в рамках реализации действующего на тот момент Постановления Правительства РФ от 31 декабря 2010 г. N 1236 «О финансовом обеспечении закупок диагностических средств и противовирусных препаратов для профилактики,

выявления, мониторинга лечения и лечения лиц, инфицированных вирусами иммунодефицита человека и гепатитов В и С» [75]. В законодательном акте определен список из 26 ЛП для терапии ВИЧ и вирусов гепатитов В и С, подлежащих закупке; установлены основные закупщики и правила финансирования и субсидирования.

В соответствии с данным документом государственные закупки АРП для обеспечения ЛПУ осуществлялись централизованно в установленном порядке МЗиСР РФ. 01 января 2013 г. Постановление N 1236 утратило силу и, вместе с тем, закупки АРП были переданы в регионы.

Основной законодательной базой в сфере закупок для государственных органов в 2012 г. являлся Федеральный закон от 21 июля 2005 г. N Ф3-94 «О размещении заказов на поставки товаров, выполнение работ, оказание услуг для государственных и муниципальных нужд» [109].

Для определения стоимостей государственных контрактов на поставку АРП были использованы материалы, находящиеся в открытом (публичном) доступе на «Официальном сайте РФ в сети Интернет для размещения информации о размещении заказов на поставки товаров, выполнение работ, оказание услуг» <http://www.zakupki.gov.ru/>. Ресурс функционирует с 01 января 2011 г. и с данного срока является единственным официальным источником для размещения информации о заказах в соответствии с законодательством в сфере закупок. Данные для исследования получались путем сбора фактического материала методом контент-анализа и методом комбинированного анализа закупочной документации.

Полученные данные об объекте закупки, ТН закупленного ЛП, единицах закупки и их закупленном количестве, количестве таблеток/капсул/флаконов в одной упаковке продукции, сумме закупки (с НДС), совместно с общей информацией об аукционе (номер аукциона, наименование аукциона, реестровый номер заключенного контракта, наименование заказчика) вносились в специально разработанную форму в среде МОЕ (Приложение 2) для каждого изучаемого АРП

с целью последующего анализа.

Для каждого АРП, используемого в исследуемой популяции, рассчитывалась стоимость единицы продукции по формуле 2. За единицу продукции в настоящем исследовании были приняты таблетка, капсула, флакон, что соответствовало единицам продукции закупочной документации.

$$P_i = \frac{P}{w}, \quad (2)$$

где,  $P_i$  – стоимость единицы продукции, руб.;

$P$  – закупочная стоимость продукции по итогам заключенного контракта, руб.;

$w$  – количество закупленных единиц продукции, шт.;

Далее по формуле 3 рассчитывался курс терапии отдельным АРП за определенный (исследуемый) период времени.

$$X = P_i \times N \times L, \quad (3)$$

где,  $X$  – стоимость курса терапии в течение исследуемого периода, руб.;

$P_i$  – стоимость единицы продукции, руб.;

$N$  – частота применения единицы продукции;

$L$  – исследуемый период терапии, дни.

Следует отметить, что в 2012 г. ЛП *тенофовир*, используемый в исследуемой популяции не был включен в перечень АРП Постановления N 1236, закупаемых за счет средств федерального бюджета, в связи с чем его централизованные закупки не осуществлялись. Для данного ЛП были выявлены аукционы с заказчиками - государственными учреждениями, по итогам которых были заключены контракты на поставку ЛП *тенофовир* (таблетки 300 мг) в 2012 г. и осуществлена его закупка. Для данного ЛП стоимость единицы продукции рассчитывалась как средневзвешенная величина на основании данных нескольких аукционов. Расчет производился по общей формуле 4.

$$P_i = \frac{P_1 + P_2 + \dots + P_n}{w_1 + w_2 + \dots + w_n}, \quad (4)$$

где,  $P_i$  – стоимость единицы продукции, руб.;

$P$  – закупочная стоимость продукции по итогам заключенного контракта, руб.;

$w$  – количество закупленных единиц продукции, шт.;

Также в 2012 г. не осуществлялась закупка ЛП *нелфинавир*, несмотря на то,

что ЛП включен в перечень Постановления N 1236. Анализ данных официальных ресурсов о размещении информации о государственных заказах - <http://zakupkiold.gov.ru/> (официальный ресурс до 01 января 2011 г.), <http://www.zakupki.gov.ru/> (официальный ресурс с 01 января 2011 г.), а также электронной площадки для проведения торгов <http://www.sberbank-ast.ru>, показал, что последний раз государственный контракт на закупку ЛП *нелфинавир* заключался в 2010 г. в рамках реализации постановления Правительства РФ от 31 декабря 2009 г. N 1143. Информация о заключенном контракте на закупку ЛП *нелфинавир* (таблетки 250 мг) и стоимости была выявлена на портале электронной площадки для проведения торгов (<http://www.sberbank-ast.ru>) и использовалась в настоящем исследовании.

По итогам расчетов стоимости терапии отдельными АРП в условиях их централизованных закупок проводился анализ полученных результатов. Выявлялись наиболее дорогостоящие и доступные курсы терапии отдельными АРП.

Стоимость двух-, трех- или четырехкомпонентной схемы АРТ определялась путем сложения стоимостей терапий отдельными АРП за одинаковый период времени. Были определены стоимости всех используемых схем АРТ, выявлялись наиболее дорогостоящие и доступные схемы.

Расчет затрат, возникающих при изменении схем АРТ по причине возникновения НР ЛП проводился в среде МОЕ. Все схемы АРТ, изменяемые по причине возникновения НР ЛП заносятся в таблицу МОЕ. Для каждой изменяемой схемы указывалась соответствующая ей схема после внесенных модификаций. Разница в стоимости терапии до и после модификации и определялась по формуле 5.

$$\Delta C = C_2 - C_1, \quad (5)$$

где,  $\Delta C$  – разница в стоимости терапии, руб.;

$C_2$  – стоимость схемы АРТ после модификации, руб.;

$C_1$  – стоимость схемы АРТ до модификации, руб.;

По итогам расчетов определялись стоимостные особенности замен,

устанавливалась общая стоимость замен за определенные периоды времени и характер ее изменения. В расчетах за 1 календарный месяц принимались 30 календарных дней, за 1 календарный год, принимались 12 месяцев.

Следует отметить, что в настоящем исследовании методика и анализ были ориентированы на оценку затрат, связанных исключительно с издержками на модификации терапии по причине возникновения НР АРП. При расчетах не учитывались другие издержки, такие как, затраты на терапию возникших НР и т.д.

### **2.2.3 Методика исследования затрат на модификации антиретровирусной терапии по причине возникновения нежелательных реакций лекарственных препаратов в условиях их децентрализованных государственных закупок**

На данном этапе исследования использовался алгоритм действий, предложенный в общем виде для анализа издержек в условиях централизованных закупок (Раздел 2.2.2.). Детали алгоритма были модифицированы с учетом особенностей децентрализованных государственных закупок АРП.

Для определения стоимостей государственных контрактов на поставку АРП в условиях децентрализованных закупок были использованы данные, находящиеся в открытом (публичном) доступе на сайте <http://www.zakupki.gov.ru/>, получаемые путем сбора фактического материала методом контент-анализа и методом комбинированного анализа закупочной документации.

Расчет стоимости терапии проводился на основании данных закупок АРП в Центральном федеральном округе (ЦФО) РФ на 2014 г. Выбор ЦФО был обусловлен местонахождением базы исследования (г. Москва). В связи с тем, что при закупках АРП в 2014 г. наблюдался сильный разброс цен на один и тот же ЛП в различных регионах, данные закупок других федеральных округов, как и данные закупок МЗ РФ для учреждений федерального подчинения в настоящем исследовании не анализировались [25, 75].



Следует отметить, что с начала 2014 г. основная законодательная база, регулирующая закупочную деятельность на обеспечение государственных и муниципальных нужд была изменена. 01 января 2014 г. в РФ утратил силу Федеральный закон N 94-ФЗ и, вместе с тем, вступил в силу новый Федеральный закон от 05 апреля 2013 г. N 44-ФЗ "О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд" [111].

Полученные данные об объекте закупки, торговом наименовании закупленного ЛП, единицах закупки и их закупленном количестве, количестве таблеток/капсул/флаконов в одной упаковке продукции, сумме закупки (с НДС), совместно с общей информацией об аукционе (номер аукциона, наименование аукциона, реестровый номер заключенного контракта, наименование и регион заказчика) вносились в форму в среде МОЕ (Приложение 2) для каждого изучаемого АРП с целью последующего анализа.

На данном этапе исследования была проанализирована документация 1373 электронных аукционов на закупку АРП. Информация из закупочной документация 271 аукциона использовалась в настоящем исследовании.

С целью оптимизации вычислений единицы измерения «упаковки» переводились в единицы измерения, принятые в настоящем исследовании (таблетки/капсулы/флаконы) по формуле 6.

$$w = Q \times n, \quad (6)$$

где,  $w$  – количество закупленных таблеток/капсул/флаконов, шт.;

$Q$  – количество таблеток/капсул/флаконов в упаковке, шт.;

$n$  – количество закупленных упаковок, шт.;

Для каждого АРП, используемого в исследуемой популяции, на основании данных нескольких аукционов по формуле 4 рассчитывалась средневзвешенная стоимость единицы продукции.

Далее по формуле 3 рассчитывался курс терапии отдельными АРП за определенный (исследуемый) период времени.

Следует отметить, что ЛП *тенофовир* не был включен в перечень АРП,

закупаемых на 2014 г. в соответствии с постановлением Правительства N 1438. Однако его закупка осуществлялась в ряде регионов ЦФО. Расчет стоимости курса терапии ЛП *тенофовир* (таблетки 300 мг) производился на основании сведений контрактов, заключенных по итогам данных аукционов.

Несмотря на то, что ЛП *нелфинавир* и *индинавир* вошли в перечень ЛП, которые могут закупаться за средства федерального бюджета в соответствии с Постановлением N 1438, оба ЛП более не рекомендованы к применению в схемах АРВ-терапии и не были включены в аукционы на закупку АРП в 2014 г. [25]. Было установлено, что последний раз государственный контракт на закупку ЛП *нелфинавир* (таблетки 250 мг) заключался в 2010 г. в рамках реализации постановления Правительства РФ от 31 декабря 2009 г. N 1143. Таким образом, при расчетах была использована информация о стоимости, указанная в данном контракте, что не оказывает существенного влияния на итоговые результаты, в связи с редким использованием ЛП в исследуемой популяции. При расчетах для ЛП *индинавир* использовались информация последних заключенных контрактов на государственные закупки данного ЛП в условиях децентрализации (2013 г.).

Анализ стоимости схем АРТ, а также расчет затрат, возникающих при изменении схем АРТ по причине возникновения НР ЛП проводился согласно методике, описанной в пункте 2.2.2.

На заключительном этапе был проведен сравнительный анализ затрат на модификации схем антиретровирусной терапии по причине возникновения НР АРП в условиях их централизованных и децентрализованных государственных закупок. В ходе сравнительного анализа сопоставлялись стоимости терапии схемами АРТ до и после модификации в заданных условиях закупок АРП.

Выявлялись тенденции к изменениям затрат на модификации АРТ по причине возникновения НР ЛП в условиях перехода от централизованных к децентрализованным государственным закупкам АРП.

### 2.3. Обоснование методического подхода к исследованию факторов обеспечения фармацевтической безопасности на уровне аптечной организации и потребителя

На большинстве этапов жизненного цикла ЛП и уровнях взаимодействия сил обеспечения фармацевтической безопасности в РФ активно внедряются системы надлежащих практик, контроля качества, стандартизации, мониторинга безопасности ЛС и т.д. На основе анализа литературных данных установлено, что взаимодействие «аптечная организация <-> потребитель» представляется уязвимым с точки зрения обеспечения фармацевтической безопасности (рисунок 7).

Данный участок является завершающим этапом обращения ЛП и его выпадение из системы взаимодействий на основе концепции фармацевтической безопасности ставит под угрозу полноценное функционирование всей системы.



**Рисунок 7 – Уязвимое звено в системе взаимодействия сил обеспечения фармацевтической безопасности**

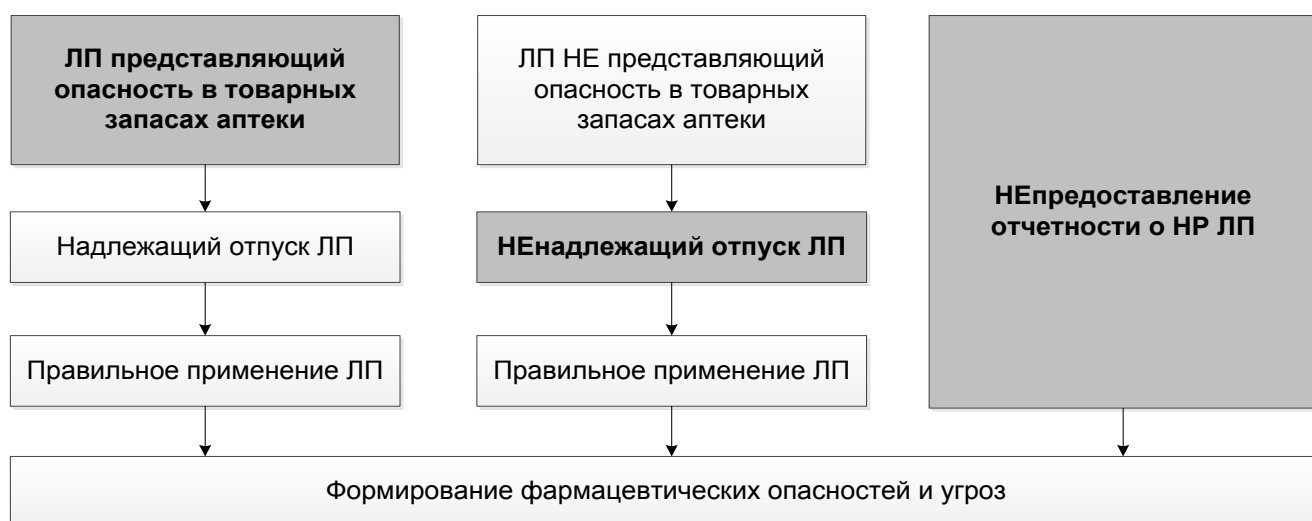
Чтобы предотвратить исключения данного участка из системы обеспечения фармацевтической безопасности, требуется формирование концептуально-нового подхода к взаимодействию «аптечная организация <-> потребитель».

В новой системе между аптечной организацией и потребителем должно быть сформировано сбалансированное, эффективное, гармоничное взаимодействие на основе концепции фармацевтической безопасности. Как аптечный работник, так и потребитель должны принимать активное участие в обеспечении работы системы.

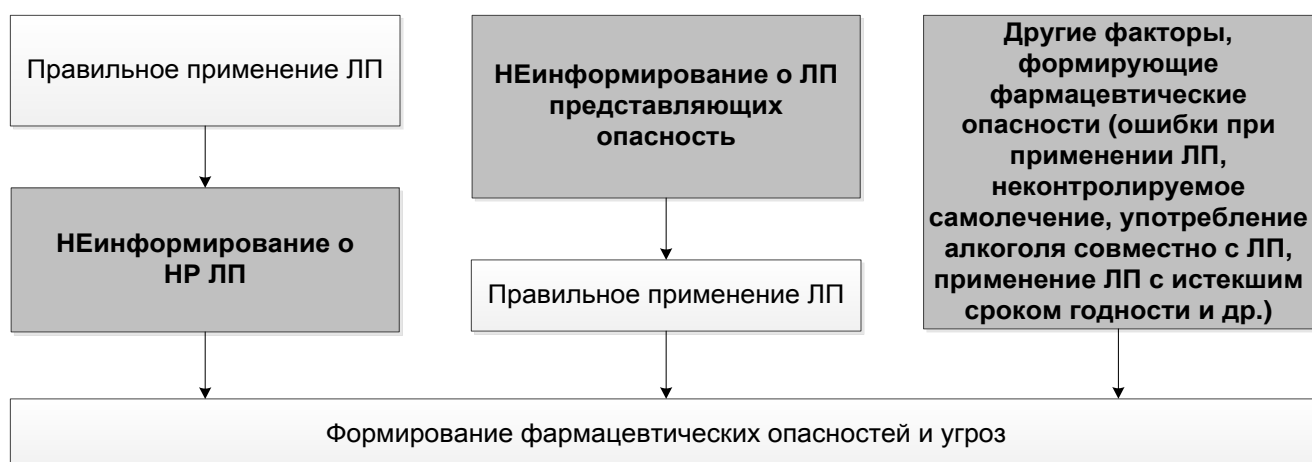
Причиной возникающих проблем во взаимодействии «аптека <-> потребитель» может служить недостаточное понимание как пациентами, так и работниками аптек важности обеспечения фармацевтической безопасности.

Изучение литературных данных и опыта проведенных исследований в данном направлении позволило нам обозначить некоторые потенциальные факторы, способные с большой вероятностью обуславливать фармацевтические опасности и угрозы на уровне аптечной организации и потребителя.

На рисунках 8 и 9 представлены основные механизмы формирования фармацевтических опасностей и угроз под действием данных факторов на уровне аптечной организации и потребителя соответственно.



**Рисунок 8 – Механизмы формирования фармацевтических опасностей и угроз на уровне аптечной организации**



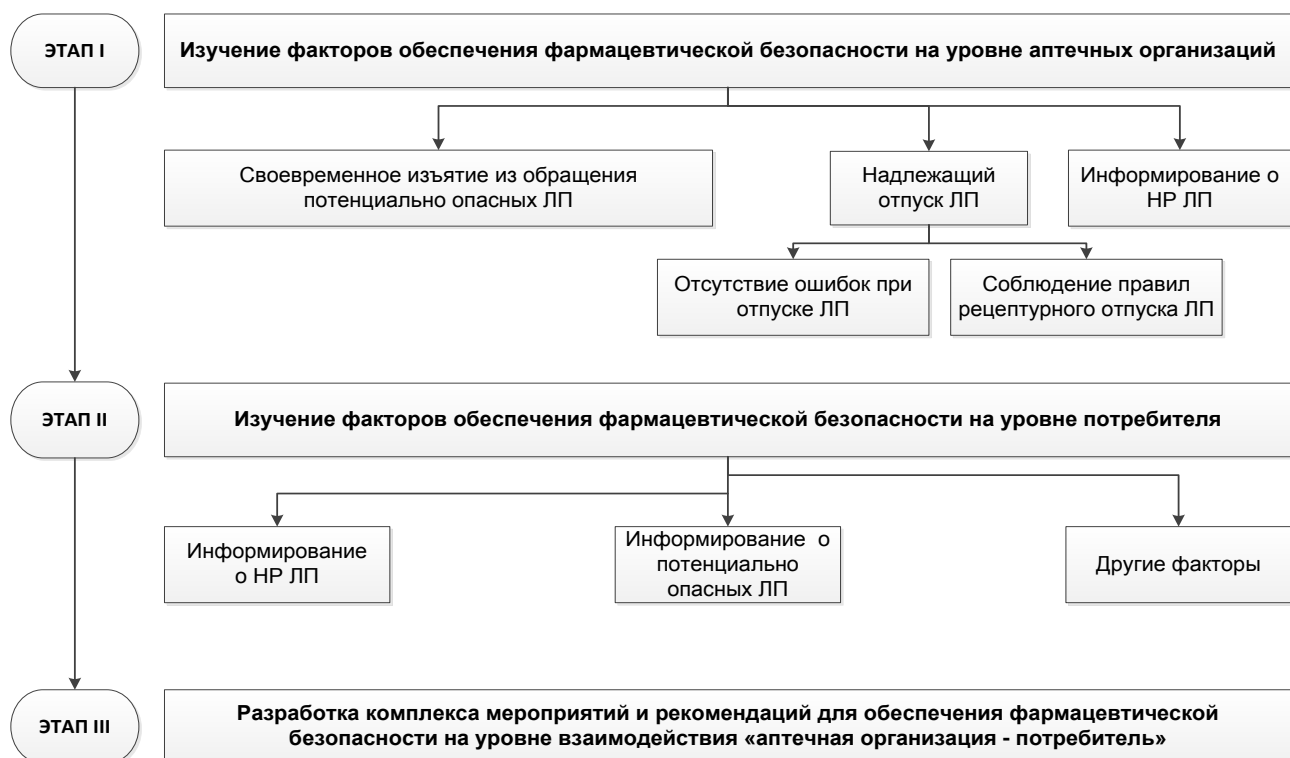
**Рисунок 9 – Механизмы формирования фармацевтических опасностей и угроз на уровне потребителя**

Как отмечалось выше при изучении категории «безопасность», с возникновением каждой новой группы опасностей и угроз появляется необходимость в создании соответствующего ей вида безопасности. Поэтому рабочая гипотеза данного исследования сформулирована следующим образом: для каждого потенциального фактора формирования фармацевтических опасностей и угроз на уровне аптечной организации и потребителя существуют соответствующие управляемые факторы обеспечения фармацевтической безопасности (таблица 2).

**Таблица 2 – Факторы обеспечения фармацевтической безопасности на уровне аптечной организации**

<b>Факторы формирования фармацевтических опасностей</b>	<b>Факторы обеспечения фармацевтической безопасности</b>
<b>Аптечные организации</b>	
Наличие в товарных запасах аптеки ЛП представляющего фармацевтическую опасность	Идентификация и своевременное изъятие из обращения ЛП представляющих фармацевтическую опасность
Ненадлежащий отпуск ЛП: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ошибки при отпуске ЛП</li> <li>• Нарушение правил рецептурного отпуска ЛП</li> </ul>	Ненадлежащий отпуск ЛП: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Отсутствие ошибок при отпуске ЛП</li> <li>• Соблюдение правил рецептурного отпуска ЛП</li> </ul>
НЕпредоставление отчетности о НР	Своевременная идентификация НР и информирование регуляторных органов о НР ЛП
<b>Потребитель</b>	
НЕинформирование о НР ЛП	Информирование о НР ЛП
НЕинформирование о ЛП представляющих фармацевтическую опасность	Информирование о ЛП представляющих фармацевтическую опасность
Другие факторы (ошибки при применении ЛП, неконтролируемое самолечение, употребление алкоголя совместно с ЛП, применение ЛП после истечения срока годности и др.)	Другие факторы (отсутствие ошибок при применении ЛП, квалифицированная медицинская помощь, исключение совместного приема ЛП и алкоголя, применения ЛП после истечения срока годности и др.)

Исходя из актуализированной проблематики обеспечения фармацевтической безопасности и обозначенных факторов ее обеспечения на уровне «аптека <-> потребитель», был разработан методический подход для данной части исследования, который включал три этапа (рисунок 10). Для изучения факторов обеспечения фармацевтической безопасности на уровне аптечных организаций и потребителя были разработаны соответствующие алгоритмы и методики исследования.



**Рисунок 10 – Схема методического подхода к исследованию факторов обеспечения фармацевтической безопасности на уровне аптечной организации и потребителя**

С целью анализа обозначенных факторов обеспечения фармацевтической безопасности на уровне аптечной организации и потребителей была разработана методика исследования методом анкетирования. В проведенном в 2013 г. исследовании приняли участие 156 работников государственных и частных розничных аптек Москвы и Московской области, а также 730 амбулаторных пациентов - клиентов розничных аптечных организаций Москвы и Московской области. Работники аптек занимали различные должности в аптечной организации и имели разнообразный стаж работы в аптеках.

Для расчета выборочной совокупности применяли формулу случайного бесповторного отбора (формула 7):

$$n = \frac{Nt^2\sigma^2}{N\Delta^2 + t^2\sigma^2} \quad (7)$$

где, N – генеральная совокупность; n – выборочная совокупность; t – коэффициент доверия (Стьюдента);  $\Delta$  – предельная ошибка выборки;  $\sigma^2$  – выборочная дисперсия

В качестве генеральной совокупности рассматривалось количество аптек и фармацевтических специалистов, которые работают в аптеках, обслуживающих население и количество посетителей, обращающихся в аптечные организации в течение дня. Для определения объема выборки принята предельная ошибка 0,1 для опроса специалистов и 0,05 для опроса потребителей. Минимальный объем выборки для специалистов составил 86, а для посетителей 384.

Для исследования были разработаны специализированные анкеты для фармацевтических работников и потребителей (Приложение 3, 4) –, которые содержали в себе вопросы для подробного изучения выделенных факторов обеспечения фармацевтической безопасности на определенном уровне взаимодействия.

Ответы фармацевтических работников и потребителей заносились в сводные таблицы Microsoft Office Excel (МОЕ) и обрабатывались с помощью программы IBM SPSS Statistics Version 21 с последующей обработкой в МОЕ. Для выявления зависимостей между признаками составлялись сводные таблицы типа признак-признак и рассчитывалось значение  $\chi^2$ .

Каждый фактор обеспечения фармацевтической безопасности на уровнях аптечной организации и потребителей изучался последовательно в соответствии с разработанным алгоритмом.

**а. Идентификация и своевременное изъятие из обращения ЛП, представляющих фармацевтическую опасность, в аптечной организации.**

Было выделено три наиболее вероятных информационных канала, по которым фармацевтическому работнику может стать известно о наличии в товарных запасах аптеки ЛП, представляющего фармацевтическую опасность:

- информация из официальных источников;
- самостоятельное выявление продукции в товарных запасах аптеки;
- информация от потребителей.

В исследовании анализировались действия фармацевтических работников, в случае получения подобной информации посредством каждого из обозначенных каналов, а также проводился анализ частоты обращений потребителей в аптеки по вопросам безопасности, эффективности, подлинности и качества ЛП.

#### **б. Надлежащий отпуск ЛП в аптечной организации.**

В качестве факторов обеспечения надлежащего отпуска ЛП в аптечных организациях были выделены:

- отсутствие ошибок при отпуске ЛП;
- соблюдение правил рецептурного отпуска ЛП.

Отсутствие ошибок при отпуске ЛП. В связи с существующим человеческим фактором «роботизированная» работа без ошибок практически невозможна, что, как следствие, приводит к нарушениям в системе обеспечения фармацевтической безопасности на данном уровне.

В нашем исследовании было предложено:

- выявить наиболее распространенные ошибки аптечных работников при отпуске ЛС;
- разработать универсальную методику анализа ошибок фармацевтических работников для принятия целевых мер для минимизации частоты их возникновения.

Для обоснования методики использованы данные Фернера Р. и Арондсона Д., выделяющих следующие виды классификаций медицинских ошибок [155]:

- контекстная классификация;
- модальная классификация;
- психологическая классификация.

Контекстная классификация ошибок связана со специфическими условиями (время, место, вовлеченные участники и т.д.). В модальной классификации ошибки рассматриваются с точки зрения их формы (ошибки в результате действия, бездействия и т.д.). Наиболее предпочтительной является психологическая классификация, т.к. в данной классификации присутствует



объяснение природы ошибки. В рамках психологической классификации с использованием литературных данных были выделены группы, типы и возможные примеры ошибок фармацевтических работников при отпуске ЛП (таблица 3) [139, 131].

**Таблица 3 – Группы, типы и примеры ошибок фармацевтических работников при отпуске лекарственных препаратов в соответствии с психологической классификацией**

Группа ошибки	Тип ошибки	Пример ошибки
<b>Ошибки в реализации правильно запланированных действий</b>	<b>Ошибка действия</b> (оплошность)	Иметь намерение взять с полки упаковку <i>дилтиазема</i> , но взять упаковку <i>диазепам</i>
	<b>Ошибка памяти</b>	Знать о противопоказаниях ЛП, но забыть о них и отпустить ЛП противопоказанный пациенту
<b>Ошибки в планировании действий</b>	<b>Ошибка знания</b>	Не знать о лекарственном взаимодействии <i>варфарина</i> и <i>эритромицина</i> и отпустить их одновременно
	<b>Ошибка правила</b> - применение неверного правила или неверное применение верного правила	Рассчитать неверное количество приемов ЛП в сутки, руководствуясь правильными методами расчета  или  Верно рассчитать количество приемов ЛП в сутки, руководствуясь неверными методами расчета

Для более детального понимания механизма ошибок данных четырех типов предлагается рассмотреть их в контексте теории двойственности процессов рассуждения. Многие специалисты в области психологии различают два типа познавательных процессов: осуществляемых быстро при незначительном участии сознания и более рефлексивных, но протекающих медленнее. К.Е. Станович и Р.Ф. Уэст назвали их процессами Системы 1 и Системы 2 [208, 28]. Система 1 ориентирована на эвристику, приводящую к интуитивным ответам, в то время как Система 2 основана на аналитической обработке. Однако когда доступны

познавательные ресурсы и активированы аналитические цели, Система 2 обычно доминирует и закрывает познающему субъекту вход в Систему 1 [159].

Ошибки действий и ошибки правил относятся к Системе 1, процессы которые возникают спонтанно, не требуют большого количества ресурсов внимания, базируются на предыдущем опыте, интуиции, ассоциациях и предположениях, другими словами, не требуют вовлечения мыслительной деятельности и практически роботизированы по своей природе [131]. Ошибки знаний и ошибки памяти относятся к Системе 2, процессы которой когнитивные, трудоемкие, аналитические, небыстрые, требующие усилий, мотивации, концентрации внимания [28].

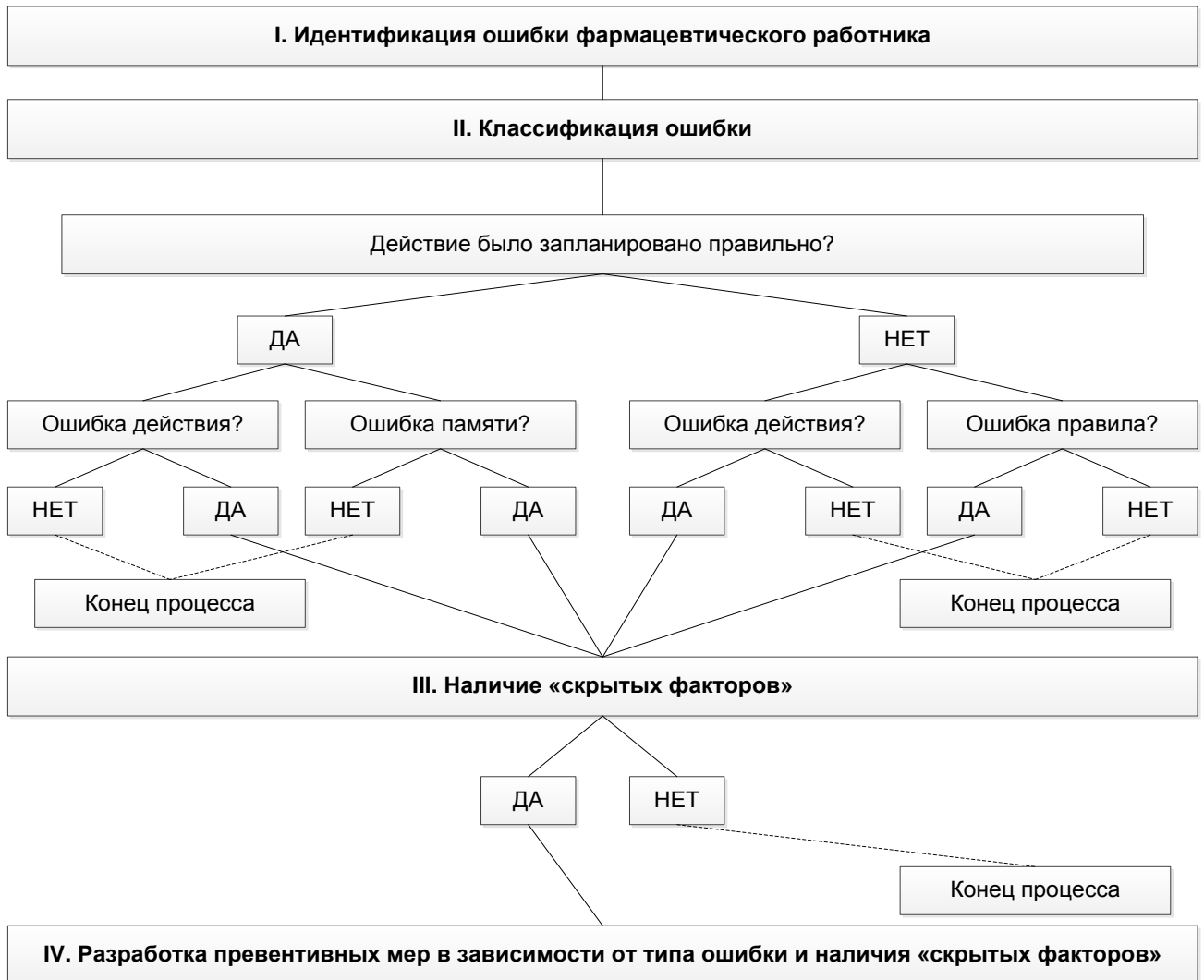
Очевидно, что второй механизм мышления влечет за собой меньше ошибок, однако существуют факторы, которые негативно воздействуют на обе системы. Все четыре типа ошибок относятся к «активным ошибкам» [191], т.е. к ошибкам, совершаемым персоналом, в тоже время некоторые «скрытые факторы» оказывают воздействие на сотрудников и делают их более склонными к совершению ошибок.

К таким факторам относятся: работа в условиях недостатка времени и ресурсов, переработки, депрессии, усталость, претензии от начальства и пациентов, смена места работы и т.д. Кроме того, непонимание фармацевтическими работниками своей роли в процессе применения ЛП и своей ценности для общества также могут приводить к возникновению блокировок в процессах мышления и, как следствие, приводить к ошибкам [139, 201].

Для анализа ошибок фармацевтических работников была разработана универсальная методика, состоящая из четырех этапов: идентификация ошибки; классификация ошибки; выявление скрытых факторов; разработка превентивных мер в зависимости от типа ошибки и наличия скрытых факторов (рисунок 11).

Предложенная методика анализа ошибок основывается на их классификации и теории двойственности процессов рассуждения. Для выбора верной классификации ошибки и установления наличия скрытых факторов

методикой подразумевается доскональное изучение всех деталей и обстоятельств возникновения ошибки.



**Рисунок 11 – Методика анализа ошибок фармацевтических работников при отпуске лекарственных препаратов**

Учитывая теорию двойственности процессов рассуждения и механизмы формирования ошибок в Системах 1 и 2, для каждого из типов ошибок были разработаны базовые универсальные превентивные меры (таблица 4). В основу были положены рекомендации по предотвращению медицинских ошибок, предложенные Арондсоном Д. [139].

Некоторые примеры «скрытых факторов» возникновения ошибок и мер по их устранению представлены в таблице 5.

**Таблица 4 – Базовые превентивные меры для различных типов ошибок фармацевтических работников**

<b>Тип ошибки</b>	<b>Базовые корректирующие и превентивные меры</b>
<b>Ошибка действия</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Создание условий, в которых ошибки действий маловероятны</li> <li>– Исключение отвлекающих факторов</li> <li>– Включение в процесс отпуска ЛПЭ элемента «перепроверки»</li> <li>– Дополнительная маркировка (например, на ценнике)</li> <li>– Использование чередования заглавных и строчных букв в названии ЛПЭ (Tall man lettering), чтобы избежать путаницы среди похожих и созвучных названий ЛПЭ (acetaZOLAMIDE vs. acetoHEXAMIDE) и др.</li> </ul>
<b>Ошибка памяти</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Внедрение компьютерных технологий, современного программного обеспечения</li> <li>– Включение в процесс отпуска ЛПЭ элемента «перепроверки»</li> </ul>
<b>Ошибка знания</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Повышение квалификации</li> <li>– Дополнительная маркировка (например, на ценнике)</li> <li>– Включение в процесс отпуска ЛПЭ элемента «перепроверки»</li> <li>– Внедрение компьютерных технологий, современного программного обеспечения</li> </ul>
<b>Ошибка правила</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Повышение квалификации</li> <li>– Внедрение верных методик/правил для различных процессов</li> <li>– Регулярные пересмотры внедренных методик/правил для различных процессов</li> <li>– Внедрение компьютерных технологий, современного программного обеспечения</li> </ul>

**Таблица 5 – Некоторые примеры скрытых факторов возникновения ошибок и меры по их устранению**

<b>«Скрытый фактор»</b>	<b>Меры по устранению</b>
<b>Переработки, усталость</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Соблюдать законодательство в сфере охраны труда, вести табель учета рабочего времени, избегать переработок, привлекать дополнительные ресурсы и пр.</li> </ul>
<b>Конфликты в коллективе</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Подходить к разрешению конфликтов в коллективе спокойно и профессионально;</li> <li>– Создавать благоприятную атмосферу для эффективной работы;</li> <li>– Разрешать все возникающие конфликты;</li> <li>– В случае невозможности разрешения конфликтов на уровне коллектива, эскалировать конфликт вышестоящему руководству и пр.</li> </ul>
<b>Новое место работы</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Внедрять процедуры постепенного введения сотрудника в работу и пр.</li> </ul>
<b>Конфликты с потребителями</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Разрешать возникающие конфликты с потребителями спокойно и профессионально, при необходимости с привлечением руководства и пр.</li> </ul>
<b>Непонимание своей роли и ценности для общества</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Периодически проводить различные мероприятия, направленные на повышение мотивации персонала аптеки и пр.</li> </ul>

Разработанная методика применялась для анализа наиболее распространенных ошибок фармацевтических работников исследуемой группы при отпуске ЛП. Ошибки аптечных работников изучаемой популяции выявлялись методом анкетирования.

Соблюдение правил рецептурного отпуска ЛП. Сдерживающим фактором при розничной реализации ЛС являются правила рецептурного отпуска ЛП, которые минимизируют риски приобретения пациентом ЛП, способного при бесконтрольном применении нанести существенный вред здоровью. Качественное лечение пациентов рецептурными ЛП зависит от правильно поставленного диагноза, правильно назначенного ЛС и его правильного отпуска фармацевтическим работником [84, 86].

Контролирующие организации в области здравоохранения РФ все чаще сталкиваются с фактами нарушения правил отпуска рецептурных ЛС в аптечных организациях, что также является фактором, усугубляющим ошибки фармацевтических работников.

В нашем исследовании как часть надлежащего отпуска ЛП изучалось соблюдение правил рецептурного отпуска ЛП фармацевтическими работниками и устанавливались группы рецептурных ЛП, отпускаемые в аптечных организациях без рецепта врача.

#### **в. Своевременная идентификация НР и информирование регуляторных органов о НР ЛП фармацевтическими работниками.**

Надлежащая обработка и уведомление органов государственного регулирования, ответственных за мониторинг эффективности и безопасности ЛП, могут гарантировать своевременное выявление сигналов по безопасности ЛП и предотвращение потенциальных угроз для жизни и здоровья населения. С целью анализа данного фактора обеспечения фармацевтической безопасности в нашей работе изучались подходы фармацевтических работников к обработке информации о НР ЛП.

#### **г. Информирование о НР ЛП и потенциально опасных ЛП на уровне применения ЛП.**

В начале данной части исследования предполагалось установить распространенность и изучить случаи возникновения НР ЛП, случаи отсутствия эффективности ЛП, случаи выявления пациентами ЛП предположительно представляющих фармацевтическую опасность. В качестве фактора обеспечения фармацевтической безопасности на уровне потребителя изучалось информирование о НР ЛП и потенциально опасных ЛП.

В случае возникновения НР ЛП пациенты должны информировать медицинских работников с целью принятия адекватных мер по минимизации рисков развития серьезных угроз жизни и здоровью. Кроме того, в последние годы в ряде стран придается большое значение сообщениям о НР ЛП, полученных непосредственно от пациентов. Первые отчеты от пациентов начали поступать в Австралии еще с 1964 г., в Норвегии – с 2010 г. [216, 145].

Пациенты также могут играть одну из ключевых ролей в процессах выявления недоброкачественных, фальсифицированных, контрафактных ЛП и предотвращения их распространения. В исследуемой популяции анализировались действия потребителей в случае возникновения у них НР ЛП и сомнений относительно качества, подлинности приобретенных ЛП.

На основании полученных результатов предполагалось выявить роль аптечной организации в процессе мониторинга эффективности и безопасности ЛП, а также в обеспечении обращения качественных ЛП.

#### **д. Другие факторы обеспечения фармацевтической безопасности на уровне потребителя.**

К другим факторам обеспечения фармацевтической безопасности на уровне потребителя были отнесены:

- отсутствие ошибок при применении ЛП пациентом;
- предпочтение квалифицированной медицинской помощи неконтролируемому самолечению;

- применение пациентами ЛП с не истекшим сроком годности;
- исключение совместного приема алкогольсодержащей продукции и ЛС.

На данном этапе исследования устанавливались ошибки, совершаемые потребителями при применении ЛП. Изучались предпочтения пациентов между самолечением и квалифицированной медицинской помощью, а также выявлялись критерии выбора ЛП пациентами.

Анализировались такие факторы возникновения фармацевтических опасностей, как применение ЛП с истекшим сроком годности [136] и совместное применение ЛП с алкогольсодержащей продукцией.

На основании полученных результатов предполагалось выявить целевые группы для проведения информационной работы по обеспечению фармацевтической безопасности на уровне потребления ЛП.

Таким образом, для изучения обозначенных проблемных областей были предложены соответствующие методические подходы – методический подход к ретроспективному фармакоэкономическому анализу затрат на модификации фармакотерапии по причине возникновения НР ЛП на примере антиретровирусной терапии у пациентов с ВИЧ-инфекцией и методический подход к исследованию факторов обеспечения фармацевтической безопасности на уровне аптечной организации и потребителя, результаты реализации которых представлены в следующих главах.

### ГЛАВА 3. ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАТРАТ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫМИ РЕАКЦИЯМИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В данной части исследования представлены результаты ретроспективного фармакоэкономического анализа затрат на модификации фармакотерапии по причине возникновения нежелательных реакций лекарственных препаратов на примере лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией.

#### 3.1. Базовые принципы антиретровирусной фармакотерапии и ее осложнений

Исследование основных принципов антиретровирусной фармакотерапии и ее осложнений позволило сформировать общее понимание целей, задач, тактик АРТ, а также неблагоприятных последствий АРТ, достаточное для проведения исследования.

АРТ в настоящее время является основным компонентом лечения больных ВИЧ-инфекцией.

Основные задачи АРТ формулируются следующим образом:

- *клинические*: предотвращение развития оппортунистических инфекций и ВИЧ-ассоциированных неинфекционных заболеваний;
- *вирусологические*: максимальное и длительное подавление репликации ВИЧ;
- *иммунологические*: восстановление и поддержание функции иммунной системы;
- *эпидемиологические*: уменьшение числа случаев передачи ВИЧ [61].

Основу лечения ВИЧ-инфекции составляют комбинации АРП. В настоящее время в международной клинической практике разрешено к применению более 30 отдельных и комбинированных препаратов. Эти ЛП принадлежат к шести фармакологическим группам:



1. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ).
2. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ).
3. Ингибиторы протеазы (ИП).
4. Ингибиторы интегразы (ИИ).
5. Ингибиторы слияния (фузии) (ИС).
6. Антагонисты рецепторов (АР)

Стандартная схема АРТ включает в себя в качестве базовой основы – два препарата из группы НИОТ, к которой добавляют один ЛП из группы ННИОТ или один ЛП из группы ИП. Также становятся актуальными схемы, в которых к нуклеозидной основе добавлен ИИ или ИП [3, 65].

Выделяют схемы (линии) АРТ первого, второго и третьего ряда и схемы резерва (схемы спасения):

- Под схемами *первого ряда* понимают схемы, назначаемые пациентам, которые ранее не получали АРТ.
- Под схемами *второго ряда* подразумевают режимы АРТ, применяемые в случае неэффективности схемы первого ряда.
- Схемы *третьего ряда* назначают при неэффективности схем второго ряда.
- Схемы *резерва* (схемы спасения) — нестандартные схемы, которые применяются при неэффективности схем второго и последующих рядов.

Основной целью АРТ является достижение клинического, вирусологического и иммунологического ответа, в тоже время при проведении терапии крайне важно сохранить возможность использования как можно более широкого спектра АРП в дальнейшем, снизить риск возникновения НР и токсического действия, тем самым облегчить пациентам соблюдение режима лечения [5, 74, 91].

Однако широкие возможности АРТ в реальности имеют ограничения, связанные, прежде всего, с выраженным токсическим эффектом АРП, сложностью режима приема и формированием устойчивости вируса к их

действию. Оптимально подобранная схема АРТ дает пациенту наибольшую возможность длительно получать эффективную терапию. Однако согласно данным многоцентровых исследований, схемы АРТ приходится менять достаточно часто ввиду НР АРП. Для оценки безопасности АРТ с целью ее своевременной коррекции в ходе лечения проводится мониторинг токсичности, плановые обследования и изменение схемы АРТ при развитии непереносимости ЛП.

Основной алгоритм действий при развитии НР во время проведения АРТ:

1. Симптоматическое лечение НР;
2. Коррекция режима приема ЛП;
3. Дополнительное обследование с целью выявления сопутствующих заболеваний, способствующих появлению НР;
4. Замена одного ЛП другим при развитии НР среднетяжелой и тяжелой степени выраженности [94].

При возникновении НР оценивается степень его тяжести и возможность самостоятельного разрешения. При необходимости замены ЛП рекомендуется замена не всех ЛП, а только того, который вызвал НР. ЛП, вызвавший НР, рекомендуется заменять на ЛП того же класса. Решение о смене схемы терапии принимается с учетом наличия резерва схем и, если риски продолжения прежней схемы превышают её потенциальную пользу.

Следует отметить, что замена схем АРТ по причине возникновения НР приводит к утрате возможности применения важных АРП и целых фармакологических групп, что значительно уменьшает эффективность терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов.

### **3.2. Результаты анализа информационной базы**

Исследуемая популяция включила в себя 46,4% пациентов мужского пола и 53,6% женского, с различными стадиями ВИЧ-инфекции на момент начала АРТ (таблица 6).

**Таблица 6 – Стадии ВИЧ-инфекции у пациентов исследуемой популяции на момент начала антиретровирусной терапии**

Стадия ВИЧ-инфекции	2А	2Б	3	4А	4Б	4В	не указано
Количество пациентов, (%) n=56	5,4	17,9	44,6	7,1	16,1	3,6	5,4

Как видно из таблицы 6, на момент начала исследования у большинства пациентов (44,6%) заболевание находилось на стадии 3 («субклиническая стадия»), которая характеризуется медленным прогрессированием иммунодефицита, с единственным возможным клиническим проявлением в виде увеличения лимфатических узлов. У 17,9% пациентов отмечалась 2Б стадия - острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний, которая может проявляться разнообразными клиническими симптомами. У 16,1% пациентов в исследуемой популяции на момент начала АРТ была отмечена стадия 4Б ВИЧ-инфекции, которая, как правило, возникает через 7–10 лет от момента заражения и характеризуется глубокими кожными поражениями с затяжным течением, развитием поражений внутренних органов и другими клиническими проявлениями. Вне зависимости от стадии ВИЧ-инфекции, у пациентов в исследуемой популяции имелись показания для АРТ.

Среди пациентов в изучаемой группе были отмечены следующие пути заражения ВИЧ-инфекцией:

- незащищенный половой контакт (64,3% пациентов);
- употребление инъекционных наркотиков (21,4% пациентов);
- контакт с зараженной кровью, обусловленный особенностями профессии (1,8% пациентов);
- неустановленный путь заражения (12,5% пациентов);

Как в исследуемой популяции, так и в мире незащищенный половой контакт является наиболее распространенным путем передачи ВИЧ-инфекции.

В соответствии с международными и отечественными стандартами лечения, АРТ, представляющая собой комбинации из АРП разных фармакологических

групп, рассматривается как золотой стандарт оказания медицинской помощи пациентам с ВИЧ-инфекцией.

В изучаемой когорте на протяжении всего рассматриваемого периода было использовано 20 АРП из пяти известных фармакологических групп в составе 47 различных схем АРТ. Дозировки ЛП во всех случаях использовались стандартные, в соответствии с инструкцией по применению. Среди наиболее часто назначаемых АРП отмечались комбинированный ЛП *зидовудин/ламивудин* (16,63%), *эфаверенз* (15,70%), комбинированный ЛП *лопинавир/ритонавир* (12,47%), *ламивудин* (11,55%). Общая информация по отдельным АРП, используемым в изучаемой популяции представлена в таблице 7.

При изучении всех схем АРТ, которые применялись в исследуемой популяции, были установлены наиболее часто назначаемые сочетания АРП следующих классов:

- НИОТ/НИОТ + нНИОТ (27,33% назначений);
- НИОТ/НИОТ + ИП (22,67% назначений);
- НИОТ + НИОТ + нНИОТ (22,67% назначений);
- НИОТ + НИОТ + ИП (14,53% назначений);
- НИОТ/НИОТ + ИП + ИП (5,81% назначений);

Под НИОТ/НИОТ следует понимать комбинированный ЛП, включающий в себя 2 действующих вещества класса НИОТ.

Лидерами по частоте назначения в исследуемой группе явились следующие комбинации ЛП:

- AZT/3TC + EFV (18,02% назначений)
- AZT/3TC + LPV/r (12,79% назначений)

Всего в исследуемой группе было установлено 172 назначения схем АРТ. Их перечень и частота назначения представлены в Приложении 5.

Во всех случаях используемая АРТ состояла не менее, чем из трех АРП, что соответствует клиническим рекомендациям терапии ВИЧ-инфекции у взрослых пациентов. В большинстве случаев применение выбранных схем являлось оправданным, не противоречило стандартам лечения, в схемы АРТ не входили

АРП и их сочетания, не рекомендуемые для использования. Однако с точки зрения безопасности лекарственной терапии среди назначенных схем АРТ в 1,74% была выявлена нерекомендуемая к применению комбинация препаратов *диданозин + ставудин*, вызывающая повышение токсичности ЛП и увеличивающая риски развития угрожающих жизни осложнений.

**Таблица 7 – Частоты назначений, дозировки, частоты применения, классы антиретровирусных препаратов, используемых в исследуемой популяции**

Наименование ЛП	Сокращенное наименование	Частота назначений, %	Дозировка, мг	Частота применения, раз в сутки
<b>НУКЛЕОЗИДНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ (НИОТ)</b>				
Абакавир	<b>ABC</b>	2,31	300	2
Абакавир/ламивудин	<b>ABC/ЗТС</b>	6,70	600/300	1
Диданозин	<b>ddI</b>	6,47	400	1
Зидовудин	<b>AZT</b>	1,39	300	2
Зидовудин/ламивудин	<b>AZT/ЗТС</b>	16,63	300/150	2
Ламивудин	<b>ЗТС</b>	11,55	150	2
Ставудин	<b>d4T</b>	2,77	40	2
Тенофовир	<b>TDF</b>	0,69	300	1
Фосфазид	<b>PhAZT</b>	7,85	200	4
<b>НЕНУКЛЕОЗИДНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ (нНИОТ)</b>				
Невирапин	<b>NVP</b>	3,93	200	2
Эфавиренз	<b>EFV</b>	15,70	600	1
Этравирин	<b>ETV</b>	0,92	100	4
<b>ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ (ИП)</b>				
Атазанавир	<b>ATV</b>	3,93	200	2
Дарунавир	<b>DRV</b>	1,62	400	2
Индинавир	<b>IDV</b>	0,23	400	6
Лопинавир, бустированный ритонавиром	<b>LPV/r</b>	12,47	200/50	4
Нелфинавир	<b>NFV</b>	0,92	250	9
Ритонавир	<b>RTV</b>	3,00	100	12
<b>ИНГИБИТОРЫ ИНТЕГРАЗЫ (ИИ)</b>				
Ралтегравир	<b>RAL</b>	0,46	400	2
<b>ИНГИБИТОРЫ СЛИЯНИЯ (ИС)</b>				
Энфувиртид	<b>T-20</b>	0,46	90 (мг/мл)	2

В ходе анализа модификаций АРТ была выявлена высокая частота внесения изменений (по различным причинам) в схемы терапии первого, второго, третьего ряда и последующие схемы резерва. У пациентов наблюдалось различное количество подряд вносимых изменений в АРТ:

- 1 модификация АРТ - 28,57% пациентов
- 2 модификации АРТ - 19,64% пациентов
- 3 модификации АРТ - 21,43% пациентов
- 4 модификации АРТ - 5,36% пациентов
- 5 модификаций АРТ - 1,79% пациентов
- 6 модификаций АРТ - 1,79% пациентов
- 7 модификаций АРТ - 1,79% пациентов
- 11 модификаций АРТ - 1,79% пациентов

Наиболее часто у одного пациента наблюдалось от 1 до 4-х модификаций. Полученные данные совпадают с результатами исследования НР АРП и оптимизации АРТ, проводимого ранее в Санкт-Петербургском Центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. У 82,14% пациентов в исследуемой популяции наблюдалась замена терапии первого ряда. Наиболее часто терапия первого ряда модифицировалась один раз (28,57% пациентов), после чего пациенты проходили лечение схемами второго ряда. Наибольшее количество изменений, внесенных подряд в АРТ, было выявлено у одного пациента за 79 месяцев лечения и составило 11 модификаций, 6 из которых было обусловлено невозможностью продолжения АРТ по причине возникновения НР ЛП.

Общее количество изменений схем АРТ в исследуемой популяции составило 115, из которых большая часть - 39,13% были обусловлены возникновением НР ЛП. Среди причин замены терапии первого ряда возникновение НР ЛП также занимает лидирующее место - 43,47% .

Общая средняя продолжительность применения схемы АРТ до модификации по причине возникновения НР ЛП составила 10,6 месяцев, медиана при этом составила 4 месяца.

Средняя продолжительность терапии первого ряда до модификации по причине возникновения НР составила 6,1 месяц, медиана составила 3,5 месяцев. Следует отметить, что общая средняя продолжительность терапий второго, третьего ряда и схем резерва составила 14,2 месяца, общая медиана при этом составила 4 месяца. Увеличение продолжительности терапии после модификации схем первого ряда возможно объяснить лучшим профилем безопасности ЛП, назначаемых в качестве терапии второго, третьего ряда и используемых в схемах резерва.

В исследуемой группе было выявлено 45 замен схем АРТ, обусловленных возникновением НР ЛП (учитывались все замены, включая схемы первого, второго, третьего ряда, схемы резерва). Среди них наиболее часто по причине НР ЛП модифицировались следующие схемы АРТ:

- AZT/3TC+EFV (24,44%)
- ABC/3TC+LPV/r (15,56%)
- ABC/3TC+NVP (6,67%)
- ABC+3TC+EFV (4,44%)
- PhAZT+ddI+ EFV (4,44%)
- ddI+3TC+LPV/r (4,44%)

В 62,26% случаев замены производились внутри одного класса АРТ, в 37,74% были отмечены межклассовые замены. Лидерами по заменам явились следующие ЛП:

- AZT/3TC (24,53%)
- LPV/r (13,21%)
- EFV (11,32%)
- ddI (9,43%)

Встречались случаи модификаций одного ЛП на один другой ЛП, одного ЛП на два других ЛП, двух ЛП на один ЛП, двух ЛП на два ЛП. Перечень всех модификаций схем АРТ представлен в Приложениях 6, 7.

Очень часто у ВИЧ инфицированных пациентов сложно предположить связь с приемом ЛС и многообразием клинических проявлений НР, которые

маскируют основное заболевание, что затрудняет его диагностику, либо проявляются позднее, что увеличивает сложность отличия НР от компенсаторных неспецифических реакций организма. Многочисленные исследования, проведенные ранее, показывают, что широта возникновения НР и степень их выраженности у таких больных часто связаны с особенностями схемы терапии.

В ходе исследования безопасности проводимой терапии было установлено, что медицинским работникам стало известно о развитии НР у 82,14% пациентов исследуемой популяции на фоне проведения АРТ. Всего было зафиксировано 134 случая возникновения НР, обусловленных применением АРП.

Наиболее часто НР были вызваны применением следующих АРП и их комбинаций:

- LPV/r (28 случаев возникновения НР);
- EFV (27 случаев возникновения НР);
- AZT/ЗТС (19 случаев возникновения НР);
- AZT/ЗТС+ EFV(13 случаев возникновения НР);
- ATV (8 случаев возникновения НР);
- ddI (8 случаев возникновения НР);
- AZT/ЗТС+LPV/r (7 случаев возникновения НР).

В таблице 8 представлена частота возникновения НР со стороны различных систем организма у пациентов в исследуемой популяции на фоне проводимой АРТ, а также характер наблюдаемых НР.

Среди осложнений АРТ наиболее часто (35,82%) в изучаемой группе наблюдались нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Из них 54,16% были обусловлены применением препарата LPV/r.

Среди различных НР со стороны психики особенно часто наблюдались нарушения сна. В 83,33% случаев психические расстройства возникали на фоне применения EFV, в остальных 16,66% при использовании комбинации EFV + AZT/ЗТС.



**Таблица 8 – Нежелательные реакции у пациентов в исследуемой популяции**

Система	Частота,% (n=134)	Характер нежелательной реакции
Желудочно-кишечный тракт	35,82	Боль в эпигастрии, тяжесть в эпигастрии, диарея, расстройства стула, изжога, отсутствие аппетита, панкреатит, рвота, тошнота
Психика	13,43	Бессонница, сонливость, яркие сновидения, нарушения сна, перепады настроения
Нервная система	11,94	Головная боль, головокружение, нарушение координации, онемение, покалывание конечностей
Кровь и кроветворение	10,45	Анемия, лейкопения, повышение уровня креатинкиназы, повышение уровня гамма-глутамилтранспептидазы
Печень и желчевыводящие пути	8,21	Иктеричность склер, иктеричность покровов, повышение уровня билирубина, повышение уровня печеночных ферментов
Эндокринная система	7,46	Признаки липодистрофии, гиперхолестеремия, гиперлактемия
Кожа и ее придатки	5,22	Выпадение волос, зуд, сыпь
Организм в целом	3,73	Металлический вкус во рту, слабость, утомляемость, чувство жжения в груди
Иммунная система	2,99	Аллергическая реакция, реакция гиперчувствительности
Сердечно-сосудистая система	0,75	Набухание вен

Нежелательные реакции со стороны нервной системы в большинстве случаев были обусловлены применением комбинации AZT/3ТС+EFV (43,75%) и отдельного препарата EFV (31,25%). Среди наиболее распространенных нарушений нервной системы, вызванных АРП отмечалось возникновение головокружения у пациентов.

Было установлено, что со стороны системы крови и кроветворения у пациентов наиболее часто наблюдались НР - анемия и лейкопения. Большинство нарушений системы крови и кроветворения были вызваны применением AZT/3ТС (71,42% случаев).

В 54,55 % случаев применение препарата ATV вызывало нарушения работы печени и желчевыводящих путей.

Среди нарушений эндокринной системы часто регистрировались признаки липодистрофии. К ЛП, которые в большинстве случаев вызывали нарушения

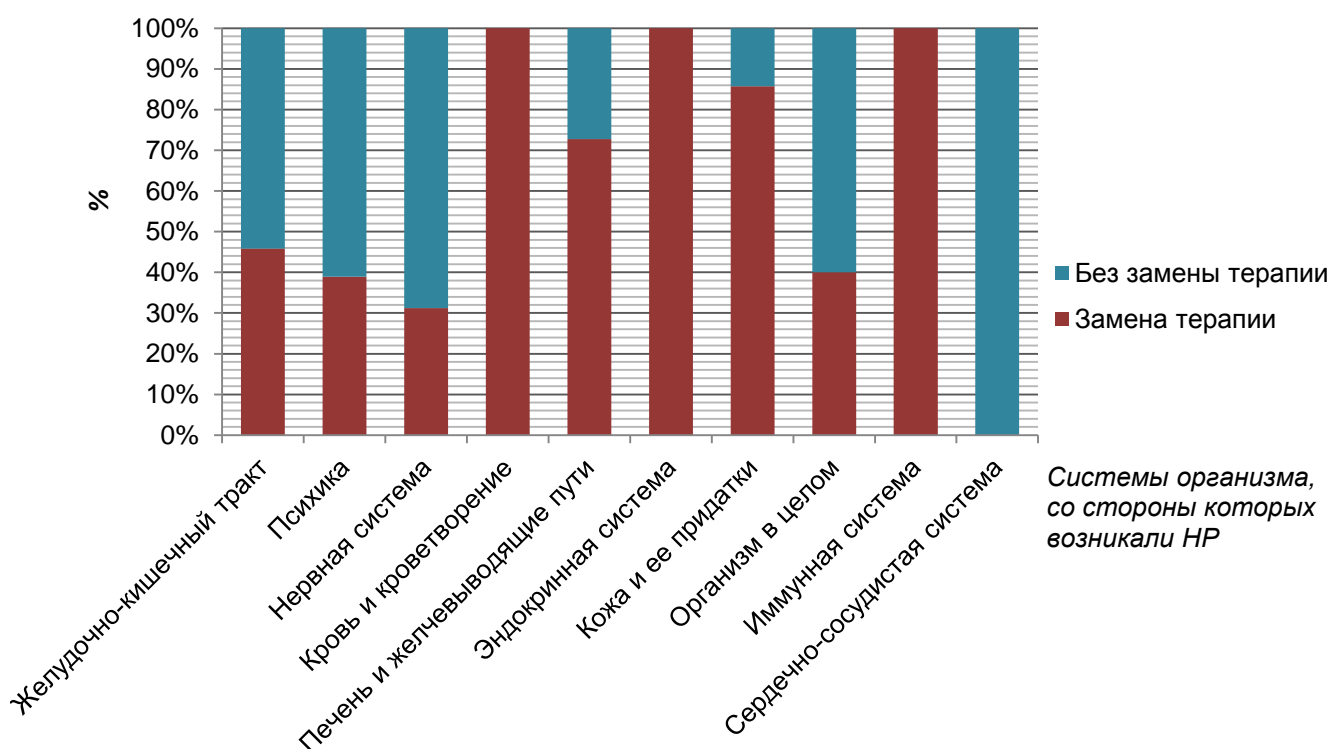
эндокринной системы относятся AZT/ЗТС, ddI, d4T.

Применением различных АРП были обусловлены нарушения кожи и ее придатков. Со стороны системы кожи и ее придатков были наиболее распространены такие НР, как сыпь, зуд.

Среди общих нарушений организма наиболее часто отмечалась утомляемость. Со стороны иммунной системы наблюдались аллергические реакции и реакции гиперчувствительности. Набухание вен как единственное нарушение сердечно-сосудистой системы было вызвано применением EFV.

Следует отметить, что не все НР вызывали необходимость внесения изменений в проводимую АРТ. Некоторые НР расценивались как среднетяжелые или легкие и не требовали срочной замены терапии. Проявления ряда других НР становились слабее с течением времени и также не требовали замены.

На рисунке 12 для различных систем организма отражено соотношение НР, которые стали причиной замены проводимой АРТ и НР, которые не требовали замены АРТ.



**Рисунок 12 – Необходимость замены терапии при возникновении нежелательных реакций со стороны различных систем организма**

Как видно из рисунка 12, НР со стороны ЖКТ, психики, нервной системы, организма в целом требовали замены проводимой АРТ в 45,83%; 38,89%; 31,25%; 40,00% случаев соответственно. Единственное возникшее нарушение сердечно-сосудистой системы (набухание вен) не вызвало замены терапии.

НР со стороны систем печени и желчевыводящих путей, кожи и ее придатков требовали замены терапии в 72,73%; 85,71% случаев соответственно. Все нарушения системы крови и кроветворения, эндокринной и иммунной систем, обусловленные НР АРП, вызывали замену проводимой АРТ.

Полученные данные свидетельствуют о том, что решения о коррекции АРТ в исследуемой популяции принимались на основании оценки соотношения пользы и возможных рисков для пациентов; степени тяжести возникших НР; субъективных и объективных характеристик качества жизни. Так, большинство нарушений нервной системы (68,75%) не приводило к замене АРТ, однако АРТ модифицировалась в связи с возникновением нарушений координации пациентов. НР со стороны кожи и ее покровов в большинстве случаев приводило к замене терапии, в свою очередь, проявления алопеции не требовали модификаций.

При этом, данные медицинских карт пациентов, свидетельствуют о том, что активная коррекция НР ЛП в исследуемой группе не проводилась. В ряде случаев были назначены антигистаминовые ЛП, однако нет сведений о том, были ли купированы осложнения фармакотерапии.

### **3.3. Результаты исследования затрат на модификации антиретровирусной терапии по причине возникновения нежелательных реакций в условиях централизованных государственных закупок лекарственных препаратов**

В соответствии с предложенной методикой в ходе исследования были использованы данные аукционов, в ходе которых были заключены государственные контракты на поставку в 2012 г. (в условиях централизованных закупок) АРП, используемых в исследуемой популяции. В качестве примера в Приложении 8 представлен фрагмент сформированной информационной базы

аукционов на закупку изучаемых АРП в 2012 г.

По итогам анализа закупочной документации были рассчитаны стоимости единиц используемых ЛП (таблетка, капсула, флакон). С учетом режима приема ЛП были определены стоимости курсов применения ЛП за определенный период времени. Результаты представлены в таблице 9.

**Таблица 9 – Стоимость единиц антиретровирусных препаратов и курсов терапии на основе цен государственных закупок в 2012 г.**

Наименование ЛП	Сокращенное наименование	Единица продукции	Стоимость единицы продукции (с НДС), руб.	Стоимость терапии, руб./сутки
<b>НУКЛЕОЗИДНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ (НИОТ)</b>				
Абакавир	<b>ABC</b>	таблетка	<b>76,51</b>	<b>153,02</b>
Абакавир/ламивудин	<b>ABC/3TC</b>	таблетка	<b>213,18</b>	<b>213,18</b>
Диданозин	<b>ddI</b>	капсула	<b>82,32</b>	<b>82,32</b>
Зидовудин	<b>AZT</b>	таблетка	<b>7,59</b>	<b>15,18</b>
Зидовудин/ламивудин	<b>AZT/3TC</b>	таблетка	<b>57,57</b>	<b>115,14</b>
Ламивудин	<b>3TC</b>	таблетка	<b>26,64</b>	<b>53,28</b>
Ставудин	<b>d4T</b>	капсула	<b>38,06</b>	<b>76,12</b>
Тенофовир	<b>TDF</b>	таблетка	<b>316,75</b>	<b>316,75</b>
Фосфазид	<b>PhAZT</b>	таблетка	<b>35,97</b>	<b>143,88</b>
<b>НЕНУКЛЕОЗИДНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ (нНИОТ)</b>				
Невирапин	<b>NVP</b>	таблетка	<b>19,94</b>	<b>39,88</b>
Эфавиренз	<b>EFV</b>	таблетка	<b>26,51</b>	<b>26,51</b>
Этравирин	<b>ETV</b>	таблетка	<b>152,57</b>	<b>610,28</b>
<b>ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ (ИП)</b>				
Атазанавир	<b>ATV</b>	капсула	<b>143,89</b>	<b>287,78</b>
Дарунавир	<b>DRV</b>	таблетка	<b>263,89</b>	<b>527,78</b>
Индинавир	<b>IDV</b>	капсула	<b>11,69</b>	<b>70,14</b>
Лопинавир, бустированный ритонавиром	<b>LPV/r</b>	таблетка	<b>55,54</b>	<b>222,16</b>
Нелфинавир	<b>NFV</b>	таблетка	<b>42,24</b>	<b>380,16</b>
Ритонавир	<b>RTV</b>	капсула	<b>54,86</b>	<b>658,32</b>
<b>ИНГИБИТОРЫ ИНТЕГРАЗЫ (ИИ)</b>				
Ралтегравир	<b>RAL</b>	таблетка	<b>510,41</b>	<b>1 020,82</b>
<b>ИНГИБИТОРЫ СЛИЯНИЯ (ИС)</b>				
Энфувиртид	<b>T-20</b>	флакон	<b>1 072,79</b>	<b>2 145,58</b>

Среди назначаемых АРП в исследуемой группе наиболее дорогостоящей является терапия ЛП *энфувиртид* (2 145,58 руб./сутки). Данный препарат представлен в инъекционной форме и рекомендован для резервных схем терапии. Практически вдвое доступнее суточная терапия другим ЛП резервного ряда – препаратом *ралтегравир* (1 020,82 руб./сутки).

Наименьшая стоимость терапии была отмечена у ЛП *зидовудин* (15,18 руб./сутки), и ЛП *эфавиренз* (26,51 руб./сутки) которые являются приоритетными ЛП первого ряда. Стоимость терапии приоритетными препаратами второго ряда – ЛП *диданозин* и *абакавир* выше и составляет 82,32 и 153,02 руб./сутки соответственно.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что в условиях централизованных государственных закупок АРП (на 2012 г.) наиболее доступными являются ЛП для применения в составе схем первого ряда. В свою очередь, использование схем резерва при АРТ значительно повышает стоимость лечения, что может быть обусловлено применением ЛП новых классов в приложении и сложностью подбора лечения при невозможности продолжения терапии первого и второго ряда.

В ходе исследования были определены стоимости всех назначенных схем АРТ за определенный период времени. Среди наиболее дорогостоящих схем были отмечены следующие комбинации ЛП:

- ABC/ЗТС + DRV + RTV + T-20 (3 544,86 руб./сутки);
- ABC/ЗТС + LPV/r + T-20 (2 580,92 руб./сутки);
- ABC/ЗТС + DRV + RTV (1 399,28 руб./сутки);
- TDF + ЗТС + ATV + RTV (1 316,13 руб./сутки);
- ABC/ЗТС + RAL (1 234,00 руб./сутки).

Полученные данные свидетельствуют о том, что наиболее дорогостоящими являются схемы, состоящие из четырех отдельных АРП, а также схемы резерва, которые включают в себя дорогостоящие ЛП классов ИП и ИС.

В Приложении 5 представлены стоимости всех схем АРТ, используемых в исследуемой группе.

В процессе анализа затрат на модификации фармакотерапии по причине возникновения НР были выделены схемы (и их стоимости), дальнейшее применение которых было не возможно в связи с резвившимися осложнениями фармакотерапии. Была рассчитана общая стоимость терапии данными схемами, которая составила 13 700,12 руб./сутки.

Была рассчитана стоимость терапии каждой соответствующей отдельной схемой после модификации. Общая стоимость терапии схемами после модификации составила 17 667,56 руб./сутки.

Таким образом, модификации АРТ, обусловленные возникновением НР привели к увеличению стоимости терапии на 3 967,44 руб./сутки (119023,20 руб./месяц, 1428278,40 руб./год) или на **28,96%**.

При детальном изучении в 75,56% случаев модификаций было выявлено общее увеличение стоимости терапии при внесении изменений в схему АРТ, которое составило 5876,89 руб./сутки. При этом в остальных 24,44% случаев изменений АРТ в качестве замены был назначен ЛП более низкой стоимости, что приводило к сокращению общих расходов на 1909,45 руб./сутки.

Модификации ЛП в схемах АРТ, представленные в таблице 10 наиболее значительно увеличивали стоимость проводимого лечения.

**Таблица 10 – Наиболее дорогостоящие модификации лекарственных препаратов в исследуемой популяции в 2012 г.**

Замененный(-е) ЛП	Назначенный(-е) ЛП	Увеличение стоимости, руб./месяц	Увеличение стоимости, %
NVP	ATV,RTV	+906,22	+358,10
AZT/3TC	ATV,RTV	+830,96	+586,63
AZT/3TC, LPV/r	ABC/3TC, ETV	+486,16	+144,13
NFV	RTV,IDV	+348,30	+70,32
NVP	NFV	+340,28	+219,51
ATV	ETV	+322,50	+80,04
EFV	ATV	+261,27	+184,45
AZT/3TC	TDF,3TC	+254,89	+35,14
EFV	LPV/r	+195,65	+138,12
LPV/r	NFV	+158,00	+44,16
AZT	3TC,d4T	+114,22	+92,11
AZT/3TC	PhAZT,ddI	+111,06	+71,64

Изменения стоимости терапии для каждой схемы, модифицированной по причине возникновения НР ЛП в условиях централизованных закупок АРП, представлено в Приложении 6.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в исследуемой популяции при заданных условиях, в случае отсутствия возможности продолжения назначенной АРТ по причине возникновения НР, ЛП, вызывавшие НР, в большинстве случаев были заменены на более дорогостоящие ЛП с лучшей переносимостью, что в свою очередь вызывало значительное увеличение затрат на лечение пациентов.

### **3.4. Результаты исследования затрат на модификации антиретровирусной терапии по причине возникновения нежелательных реакций в условиях децентрализованных государственных закупок лекарственных препаратов**

Методика настоящего фрагмента исследования основана на использовании данных аукционов, в ходе которых были заключены государственные контракты на поставку в 2014г. (в условиях децентрализованных закупок в ЦФО) АРП, используемых в исследуемой популяции. В качестве примера в Приложении 9 представлен фрагмент сформированной информационной базы аукционов на закупку изучаемых АРП в 2014 г.

По итогам анализа закупочной документации были рассчитаны стоимости единиц используемых ЛП (таблетка, капсула, флакон). С учетом режима приема ЛП были определены стоимости курсов применения ЛП в 2014г. за определенный период времени. Результаты представлены в таблице 11.

Среди назначаемых АРП в условиях децентрализованных закупок в исследуемой группе наиболее дорогостоящей является терапия ЛП *энфувиртид* (2159,09 руб./сутки). На втором месте по стоимости суточная терапия ЛП *ралтегравир* (1 182,27 руб./сутки).

**Таблица 11– Стоимости единиц антиретровирусных препаратов и курсов терапии на основе цен государственных закупок в 2014 г.**

Наименование ЛП	Сокращенное наименование	Единица продукции	Стоимость единицы продукции (с НДС), руб.	Стоимость терапии, руб./сутки
<b>НУКЛЕОЗИДНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ (НИОТ)</b>				
Абакавир	<b>ABC</b>	таблетка	<b>72,13</b>	<b>144,26</b>
Абакавир/ламивудин	<b>ABC/3TC</b>	таблетка	<b>239,75</b>	<b>239,75</b>
Диданозин	<b>ddI</b>	капсула	<b>84,76</b>	<b>84,76</b>
Зидовудин	<b>AZT</b>	таблетка	<b>14,92</b>	<b>29,84</b>
Зидовудин/ламивудин	<b>AZT/3TC</b>	таблетка	<b>32,85</b>	<b>65,71</b>
Ламивудин	<b>3TC</b>	таблетка	<b>11,47</b>	<b>22,94</b>
Ставудин	<b>d4T</b>	капсула	<b>49,50</b>	<b>99,00</b>
Тенофовир	<b>TDF</b>	таблетка	<b>240,76</b>	<b>240,76</b>
Фосфазид	<b>PhAZT</b>	таблетка	<b>38,06</b>	<b>152,24</b>
<b>НЕНУКЛЕОЗИДНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ (нНИОТ)</b>				
Невирарпин	<b>NVP</b>	таблетка	<b>9,40</b>	<b>18,81</b>
Эфавиренз	<b>EFV</b>	таблетка	<b>27,81</b>	<b>27,81</b>
Этравирин	<b>ETV</b>	таблетка	<b>155,90</b>	<b>623,59</b>
<b>ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ (ИП)</b>				
Атазанавир	<b>ATV</b>	капсула	<b>143,99</b>	<b>287,99</b>
Дарунавир	<b>DRV</b>	таблетка	<b>279,05</b>	<b>558,10</b>
Индинавир	<b>IDV</b>	капсула	<b>11,69</b>	<b>70,14</b>
Лопинавир, бустированный ритонавиром	<b>LPV/r</b>	таблетка	<b>61,21</b>	<b>244,86</b>
Нелфинавир	<b>NFV</b>	таблетка	<b>42,24</b>	<b>380,16</b>
Ритонавир	<b>RTV</b>	капсула	<b>60,53</b>	<b>726,41</b>
<b>ИНГИБИТОРЫ ИНТЕГРАЗЫ (ИИ)</b>				
Ралтегравир	<b>RAL</b>	таблетка	<b>591,13</b>	<b>1 182,27</b>
<b>ИНГИБИТОРЫ СЛИЯНИЯ (ИС)</b>				
Энфувиртид	<b>T-20</b>	флакон	<b>1 079,55</b>	<b>2 159,09</b>

Наименьшая стоимость терапии была отмечена у ЛП *невирарпин* (18,81 руб./сутки), применение которого рекомендовано в схемах первого ряда для лечения женщин, планирующих или не исключających беременность и в некоторых других случаях. Среди других ЛП, используемых в схемах первого ряда также была отмечена невысокая стоимость терапии: *ламивудин* - 22,94 руб./сутки, *эфавиренз* 27,81 руб./сутки, *зидовудин* 29,84 руб./сутки.



Стоимость терапии приоритетными препаратами второго ряда – ЛП *диданозин* и *абакавир* выше и составляет 84,76 руб./сутки и 144,26 руб./сутки соответственно.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что в условиях децентрализованных государственных закупок АРП (на 2014 г.) наиболее доступными являются ЛП для применения в составе схем первого ряда. В свою очередь, использование других схем и, в частности, схем резерва при АРТ значительно повышает стоимость лечения.

В ходе исследования были определены стоимости всех назначенных схем АРТ за определенный период времени. Среди наиболее дорогостоящих схем были отмечены следующие комбинации ЛП:

- ABC/ЗТС + DRV + RTV + T-20 (3 683,35 руб./сутки)
- ABC/ЗТС + LPV/r + T-20 (2 643,70 руб./сутки)
- ABC/ЗТС + DRV + RTV (1 524,26 руб./сутки)
- ABC/ЗТС + RAL (1 422,02 руб./сутки)
- TDF + ЗТС + ATV + RTV (1 278,10 руб./сутки)

Полученные данные свидетельствуют о том, что наиболее дорогостоящими являются схемы, состоящие из четырех отдельных АРП, а также схемы резерва, которые включают в себя дорогостоящие ЛП классов ИП и ИС.

В Приложении 5 представлены стоимости всех схем АРТ, используемых в исследуемой группе.

В процессе анализа затрат на модификации фармакотерапии по причине возникновения НР в условиях децентрализованных закупок АРП были выделены схемы (и их стоимости), дальнейшее применение которых было не возможно в связи с развившимися осложнениями фармакотерапии. Была рассчитана общая стоимость терапии данными схемами, которая составила 12 635,98 руб./сутки.

Была рассчитана стоимость терапии каждой соответствующей отдельной схемой после модификации. Общая стоимость терапии схемами после модификации составила 16 936,77 руб./сутки.

Таким образом, модификации АРТ, обусловленные возникновением НР

привели к увеличению стоимости терапии на 4 300,79 руб./сутки (129 023,70 руб./месяц, 1 548 284,40 руб./год) или на **34,04%**.

При детальном изучении в 77,78% случаев модификаций было выявлено общее увеличение стоимости терапии при внесении изменений в схему АРТ, которое составило 6407,04 руб./сутки.

При этом в остальных 22,22% случаев изменений АРТ в качестве замены был назначен ЛП более низкой стоимости, что приводило к сокращению общих расходов на 2106,25 руб./сутки.

Модификации ЛП в схемах АРТ, представленные в таблице 12 наиболее значительно увеличивали стоимость проводимого лечения

**Таблица 12 – Наиболее дорогостоящие модификации лекарственных препаратов в исследуемой популяции в 2014 г.**

Замененный(-е) ЛП	Назначенный(-е) ЛП	Разница стоимости, руб./месяц	Увеличение стоимости, %
NVP	ATV,RTV	+995,59	+385,05
AZT/ЗТС	ATV,RTV	+948,69	+1014,42
AZT/ЗТС, LPV/r	ABC/ЗТС, ETV	+552,77	+177,99
NFV	RTV,IDV	+416,39	+93,39
NVP	NFV	+361,35	+427,53
ATV	ETV	+335,60	+94,88
EFV	ATV	+260,18	+278,21
EFV	LPV/r	+217,05	+232,09
AZT/ЗТС	TDF,ЗТС	+197,99	+28,72

Изменения стоимости терапии для каждой схемы, модифицированной по причине возникновения НР ЛП в условиях децентрализованных закупок АРП представлено в Приложении 7.

Таким образом, результаты исследования показывают, что вызывавшие НР, в большинстве случаев были заменены на более дорогостоящие ЛП.

Далее был проведен сравнительный анализ затрат на модификации схем антиретровирусной терапии по причине возникновения нежелательных реакций в условиях централизованных и децентрализованных государственных закупок.

Полученные в результате исследования данные свидетельствуют о том, что

как в случае централизованных (2012г.), так и в случае децентрализованных государственных закупок АРП (2014г.), при модификациях терапии по причине возникновения НР ЛП стоимость лечения модифицированными схемам АРП в большинстве случаев превышала стоимость лечения схемами до их изменения.

Было установлено, что общая стоимость терапии схемами до модификации в условиях централизованных закупок (13700,12 руб./сутки) превышала (на 1064,14 руб./сутки) стоимость терапии аналогичными схемами в условиях децентрализованных закупок (12635,98 руб./сутки). Общая стоимость терапии схемами АРП после модификации в условиях централизованных закупок (17667,56 руб./сутки) на 730,79 руб./сутки превышала стоимость терапии аналогичными схемами в условиях децентрализованных закупок (16936,77 руб./сутки).

Однако, несмотря на общее снижение стоимости схем АРТ в условиях децентрализованных закупок, затраты, связанные с модификациями терапии по причине возникновения НР в исследуемой группе выросли на 8,40% с 3 967,44 руб./сутки в 2012 г. до 4 300,79 руб./сутки в 2014г. Относительно стоимости схем до модификации также наблюдалось увеличение затрат. Так, в 2012 г. стоимость лечения из-за изменений терапии, обусловленных НР ЛП возросла на 28,96%, в 2014 г. – на 34,04%, что обусловлено ростом цен на более современные и безопасные ЛП в 2014 г. по сравнению с 2012 г.

Наши исследования показали, что в изучаемой популяции отмечалась высокая частота модификаций схем АРТ. Основопологающей причиной данных замен явились НР ЛП, которые наблюдались у большей части пациентов в исследуемой популяции. Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о том, что в исследуемой популяции как в условиях централизованных, так и в условиях децентрализованных закупок АРП, модификации АРП в связи с возникновением НР приводили к общему удорожанию проводимой терапии, а значит и прямых медицинских затрат на лечение, что подтверждает выдвинутую гипотезу.

Таким образом, при планировании закупок АРП в частности и в целом при

разработке бюджета на государственные закупки ЛП, следует учитывать затраты на модификации фармакотерапии по причине возникновения НР ЛП. Для повышения безопасности АРТ, а также увеличения приверженности к ней пациентов работникам здравоохранения следует уделять внимание идентификации и предотвращению НР, использованию современных АРП с более благоприятным профилем безопасности.

С 2016 г. в систему здравоохранения РФ планируется вернуть централизованную закупку АРП по новой системе. Потребность в ЛП будет определяться на основании впервые вводимого федерального регистра, что предполагает экономию бюджета и гарантию качества ЛП, поступающих в стационары. Наше исследование показывает, что при формировании системы государственных закупок может представляться целесообразным при взаимодействии субъектов обращения ЛС в части организации и планировании бюджетов на закупки ЛП учитывать профиль безопасности закупаемого ЛП и потенциальную возможность возникновения осложнений фармакотерапии, которые могут приводить к увеличению итоговых затрат на терапию заболеваний.

## **ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ПРОБЛЕМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ НА ЭТАПАХ ОТПУСКА И ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

### **4.1. Изучение факторов обеспечения фармацевтической безопасности на уровне розничного звена системы обращения лекарственных средств**

Обеспечение фармацевтической безопасности на уровне аптечных организаций является неотъемлемым условием надлежащей реализации ЛП, не представляющего опасности, конечному потребителю и последующего использования ЛП в соответствии с целевым назначением.

В проведенном исследовании проанкетировано 156 работников аптечных организаций, из них: заведующий аптекой (15,38%); заместитель заведующего аптекой (12,82%); провизор (23,08%); фармацевт (48,72%). Были выделены группы аптечных работников по продолжительности стажа: менее 1 года (4,49%); от 1 года до 2 лет (4,49%); от 2 до 5 лет (28,21%); от 5 до 10 лет (30,77%); более 10 лет (32,05%).

#### **4.1.1. Идентификация и своевременное изъятие из обращения лекарственных препаратов, представляющих фармацевтическую опасность как фактор обеспечения фармацевтической безопасности**

В исследовании анализировались действия фармацевтических работников в случае получения информации о ЛП, представляющем фармацевтическую опасность, посредством трех информационных каналов.

*Информация из официальных источников.* В изучаемых аптечных организациях были проанализированы действия фармацевтических работников в случае поступления информационных писем Росздравнадзора об отзыве серии(й) ЛП. Полученные результаты представлены в таблице 13.

**Таблица 13 – Действия сотрудников аптеки в случае поступления в аптечную организацию информационного письма об отзыве серии препарата**

Действия сотрудников аптеки	Доля, %
В случае обнаружения ЛП указанной серии поместить его в карантинную зону	89,74
Произвести поиск ЛП указанной серии	69,23
Постараться осуществить отпуск ЛП указанной серии	2,56
Отсутствие действий	0,64

Как видно из таблицы 13, в большинстве случаев сотрудники аптечных организаций осуществляют поиск отзываемой серии ЛП, указанной в информационном письме и, в случае обнаружения ЛП указанной серии, помещают его в карантинную зону.

Правильный алгоритм работы с информационными письмами Росздравнадзора представляется следующей последовательностью действий:

а. С целью предотвращения возможного отпуска ЛП ненадлежащего качества персонал аптеки незамедлительно осуществляет проверку и поиск указанной в письме серии ЛП среди товарных запасов аптеки;

б. В случае обнаружения ЛП данной серии изымается из оборота и перемещается в специально выделенную и обозначенную (карантинную) зону с составлением актов перемещения в карантинную зону ЛП с указанием основания для его перемещения

в. Копия акта помещается в карантинную зону;

г. Выполняются предписания, указанные в информационном письме.

По результатам проведенного исследования можно сделать вывод о том, что в изучаемых аптечных организациях в большинстве случаев фармацевтические работники при поступлении информационных писем об отзыве серии ЛП предпринимают надлежащие действия, которые могут гарантировать изъятие из обращения ЛП, представляющих угрозу жизни и здоровью пациентов.

В 2,56% случаев (отпуск серии, указанной в информационном письме) и в 0,64% случаев (отсутствие действий) в исследуемой группе аптечных организаций действия фармацевтических работников являются недопустимыми.

Отпуск ЛП ненадлежащего качества является серьезным риском для здоровья и жизни пациента. Кроме того, реализация ЛП, подлежащего изъятию из обращения, отсутствие действий в случае выявления подобного ЛП в товарных запасах аптеки, игнорирование информационных писем Росздравнадзора могут повлечь за собой аннулирование лицензии на фармацевтическую деятельность, привлечение к административной, уголовной ответственности, как для юридических, так и для физических лиц.

С целью выявления потенциальных различий в действиях фармацевтических работников различных уровней квалификации и профессиональной подготовки в ходе исследования были проанализированы действия аптечных работников в зависимости от занимаемой должности и в зависимости от стажа работы в случае поступления в аптечную организацию информационного письма Росздравнадзора об отзыве серии ЛП. Результаты представлены в таблицах 14 и 15, соответственно.

**Таблица 14 – Действия сотрудников аптеки в зависимости от должности в случае поступления в аптечную организацию информационного письма об отзыве серии лекарственного препарата**

Действия сотрудников аптеки	Должность сотрудника аптеки (%)			
	Заведующий аптекой	Заместитель заведующего аптекой	Провизор	Фармацевт
Отсутствие действий	0,00	0,00	0,00	1,32
Произвести поиск ЛП указанной серии	70,83	70,00	66,67	69,74
В случае обнаружения ЛП указанной серии поместить его в карантинную зону	95,83	100,00	88,89	85,53
Постараться осуществить отпуск ЛП указанной серии	0,00	0,00	5,56	2,63

Из результатов видно, что действия заведующих аптекой, заместителей заведующих, провизоров, фармацевтов с различным стажем работы в большинстве случаев направлены на поиск ЛП отзываемой серии и, в случае обнаружения таковых, размещения их в карантинной зоне.

На основании сопоставления таблиц 14 и 15 возможно сделать вывод о том, что отсутствие действий при получении информационных писем Росздравнадзора об отзыве серии ЛП в исследуемых аптечных организациях характерны для фармацевтов со стажем работы менее 1 года. Данный факт возможно объяснить отсутствием длительного опыта работы у специалистов данной категории в исследуемой популяции.

Недопустимые действия – отпуск ЛП отзываемой серии в исследуемой популяции отмечены у 5,56% провизоров и 1,32% фармацевтов, имеющих достаточно большой стаж работы (от 2 до 10 лет).

**Таблица 15 – Действия сотрудников аптеки в зависимости от стажа работы в случае поступления в аптечную организацию информационного письма об отзыве серии препарата**

Действия сотрудников аптеки	Стаж работы в аптечной организации (%)				
	Менее 1 года	От 1 года до 2 лет	От 2 до 5 лет	От 5 до 10 лет	Более 10
Отсутствие действий	14,29	0,00	0,00	0,00	0,00
Произвести поиск ЛП указанной серии	57,14	57,14	72,73	62,50	76,00
В случае обнаружения ЛП указанной серии, поместить его в карантинную зону	57,14	85,71	81,82	95,83	96,00
Постараться осуществить отпуск ЛП указанной серии	0,00	0,00	4,55	4,17	0,00

Полученные данные свидетельствуют о том, что ненадлежащие действия в случае поступления в аптечную организацию информационных писем об отзыве серии ЛП наблюдаются только у малой части провизоров и фармацевтов. Заведующие и заместители заведующих в исследуемых организациях предпринимают необходимые действия, направленные на предотвращение отпуска потенциально опасных ЛП потребителям.

Таким образом, ненадлежащие действия при работе с информационными письмами Росздравнадзора могут наблюдаться у фармацевтических работников с



различным опытом работы, занимающих в аптечных организациях должности специалистов, а не руководителей.

Данный факт возможно связать с профилем обязанностей фармацевтов и провизоров в рамках аптечной организации, который может быть ограничен мероприятиями по отпуску и консультированию населения и не включать в себя работу с информационными ресурсами, работу по организации, планированию, управлению фармацевтической организацией.

С целью выявления статистических зависимостей был произведен расчет критерия  $\chi^2$  для данных признаков (таблица 16). С целью минимизации расчетных погрешностей признаки были объединены в группы. Проведенный на основании таблиц сопряженности анализ подтвердил гипотезы о независимости исследуемых признаков.

**Таблица 16 – Наблюдаемые и критические значения  $\chi^2$ -критерия**

Признак	$\chi^2$ набл.	$\chi^2 (p \leq 0,05; df)$	$df$
Занимаемая должность / действия в случае поступления информационного письма	0,372	7,815	3
Стаж работы / действия в случае поступления информационного письма	0,914	7,815	3

В целом, возможно сделать вывод о том, что в исследуемых аптечных организациях в случае получения официальных уведомлений о выявленных опасных ЛП имеется налаженный процесс, направленный на ограничение распространения подобных ЛП.

Результаты исследования также позволяют сделать следующий вывод - сотрудниками аптечных организаций уделяется большое внимание информационным письмам Росздравнадзора. В связи с этим представляется эффективным проведение необходимой информационной работы среди фармацевтических работников посредством данных писем. Практика информирования субъектов обращения ЛС с помощью информационных писем (Dear Health Care Professional Letter [70,210]) широко распространена в некоторых странах. В целях совершенствования информирования медицинской

общественности в РФ держателям регистрационных удостоверений предоставлена возможность размещения на интернет-сайте Росздравнадзора информационных писем по вопросам эффективности и безопасности ЛС. Важность роли фармацевтических работников в процессе обеспечения безопасности ЛП должна учитываться производителями ЛС при выпуске подобных писем.

*Самостоятельное выявление потенциально опасного ЛП в товарных запасах аптеки.* В нашем исследовании были проанализированы действия фармацевтических работников в случае выявления ими в аптечной организации потенциально опасных ЛП самостоятельно (таблица 17).

При поступлении в аптечную организацию предположительно недоброкачественных, фальсифицированных, контрафактных ЛП, фармацевтические работники в первую очередь (66,03%) стараются проинформировать о данном факте поставщиков ЛП. В 29,49% случаев сотрудники аптеки информируют компании-производители ЛП и органы государственного регулирования. В 10,90 % случаев сотрудники аптек предпочитают в установленном порядке избавиться от недоброкачественной или подозрительной продукции.

**Таблица 17 – Действия сотрудников аптеки при самостоятельном выявлении препарата, представляющего фармацевтическую опасность**

<b>Действия сотрудников аптеки</b>	<b>Доля, %</b>
Сообщить дистрибьютору	<b>66,03</b>
Сообщить в компанию – производитель	<b>29,49</b>
Сообщить в органы государственного регулирования	<b>29,49</b>
Избавиться от продукции	<b>10,90</b>
Сообщить непосредственному руководителю	<b>5,13</b>
Возврат продукции дистрибьютору	<b>1,92</b>
Отсутствие действий	<b>1,28</b>
Изъятие продукции из продажи и помещение в карантинную зону	<b>1,28</b>
Сообщить в вышестоящую организацию	<b>0,64</b>

Следует отметить, что лишь 1,28% респондентов в исследуемой популяции указали в качестве предпринимаемых действий изъятие потенциально опасного ЛП из обращения и помещение его в карантинную зону.

Как и в случаях, когда несоответствие ЛП качеству и подлинности подкреплено информационным письмом Росздравнадзора, в отсутствие данного документа, все действия сотрудников аптечной организации должны быть направлены на ограничение обращения потенциально опасного ЛП и предотвращения его отпуска потребителю. Тем не менее, в исследуемой популяции пренебрегается данным действием и в первую очередь фармацевтические работники стараются связаться с дистрибьютором. Возможно предположение, что аптечные работники стараются в первую очередь проинформировать поставщиков ЛП по следующим причинам:

Во-первых, с целью получения дальнейших инструкций относительно выявленной продукции;

Во-вторых, с целью возврата продукции поставщику, возмещения издержек на закупку продукции и, соответственно, передачи дистрибьютору ответственности по расследованию обстоятельств;

С точки зрения обеспечения обращения качественных, безопасных ЛП следует довести до сведения сотрудников, что в случае выявления потенциально опасного ЛП, даже предположительно и без документального подтверждения тому, следует изолировать подобный ЛП от других товарных запасов аптеки и только после этого приступить к расследованию обстоятельств и получению дополнительной информации для подтверждения качества ЛП.

В случае уничтожения продукции следует придерживаться установленных законодательно требований (Постановление Правительства РФ от 03.09.2010 N 674 «Об утверждении Правил уничтожения недоброкачественных лекарственных средств, фальсифицированных лекарственных средств и контрафактных лекарственных средств»). Уничтожение ЛС иным способом может повлечь за собой экологические проблемы, экономические издержки, административную, уголовную ответственность для аптечной организации.

С целью исследования отношения к проблеме специалистов разных уровней квалификации и опыта работы были изучены действия аптечных работников при самостоятельном выявлении ЛП, представляющего фармацевтическую опасность, в зависимости от занимаемой должности и стажа работы. Результаты представлены в таблицах 18 и 19 соответственно.

**Таблица 18 – Действия сотрудников аптеки при самостоятельном выявлении препарата, представляющего фармацевтическую опасность в зависимости от занимаемой должности**

Действия сотрудников аптеки	Должность сотрудника аптеки (%)			
	Заведующий аптекой	Заместитель заведующего аптекой	Провизор	Фармацевт
Сообщить дистрибьютору	58,33	60,00	72,22	67,11
Сообщить в компанию – производитель	20,83	45,00	36,11	25,00
Сообщить в органы государственного регулирования	45,83	35,00	33,33	21,05
Отсутствие действий	4,17	0,00	2,78	0,00
Избавиться от продукции	20,83	5,00	8,33	10,53
Изъятие продукции из продажи и помещение в карантинную зону	4,17	5,00	0,00	0,00
Сообщить непосредственному руководителю	0,00	0,00	2,78	9,21
Возврат продукции дистрибьютору	0,00	0,00	0,00	3,95
Сообщить в вышестоящую организацию	0,00	0,00	2,78	0,00

Как видно из представленных данных, вне зависимости от занимаемой должности и стажа работы аптечные работники в большинстве случаев предпочитают информировать дистрибьюторов о факте поступления в аптеку потенциально опасных ЛП. Об изъятии из оборота недоброкачественных, фальсифицированных ЛП сообщили сотрудники, занимающие должности заведующего аптекой и заместителя заведующего аптекой, однако их количество статистически низкое и говорить в данном случае о зависимости надлежащих действий от занимаемой должности не представляется возможным.

В исследуемой группе среди заведующих аптекой и провизоров в небольшом количестве случаев наблюдается отсутствие действий в подобных ситуациях, что является недопустимым.

Следует отметить, что в 20,83% случаев заведующие аптечной организацией принимают решения о том, чтобы избавиться от ЛП ненадлежащего качества, при этом среди заведующих аптекой также наиболее распространены действия, направленные на информирование органов государственного регулирования.

**Таблица 19 – Действия сотрудников аптеки при самостоятельном выявлении препарата, представляющего фармацевтическую опасность, в зависимости от стажа работы**

Действия сотрудников аптеки	Стаж работы в аптечной организации (%)				
	Менее 1 года	От 1 года до 2 лет	От 2 до 5 лет	От 5 до 10 лет	Более 10 лет
Сообщить дистрибьютору	28,57	71,43	63,64	72,92	66,00
Сообщить в компанию – производитель	28,57	42,86	29,55	31,25	26,00
Сообщить в органы государственного регулирования	28,57	28,57	25,00	37,50	26,00
Отсутствие действий	0,00	14,29	0,00	0,00	2,00
Избавиться продукции	14,29	14,29	13,64	12,50	6,00
Изъятие продукции из продажи и помещение в карантинную зону	0,00	0,00	0,00	4,17	0,00
Сообщить непосредственному руководителю внутри аптечной организации	14,29	14,29	9,09	2,08	2,00
Возврат продукции дистрибьютору	0,00	0,00	0,00	0,00	6,00
Сообщить в вышестоящую организацию	0,00	0,00	0,00	0,00	2,00

Из результатов анализа действий сотрудников в зависимости от стажа работы видно, что фармацевтические работники вне зависимости от опыта работы стараются в большинстве случаев при выявлении потенциально опасных ЛП проинформировать поставщика ЛП. Исходя из полученных данных, действия,

направленные на изъятие ЛП из обращения характерны для группы сотрудников со стажем работы от 5 до 10 лет. Сотрудники данной группы также в наибольшей степени предпочитают сообщать о потенциально опасных ЛП в органы государственного регулирования.

С целью выявления статистических зависимостей был произведен расчет критерия  $\chi^2$  для данных признаков (таблица 20). Проведенный на основании таблиц сопряженности анализ подтвердил гипотезы о независимости исследуемых признаков.

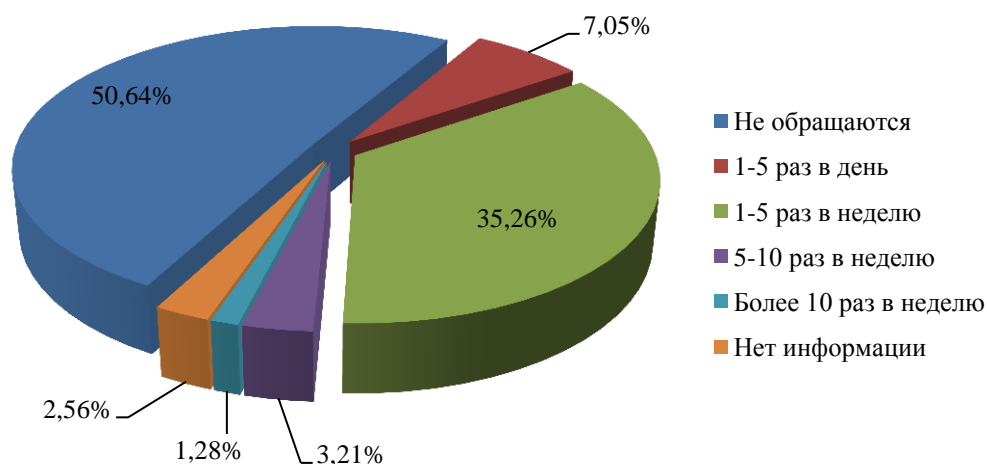
**Таблица 20 – Наблюдаемые и критические значения  $\chi^2$ -критерия**

Признак	$\chi^2$ набл.	$\chi^2 (p \leq 0,05; df)$	$df$
Занимаемая должность / действия в случае выявления ЛП, представляющего опасность	3,052	7,815	3
Стаж работы/ действия в случае выявления ЛП, представляющего опасность	3,52	16,921	9

Результаты проведенного анализа свидетельствуют о том, что при выявлении в аптечной организации предположительно недоброкачественного, фальсифицированного, контрафактного ЛП в отсутствие официального информационного подкрепления со стороны официальных источников у фармацевтических работников отсутствует установленный процесс, направленный на предотвращение распространения подобных ЛП.

*При поступлении информации от потребителя.* Аптечная организация является конечным пунктом на пути движения ЛП к потребителю. В связи с этим на практике информация о потенциально опасном ЛП нередко может поступать в аптечные организации от потребителей.

С целью подтверждения данной гипотезы был проведен анализ частоты поступлений в аптечную организацию претензий от потребителей о НР ЛП, проблемах с эффективностью, подлинностью, качеством ЛП. На основании данных анализа (рисунок 13) можно сделать вывод: практически в половину аптек исследуемой популяции от потребителей регулярно поступают подобные претензии.



**Рисунок 13 – Частота поступления в аптечные организации претензий, касающихся безопасности, эффективности, подлинности, качества лекарственных препаратов**

С точки зрения обеспечения фармацевтической безопасности каждое сообщение, содержащее информацию о НР ЛП, проблемах качества, эффективности, подлинности ЛП, имеет высокую ценность и потенциально значимо в процессе выявления сигналов по безопасности ЛС (новой информации о возможной причинно-следственной связи между НР и ЛП), недоброкачественных, фальсифицированных и контрафактных ЛП.

На практике, как правило, для генерирования сигнала требуется более одного сообщения о проблеме с безопасностью ЛП. Чем больше количество схожих сообщений, тем более достоверным является сигнал по безопасности ЛП. Однако даже единичного сообщения может быть достаточно для формирования сигнала и предпосылок для установления потенциальной причинно-следственной связи между осложнением фармакотерапии и ЛП.

Таким образом, каждое сообщение о проблеме с безопасностью, эффективностью, подлинностью, качеством ЛП должно быть идентифицировано, зарегистрировано и проанализировано фармацевтическими работниками. Для каждого случая необходимо принимать советующие меры для предотвращения фармацевтических опасностей и угроз. К таким мерам могут относиться: изъятие

ЛП из товарооборота, товарных запасов аптеки, информирование соответствующих инстанций и пр.

Возможно предположение о том, что в остальных аптечных организациях, сотрудники которых заявили об отсутствии подобной информации (50,64%), претензии остаются неидентифицированными, персонал предумышленно игнорирует обращения потребителей, не налажен процесс регистрации претензий.

В исследовании были проанализированы действия работников аптечных организаций в случае поступления информации от потребителей о ЛС, потенциально представляющих фармацевтическую опасность. Результаты представлены в таблице 21.

**Таблица 21 – Действия сотрудников аптеки в случае поступления информации от потребителей о лекарственном препарате, представляющем фармацевтическую опасность**

Действия сотрудников аптеки	Доля, %
Попросить у потребителя предоставить продукцию	64,74
Сообщить дистрибьютору	44,23
Сообщить в компанию – производитель	28,85
Сообщить в органы государственного регулирования	23,72
Другие действия	2,56
Попросить предоставить подтверждение из экспертной организации	1,28

Табличные данные показывают, что в случае поступления в аптечную организацию претензии от потребителя, содержащую подобную информацию в большинстве случаев (64,74%) сотрудники аптеки обращаются к пациентам с просьбой предоставить подозреваемый препарат. В исследуемой популяции 44,23% респондентов отдают предпочтение в подобных ситуациях информированию дистрибьютора; 28,85% предпочитают сообщать в компанию-производитель; 23,72% сообщают в органы государственного регулирования; 1,28% просят предоставить подтверждение из экспертной организации об установлении несоответствий качества и подлинности ЛП. Кроме того, среди других были отмечены такие действия, как информирование вышестоящего руководства и информирование вышестоящей организации.



На практике аптечной организации нередко приходится сталкиваться с просьбами потребителей реализовать возврат ЛП в соответствии с Законом РФ №2300-1 от 07.02.92 «О защите прав потребителей». Однако ЛП внесены в «Перечень непродовольственных товаров надлежащего качества, не подлежащих возврату или обмену на аналогичный товар других размера, формы, габарита, фасона, расцветки или комплектации в соответствии с действующим порядком», утвержденный постановлением Правительства РФ от 19.01.1998 № 55. Таким образом, в аптечную организацию могут быть возвращены только ЛП ненадлежащего качества.

В большинстве случаев потребитель не может самостоятельно определить является ли ЛС недоброкачественным, фальсифицированным, контрафактным или нет. Исследования на соответствие требованиям нормативной документации осуществляются экспертными организациями, аккредитованными в области контроля качества ЛС в установленном порядке.

На официальном сайте Росздравнадзора размещены рекомендации, в соответствии с которыми потребителям предлагается самостоятельно обратиться в аккредитованную экспертную организацию с целью подтверждения качества ЛП или обращаться за разъяснениями в компанию-производитель ЛП [68].

Аптечная организация обязана по запросу потребителя предоставить товарно-сопроводительные документы, оформленные поставщиком или производителем и содержащие по каждому наименованию товара сведения в соответствии с установленными требованиями. Но возврат ЛП может быть осуществлен только в случае установления факта несоответствия ЛП качеству или подлинности в установленном порядке экспертной организацией.

В случае получения подтверждения экспертной организации фармацевтический работник может осуществить возврат ЛП ненадлежащего качества с последующим его размещением в карантинную зону и информированием дистрибьюторов, органов государственного регулирования и компаний-производителей.

В случае предъявления потребителем претензии, касающейся ЛП, сотрудник аптеки не имеет права ее игнорировать, при этом в своих действиях по рассмотрению претензии он должен строго придерживаться действующего законодательства. Независимо от того, на чем основана претензия, необходимо принять все возможные меры по ее разрешению. С точки зрения фармацевтической безопасности любое, даже неподтвержденное сообщение о некачественном ЛП играет важную роль в выявлении потенциально опасных ЛП. Важным фактором является проведение просветительской работы среди населения с целью установления законных практик борьбы с недоброкачественными и фальсифицированными ЛП.

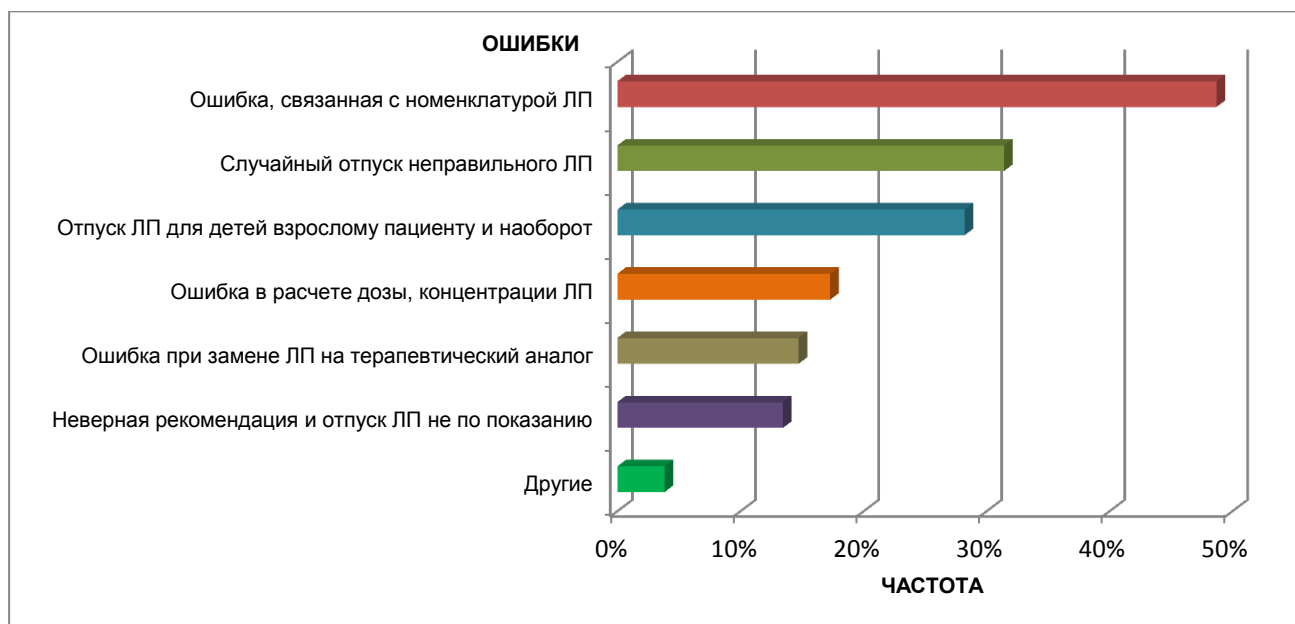
#### **4.1.2. Надлежащий отпуск лекарственных препаратов в аптечных организациях как фактор обеспечения фармацевтической безопасности**

В качестве одного из важнейших факторов обеспечения фармацевтической безопасности на уровне аптечной организации исследовался надлежащий отпуск ЛП, также рассматривалась проблематика обеспечения фармацевтической безопасности на данном этапе.

*Ошибки при отпуске ЛП.* В результате проведенного исследования были выявлены ошибки, наиболее часто совершаемые работниками аптек при отпуске ЛС потребителю. На основании полученных данных было выделено 7 категорий наиболее часто встречающихся ошибок (рисунок 14).

Наиболее распространенными ошибками фармацевтических работников в исследуемой популяции были следующие ошибки: ошибки связанные с номенклатурой ЛП (48,72%); случайный отпуск неправильного ЛП (31,41%); отпуск ЛП для детей взрослому пациенту и наоборот (28,21%).

Полученные в ходе исследования результаты (2013 г.) сравнили более поздними данными (2015 г.), представленными в издании Росздравнадзора Тельновой Е.А. [101].



**Рисунок 14 – Ошибки фармацевтических работников при отпуске лекарственных препаратов**

В результате сравнения было установлено, что на момент публикации (01.07.2015) данные три вида ошибок также были наиболее распространенными среди фармацевтических работников, при этом частота их возникновения несколько снизилась (таблица 22).

**Таблица 22 – Наиболее распространенные ошибки фармацевтических работников при отпуске лекарственных препаратов в 2013 и 2015 гг.**

Вид ошибки	2013 г.	2015 г.*
Ошибки связанные с номенклатурой ЛП	48,72%	34,4%
Случайный отпуск неправильного ЛП	31,41%	22,1%
Отпуск ЛП для детей взрослому пациенту и наоборот	28,21%	15,3%

*\*По данным публикации «Розничный фармацевтический рынок: основные проблемы и пути их решения» в периодическом издании «Вестник Росздравнадзора», выпуск 6, 2014 г., стр. 59-64*

В меньшей степени в исследуемой группе отмечались ошибки в расчете дозы, концентрации ЛП (17,31%); ошибки при замене ЛП на терапевтический аналог (14,74%); ошибки, связанные с неверными рекомендациями и отпуском ЛП не по показанию (13,46%). Среди прочих ошибок встречались ошибки, связанные с отпуском неправильной формы выпуска ЛП и др.

Таким образом, ошибки при отпуске ЛП, связанные с номенклатурой ЛП, являются наиболее распространенными в изучаемой группе.

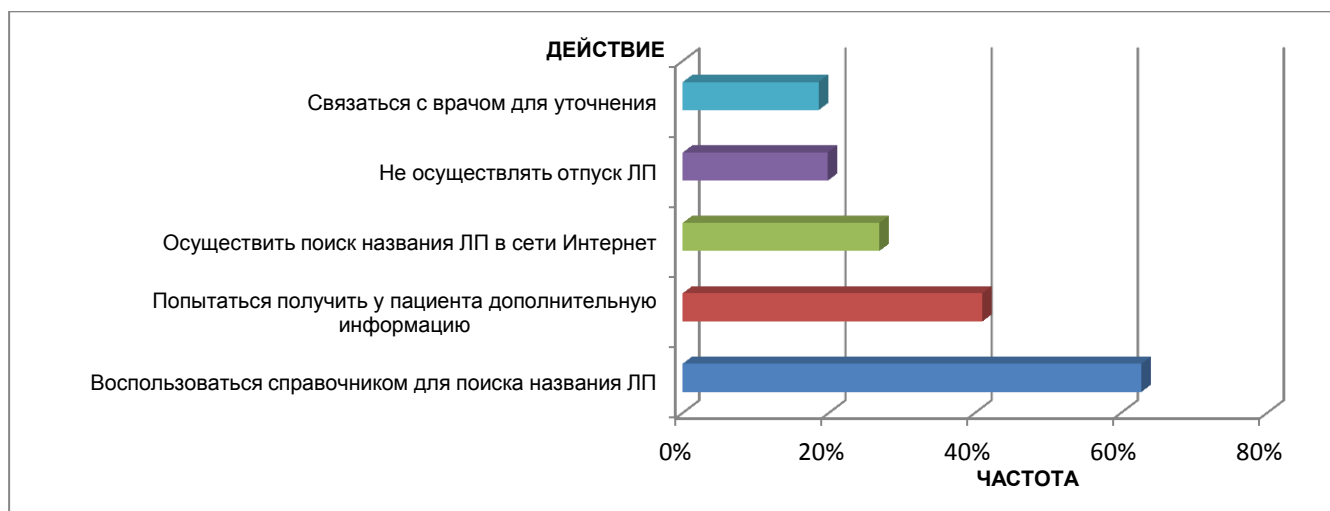
Среди факторов, провоцирующих ошибки, респондентами отмечались:

- неразборчивый почерк врача;
- созвучные названия ЛП (например Линкас и Линекс).

Неразборчивый почерк работников здравоохранения является актуальной проблемой, провоцирующей ошибки, связанные с названием ЛП. Так, по данным исследований, до 30000 летальных исходов в результате медицинских ошибок в Великобритании могут быть обусловлены плохим почерком врача [207]. Авторы публикаций по данной теме считают (и мы согласны с ними), что одним из самых эффективных методов минимизации рисков возникновения ошибок вследствие неразборчивого почерка могут считаться электронные рецепты [105], которые на данный момент уже активно используются в ряде стран и находятся на начальном этапе внедрения в РФ.

Полученные в результате исследования данные также подтверждают актуальность проблемы наименований ЛП, изучаемой Т.П.Лагуткиной и Д.А.Яворским [128]. Путаница сходных наименований разных по фармакологическому действию ЛП может являться причиной ошибочного применения ЛП и представлять риск для пациентов. Профилактика подобных ошибок является одним из важных элементов обеспечения фармацевтической безопасности и заключается в рациональном выборе новых наименований ЛП.

В качестве одного из факторов возникновения ошибок, связанных с номенклатурой ЛП, в исследовании были установлены действия фармацевтических работников при возникновении затруднений с названием ЛП (рисунок 15). Так, в большинстве случаев фармацевтические работники пользуются справочником для поиска названия ЛП (62,82%). Нередко сотрудники аптеки пытаются получить у пациента дополнительную информацию для определения необходимого ЛП - задают наводящие вопросы, выясняют симптомы заболевания и т.д. (41,03%) или пользуются Интернетом для поиска названия ЛП (26,92%). В 19,87% сотрудники аптек не осуществляют отпуск ЛП и в 18,59% случаев связываются с лечащим врачом пациента.



**Рисунок 15 – Действия сотрудников аптечной организации в случае возникновения затруднений с названием лекарственного препарата**

Как видно из полученных данных, в большинстве случаев сотрудники аптеки на месте пытаются установить назначенный ЛП способами, которые не могут гарантировать точного установления его названия, тем самым повышая риски возникновения ошибок. Среди факторов, вынуждающих фармацевтических работников осуществлять отпуск ЛП без полной уверенности в правильности его названия, можно предположительно выделить стремление к увеличению числа продаж, ориентированность специалистов на сбыт товара. С целью обеспечения фармацевтической безопасности работникам аптеки в случаях возникновения затруднений с наименованием ЛП, рекомендуется сообщить потребителю о своих сомнениях, призвать на помощь коллег, порекомендовать пациенту уточнить название ЛП у врача повторно.

В соответствии с разработанным алгоритмом был проведен анализ ошибок, выявленных у фармацевтических работников в исследуемой популяции. Для каждой категории ошибок определялась предположительная классификация (таблица 23). Было установлено, что в исследуемой группе наиболее распространены ошибки знания, памяти, действия. В меньшей степени встречались ошибки правил. В качестве минимальных рекомендаций для предотвращения возникновения подобных ошибок для аптек исследуемой популяции можно предложить следующие общие меры: повышение

квалификации; включение в процесс отпуска ЛП элемента «перепроверки»; исключение отвлекающих факторов; дополнительная маркировка ЛП в аптеке (например на ценнике).

**Таблица 23 – Классификация ошибок фармацевтических работников в исследуемой группе**

<b>Ошибки фармацевтических работников при отпуске ЛП</b>	<b>Тип ошибки</b>
Ошибка, связанная с номенклатурой ЛП	Ошибки знания, памяти, правил
Ошибка при замене ЛП на терапевтический аналог	Ошибки знания, памяти, действия
Случайный отпуск неправильного ЛП	Ошибки действия, знания, памяти, правил
Ошибка в расчете дозы, концентрации ЛП	Ошибки правил, знания, памяти, действия
Отпуск ЛП для детей взрослому пациенту и наоборот	Ошибки памяти, действия
Неверная рекомендация и отпуск ЛП не по показанию	Ошибки знания, памяти
Другие (отпуск неправильной формы выпуска ЛП)	Ошибки знания, памяти, действия

Следует отметить, что категории, в которые объединены ошибки, выявленные в исследуемой популяции, достаточно широки. В связи с этим, данные категории включают большое количество ошибок различных типов.

На практике необходимо анализировать каждую конкретную ошибку, изучать все детали и обстоятельства ее возникновения для определения верной классификации и выбора эффективных превентивных мер.

В качестве примера предлагается рассмотреть ошибку фармацевтического работника исследуемой группы, которая была сформулирована, как *«отпустила ЛС назальные капли для взрослых пациенту детского возраста»*. В соответствии с разработанной методикой ошибка была проанализирована и был разработан комплекс превентивных мер (таблица 24).

Важной составляющей процесса обеспечения надлежащего отпуска ЛП в аптеках является мониторинг, выявление, установление причин ошибок фармацевтических работников при отпуске ЛП и их профессиональное обсуждение. Опрос специалистов показал, что основная проблема выявления ошибок заключается в том, что многие сотрудники отказываются признавать,

выявлять свои ошибки и сообщать о них в связи со страхом последующего наказания.

**Таблица 24 – Анализ ошибки фармацевтического работника в соответствии с разработанной методикой**

Этап	Описание
<b>I. Идентификация ошибки</b>	Был установлен факт отпуска фармацевтом ЛС ксилометазолин 0,1% (капли назальные), предназначенный пациенту детского возраста.
<b>II. Классификация ошибки</b>	<p><b>а. Действие было запланировано правильно?</b>            - Со слов фармацевта, она хотела взять с полки 0,05% раствор ксилометазолина, но вместо этого взяла с полки 0,1% раствор.</p> <p><b>Вывод:</b> действие было запланировано правильно.</p> <p><b>Б. Ошибка действия или ошибка памяти?</b>            - Со слов фармацевта, она знает, что у пациентов возрастной группы от 2 до 6 лет следует применять 0,05% раствор данного ЛС. При этом она уточнила у потребителя возраст пациента (4 года), но случайно взяла с полки 0,1% раствор.</p> <p><b>Вывод:</b> была совершена ошибка действия.</p>
<b>III. Определение наличия скрытых факторов</b>	<p>- Со слов фармацевта, она работает четвертую смену подряд (смена по 12 часов) и наблюдает у себя снижение концентрации внимания.</p> <p><b>Вывод:</b> имеет место «скрытый фактор» - усталость, переработка фармацевтического работника.</p>
<b>VI. Комплекс превентивных мер</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Необходимо включить в процесс отпуска ЛП элемента перепроверки (в данном случае при отпуске ЛП повторно уточнить у потребителя возраст пациента)</li> <li>- Выделить различными цветами или шрифтами концентрации ЛП на ценниках.</li> <li>- Вести учет рабочего времени сотрудников, избегать переработок.</li> </ul>

Ошибки фармацевтических работников должны тщательно изучаться для предупреждения возможности их повторения. При этом следует учитывать, что непрерывное повышение квалификации фармацевтических работников и благоприятные условия работы являются факторами, способными значительно снизить вероятность возникновения ошибок при отпуске ЛП в аптечных организациях.

*Соблюдение правил рецептурного отпуска ЛП.* В проведенном исследовании были установлены основные фармакотерапевтические группы рецептурных ЛП, отпуск которых в изучаемых аптечных организациях осуществляется без рецепта врача. Результаты представлены в таблице 25.

**Таблица 25 – Группы рецептурных лекарственных препаратов чаще всего отпускаемые без рецепта**

Группа рецептурных ЛП	Доля, %
Противовирусные средства	62,82
Средства для наружного применения	58,97
Средства для лечения ЛОР – заболеваний	55,77
Нестероидные противовоспалительные средства	55,13
Средства для лечения, профилактики заболеваний ЖКТ	48,72
Антибиотики и антибактериальные средства	39,10
Офтальмологические средства	39,10
Гормональные, контрацептивные средства	35,90
Средства для лечения, профилактики сердечно - сосудистых заболеваний и нарушений липидного обмена	26,92
Психотропные, ноотропные средства	12,82
Другие	3,85

Было установлено, что причиной безрецептурного отпуска таких ЛП чаще всего является нежелание аптечных работников отказать в помощи пациенту, стремление увеличить продажи, далее нежелание самих пациентов обращаться в поликлинику из-за недооценки возникшей проблемы со здоровьем, значительных затрат времени, проблем доступа к специалистам и пр.

Однако существует мнение, что с профессионально-этической точки зрения данная проблема является неоднозначной и дискуссионной. С одной стороны, неэтичным и недопустимым является отпуск рецептурного ЛП без рецепта, с другой стороны, равно неэтичным может выступать отказ от отпуска ЛП действительно нуждающемуся в нем человеку.

Таким образом, в РФ в связи с несоблюдением законодательства о рецептурном отпуске ЛС велика вероятность ошибки, нерационального использования ЛП и, как следствие, развитие тяжелых осложнений фармакотерапии. Правила отпуска ЛС направлены на обеспечение безопасного



применения ЛС пациентами и на предотвращение их незаконного оборота. Отпуск рецептурных препаратов для работников розничного фармацевтического звена является одним из самых сложных аспектов работы, поэтому необходимо изучать и устранять причины нарушений действующего законодательства специалистами аптек.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в аптечных организациях распространены случаи возникновения ошибок на этапе отпуска ЛП потребителю, что значительно увеличивает риски развития неблагоприятного воздействия ЛП для пациентов. Также из полученных результатов видно, что в аптечных организациях осуществлялся безрецептурный отпуск рецептурных ЛП из большого числа терапевтических групп, бесконтрольное применение которых может отрицательно сказаться на здоровье пациентов и привести к серьезным осложнениям фармакотерапии.

#### **4.1.3. Своевременная идентификация нежелательных реакций лекарственных препаратов и информирование регуляторных органов как фактор обеспечения фармацевтической безопасности**

Осведомленность аптечных работников об особенностях работы систем фармаконадзора и необходимости предоставления информации по мониторингу эффективности и безопасности ЛП значительно увеличивает вероятность своевременного выявления сигналов по безопасности ЛП и предотвращение рисков для пациентов.

В нашем исследовании были проанализированы подходы к работе сотрудников аптечных организаций при поступлении информации от потребителей о НР ЛС. Результаты представлены в таблице 26.

В исследуемой популяции подавляющее большинство фармацевтических работников (80,13%) в случае поступления от пациентов информации о НР ЛС рекомендуют им обратиться за консультацией к лечащему врачу. 12,82% фармацевтических работников предпочитают в подобных случаях сообщить

информацию в компанию-производитель ЛС и такое же количество (12,82%) фармацевтических работников рекомендует пациентам лечение. 11,54% сотрудников аптеки сообщают информацию о негативном воздействии ЛС в органы государственного регулирования. 10,90% предпочитают самостоятельно связаться с лечащим врачом пациента. Среди других со стороны фармацевтических работников отмечались такие действия как рекомендации по замене ЛП, отмене терапии.

**Таблица 26 – Действия сотрудников аптечной организации в случае поступления от потребителя информации о нежелательной реакции лекарственного средства**

<b>Действия сотрудников аптеки</b>	<b>Доля, %</b>
Посоветовать пациенту связаться с лечащим врачом	80,13%
Сообщить в компанию – производитель	12,82%
Порекомендовать лечение	12,82%
Сообщить в органы государственного регулирования	11,54%
Связаться с лечащим врачом пациента	10,90%
Другие действия	1,92%
Отсутствие действий	0,64%

В соответствии с ФЗ-61 «Об обращении лекарственных средств» все ЛП, находящиеся в обращении на территории РФ, подлежат мониторингу эффективности и безопасности в целях выявления возможных негативных последствий их применения, индивидуальной непереносимости, предупреждения медицинских работников, пациентов и их защиты от применения подобных ЛП. Все субъекты обращения ЛС в РФ обязаны информировать уполномоченный орган о случаях возникновения НР ЛП и другой информации по безопасности ЛП.

Таким образом, в случае поступления в аптечную организацию информации от потребителя или любого другого лица о НР ЛС фармацевтический работник, должен сообщить о ней в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения.

Правильный алгоритм работы в аптечных организациях по сообщению информации о НР ЛП представляется следующим образом:

- а. Фармацевтический работник фиксирует информацию о НР ЛП с соблюдением законодательства в сфере персональных данных;
- б. Фармацевтический работник предпринимает попытки для выяснения всех деталей и обстоятельств случившегося;
- в. Незамедлительно, в срок не более 15 календарных дней (приказ Минздравсоцразвития №757н от 26.08.2010) с момента получения информации фармацевтический работник направляет информацию в Росздравнадзор путем внесения информации в автоматизированную электронную базу данных либо путем заполнения и отправки карты-извещения установленного образца.

В исследуемой группе всего 11,54% фармацевтических работников в случае поступления от потребителя информации о НР ЛС сообщают о ней в уполномоченный орган государственного регулирования. При этом из формулировки заданного респондентам вопроса предполагается, что сотрудники аптеки в состоянии идентифицировать информацию о НР, но, как отмечалось ранее, в большинстве случаев стараются ограничиться рекомендацией пациенту обратиться к лечащему врачу, не уведомляя при этом органы государственного регулирования о возникновении осложнения фармакотерапии.

С целью назначения надлежащей терапии рекомендация обратиться к лечащему врачу должна быть озвучена работником аптеки при обращении пациента относительно НР ЛС, но отказ фармацевтического работника от сообщения информации о НР ЛС в уполномоченные органы является прямым нарушением действующего законодательства, препятствием к своевременному выявлению сигналов по безопасности ЛП и предотвращению угроз для жизни и здоровья пациентов.

В исследовании были проанализированы действия фармацевтических работников в зависимости от занимаемой должности и стажа работы в случае поступления информации от потребителей о НР ЛС. Результаты представлены в таблицах 27 и 28 соответственно.

**Таблица 27 – Действия сотрудников аптечной организации в зависимости от должности в случае поступления от потребителя информации о нежелательной реакции лекарственного средства**

Действия сотрудников аптеки	Должность сотрудника аптеки (%)			
	Заведующий аптекой	Заместитель заведующего аптекой	Провизор	Фармацевт
Посоветовать пациенту связаться с лечащим врачом	62,50	80,00	80,56	85,53
Связаться с лечащим врачом пациента	16,67	5,00	19,44	6,58
Сообщить в компанию – производитель	25,00	25,00	13,89	5,26
Сообщить в органы государственного регулирования	16,67	5,00	13,89	10,53
Отсутствие действий	0,00	0,00	0,00	1,32
Порекомендовать лечение	25,00	5,00	16,67	9,21
Другие действия	0,00	0,00	2,78	2,63

Из табличных данных видно, что вне зависимости от занимаемой должности и стажа работы, специалисты аптек в большинстве случаев предпочитают при поступлении информации о НР ЛС рекомендовать потребителю обратиться к лечащему врачу.

Исходя из полученных данных, информировать о НР ЛС органы государственного регулирования предпочитают в большей степени сотрудники, занимающие должность заведующего аптекой (16,67%) и сотрудники с опытом работы менее одного года и более 10 лет, однако их количество невелико, что не позволяет сделать вывод о наличии зависимостей между занимаемой должностью, стажем работы сотрудника аптеки и отношением к информации о НР ЛС.

С целью выявления статистических зависимостей был произведен расчет критерия  $\chi^2$  для данных признаков (таблица 29). Проведенный на основании таблиц сопряженности анализ при вероятности ошибки  $p \leq 0,05$  подтвердил

гипотезы о независимости исследуемых признаков. При этом проведенный анализ на основании таблиц сопряженности при вероятности ошибки  $p \leq 0,10$  опроверг гипотезу о независимости исследуемых признаков (таблица 30).

**Таблица 28 – Действия сотрудников аптечной организации в зависимости от должности в случае поступления от потребителя информации о нежелательной реакции лекарственного средства**

Действия сотрудников аптеки	Стаж работы в аптечной организации (%)				
	Менее 1 года	От 1 года до 2 лет	От 2 до 5 лет	От 5 до 10 лет	Более 10 лет
Посоветовать пациенту связаться с лечащим врачом	71,43	100,00	77,27	87,50	74,00
Связаться с лечащим врачом пациента	0,00	14,29	11,36	10,42	12,00
Сообщить в компанию – производитель	0,00	0,00	15,91	10,42	16,00
Сообщить в органы государственного регулирования	14,29	0,00	11,36	10,42	14,00
Отсутствие действий	0,00	0,00	2,27	0,00	0,00
Порекомендовать лечение	14,29	14,29	11,36	12,50	14,00
Другие действия	0,00	0,00	4,55	0,00	2,00

**Таблица 29 – Наблюдаемые и критические значения  $\chi^2$ -критерия ( $p \leq 0,05$ )**

Признак	$\chi^2$ набл.	$\chi^2 (p \leq 0,05; df)$	$df$
Занимаемая должность / действия в случае поступления информации от потребителя о НР ЛП	9,412	11,071	5
Стаж работы / действия в случае поступления информации от потребителя о НР ЛП	3,644	18,309	10

**Таблица 30 – Наблюдаемые и критические значения  $\chi^2$ -критерия ( $p \leq 0,10$ )**

Признак	$\chi^2$ набл.	$\chi^2 (p \leq 0,10; df)$	$df$
Занимаемая должность / действия в случае поступления информации от потребителя о НР ЛП	9,412	9,236	5

Таким образом, имеет место утверждение о том, что при вероятности ошибки  $p \leq 0,10$  существует статистически значимая зависимость между должностью фармацевтического работника и действием в случае получения информации о НР ЛС.

Полученные результаты подтверждают тенденции, выявленные в результате подобных ранее проведенных исследований [115, 120], и свидетельствуют о том, что сотрудники аптечных организаций плохо информированы об установленных процессах мониторинга эффективности и безопасности ЛС. Кроме того, становится возможным сделать вывод о том, что в исследуемых аптечных организациях нет установленного процесса работы с информацией о НР ЛП. Исходя из полученных данных, информированность сотрудников аптечных организаций о требованиях к мониторингу эффективности и безопасности ЛП одинакова низка для специалистов с разным стажем работы. Таким образом, возможно предположение, что информация о данных требованиях была представлена в недостаточном объеме в рамках программ подготовки и переподготовки специалистов в области фармации.

С учетом специфики системы оказания медицинской помощи в РФ, в случае возникновения заболеваний, не требующих оказания срочной, инвазивной медицинской помощи, а также заболеваний, несильно ограничивающих трудоспособность, пациенты зачастую отказываются от посещения медицинских специалистов ЛПУ в пользу консультаций фармацевтических работников в аптечных организациях. Предполагается, что сотрудники аптек могут играть одну из ключевых ролей в процессе выявления нежелательных последствий применения ЛС в связи с высокой частотой контактов с пациентами/потребителями в рамках работы по отпуску ЛП и консультирования населения, в процессе которого работникам аптек может поступать информация о негативном воздействии ЛС.

Учеными государственного университета Сан Паоло (Бразилия) на основании проведенного исследования были выделены основные причины, по которым фармацевтические работники отказываются от предоставления

отчетности о НР ЛП в регуляторные органы. Среди главных причин отмечались игнорирование НР и боязнь сообщения о НР. При этом исследователи отмечают, что данные причины отказа имеют сильную взаимосвязь с отсутствием надлежащих знаний о процессах фармаконадзора. Кроме того, исследователями среди других важных причин отказа от сообщения о НР ЛП отмечалось безразличие информации о НР ЛП в связи с низким интересом к данному вопросу и отсутствием времени у фармацевтических работников.

Исследователями был сделан вывод о том, что главной причиной отказа от сообщения о НР ЛП среди фармацевтических работников является отсутствие для них необходимых программ обучения по фармаконадзору

Как часть организованной системы здравоохранения фармацевтическая служба должна разрабатывать методы и программы, направленные на мониторинг безопасности ЛП и сообщение о НР ЛП в регуляторные органы. Однако, как подчеркивалось Американской ассоциацией фармацевтов, важность сообщения о НР неоспоримо, но при этом необходимо соблюдать баланс, чтобы работа специалистов аптек не свелась только к предоставлению отчетности о НР. Обеспечить это могут эффективно налаженные в аптечной организации процессы мониторинга безопасности ЛП и взаимодействия с органами, ответственными за осуществление фармаконадзора.

Резюмируя полученные данные, можно выделить следующие проблемные аспекты обеспечения фармацевтической безопасности на уровне аптечных организаций:

- отсутствие в аптечных организациях налаженной системы регистрации и обработки претензий потребителей относительно негативного воздействия, качества, эффективности, подлинности продукции, реализуемой через аптечные организации;
- отсутствие у фармацевтических работников систематического подхода к действиям в отношении недоброкачественных, фальсифицированных ЛП;

- отсутствие в аптечных организациях налаженной системы мониторинга эффективности и безопасности ЛП;
- ошибки при отпуске ЛП;
- несоблюдение законодательства в области рецептурного отпуска ЛП.

Устранение вышеупомянутых проблемных аспектов фармацевтической безопасности на уровне аптечной организации позволит значительно увеличить вероятность своевременного выявления сигналов по безопасности ЛП, а также предотвратить риски и угрозы для пациентов, связанные с фармакотерапией. С этой целью были разработаны и внедрены методические рекомендации по организации мониторинга эффективности и безопасности лекарственных средств в аптечных организациях и методические рекомендации по корректировке ошибок при отпуске лекарственных препаратов из аптечных организаций.

#### **4.2. Изучение факторов обеспечения фармацевтической безопасности на уровне потребителя**

В социологическом исследовании принимали участие 730 респондентов - потребителей, обратившихся в розничные аптечные организации Москвы и Московской области. Распределение респондентов по полу и возрасту представлено в таблице 31.

**Таблица 31 – Распределение пациентов исследуемой группы по полу и возрасту**

<b>Возраст</b>	<b>Менее 20 лет</b>	<b>21-30 лет</b>	<b>31-40 лет</b>	<b>41-50 лет</b>	<b>51-60 лет</b>	<b>61-70 лет</b>	<b>71 год и старше</b>
<b>Мужчины, доля (%)</b>	3,01	10,14	6,85	5,21	4,93	3,84	1,64
<b>Женщины, доля (%)</b>	2,19	18,36	11,51	11,51	12,60	5,75	2,47

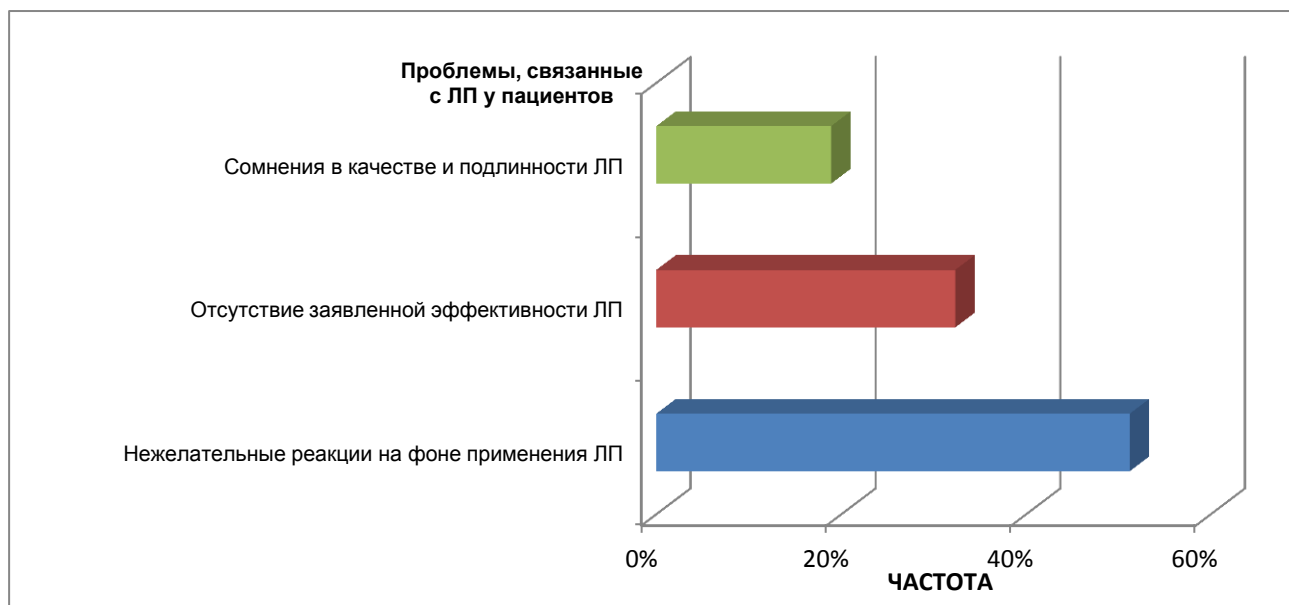


#### 4.2.1. Информирование о нежелательных реакциях лекарственных средств и потенциально опасных лекарственных препаратах как фактор обеспечения фармацевтической безопасности на уровне потребителя

В ходе исследования было установлено, что у большинства пациентов 51,23% в исследуемой популяции возникали НР ЛП (рисунок 16). Были выделены следующие группы ЛС, на фоне применения которых наиболее часто развивались НР:

- 18,18% антибактериальные ЛП;
- 12,29% НПВС и анальгетические ЛП;
- 8,56% витаминно-минеральные комплексы.

Другие группы ЛП, на фоне применения которых у пациентов в исследуемой популяции наиболее часто развивались НР: ИАПФ, антигистаминные ЛС, противовирусные ЛС, регуляторы аппетита, седативные ЛС, антиагреганты, антациды, ноотропы, слабительные ЛС, бета-адреноблокаторы, нитраты и нитратоподобные ЛС и др.



**Рисунок 16 – Проблемы, связанные с лекарственными препаратами у пациентов, их частота и распространенность**

Было установлено, что в исследуемой популяции в большинстве случаев потребители отмечали предвиденные НР ЛП (т.е. указанные в инструкции по

медицинскому применению). Среди прочих было отмечено два случая угрожающих жизни состояний (отек Квинке).

В исследуемой группе у 38,63% потребителей подозреваемый ЛП отменялся по причине НР ЛП; 18,63% пациентов назначалась дополнительная лекарственная терапия в связи с возникшими НР.

Следует отметить, что невозможность продолжения применения ЛП по причине НР, а также факт назначения дополнительной терапии в связи с возникшим осложнением лечения свидетельствуют о том, что в данных случаях риски от применения ЛП превысили потенциальную пользу и продолжение терапии подозреваемым ЛП, а также отсутствие надлежащей терапии НР могли вызвать угрожающие жизни состояния.

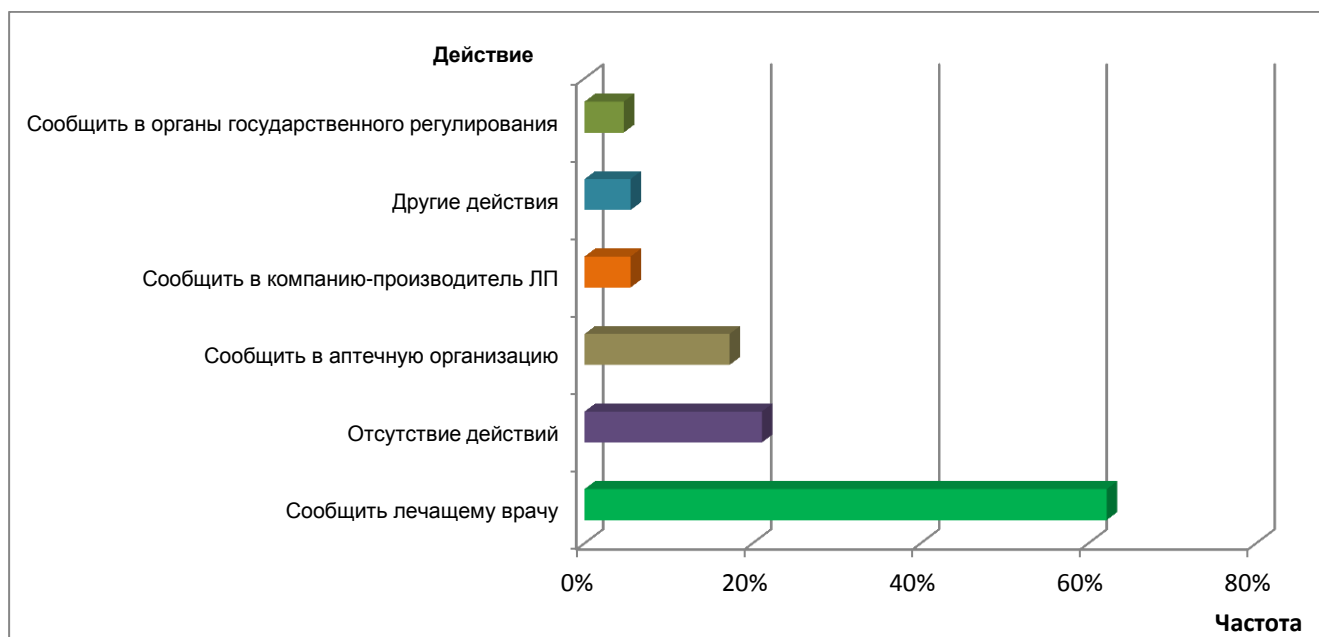
В исследуемой популяции около трети потребителей (32,33%) сообщили о том, что им приходилось сталкиваться с неэффективностью используемых ЛП. Среди групп ЛП, на фоне применения которых наблюдалось отсутствие эффекта, наиболее часто респондентами отмечались: антибактериальные, противовирусные, гомеопатические препараты, НПВС, спазмолитические, ИАПФ, анальгетические, антигистаминные, антидиабетические и др.

У 18,90% респондентов возникали случаи, когда после приобретения ЛП у них возникали сомнения относительно его качества и подлинности, при этом в 69,56% подобных случаев подозрения потребителей формировались на основании отсутствия эффективности используемого ЛП. Среди остальных причин, по которым приобретенный препарат был расценен потенциально опасным, значатся: различия в упаковке ЛП, различия в цвете лекарственной формы, различия в распадаемости лекарственной формы.

Далее были изучены действия пациентов в исследуемой группе в случае возникновения у них НР ЛС (рисунок 17).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в большинстве случаев (62,19%) при возникновении НР ЛС пациенты информируют лечащего врача, что является эффективной мерой в предотвращении развития серьезных осложнений фармакотерапии.

В 21,10% случаев при возникновении НР ЛС потребители исследуемой группа предпочитали не предпринимать действий. Отсутствие действий в подобных ситуациях может привести к необратимым последствиям для здоровья пациента, включая угрожающие жизни состояния и смертельные исходы. Пациентам особенно важно своевременно сообщать медицинским работникам обо всех случаях возникновения НР.



**Рисунок 17 – Действия пациентов в случае возникновения у них нежелательных реакций лекарственных средств**

Выявлено, что 17,26% потребителей считали необходимым, в случае возникновения у них НР ЛП, сообщить об этом в аптечную организацию.

Среди опрошенных нами потребителей при возникновении НР ЛП также отмечались следующие действия: информирование компании-производителя (5,48%), органов государственного регулирования (4,66%). Среди других действий отмечались: прекращение применения ЛП, терапия НР.

При развитии НР ЛП пациенты должны своевременно получать консультации медицинских работников. Самостоятельная отмена ЛП, в отсутствие взвешенного анализа соотношения польза-риск, может привести к увеличению продолжительности заболевания и развитию серьезных последствий.

В сравнении с данными проводимого ранее (2011 г.) исследования Е.Н.Хосевой, Т.Е.Морозовой, Т.Б.Андрущишиной [116] пациенты исследуемой популяции при возникновении НР ЛП значительно чаще обращаются в аптечные организации и несколько реже обращаются к лечащему врачу (таблица 32). Полученные данные свидетельствуют об увеличении роли фармацевтического работника в процессе сбора информации по безопасности ЛП.

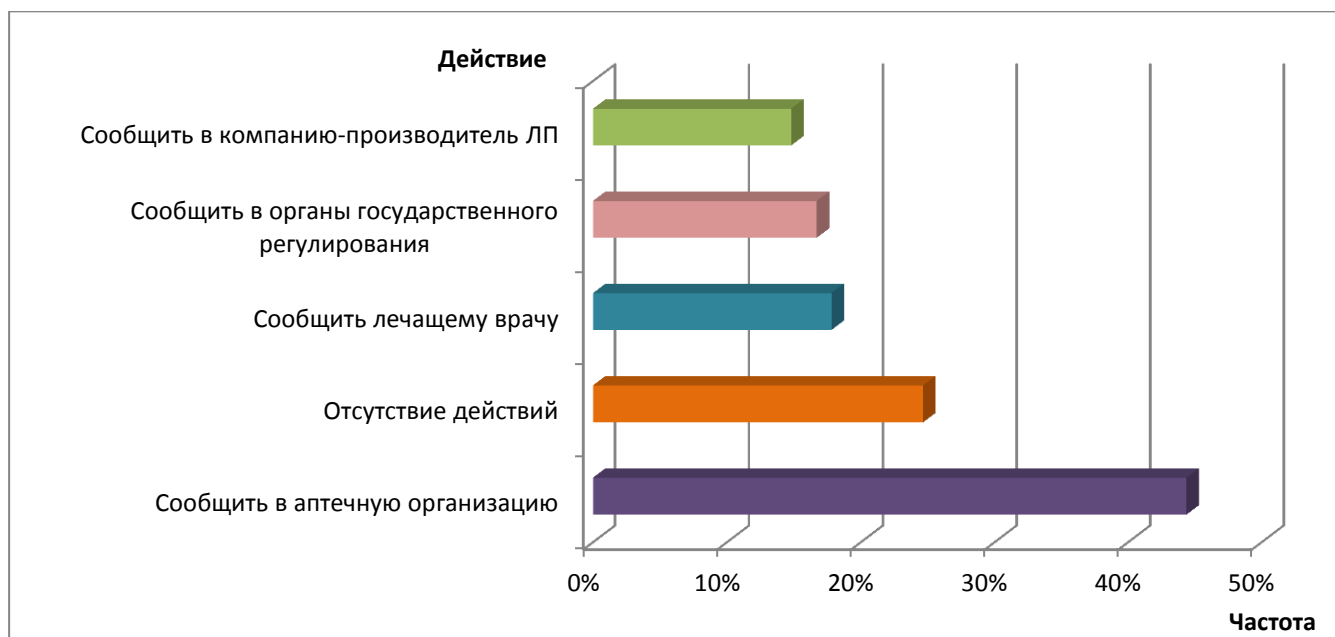
**Таблица 32 – Сравнение действий пациентов в случае возникновения у них нежелательных реакций лекарственных средств**

Действия пациентов в случае возникновения у них НР ЛС	2011 г.	2013 г.
Сообщить лечащему врачу	75,0%	62,19%
Сообщить в аптечную организацию	2,0%	17,26%

В исследовании были проанализированы действия пациентов в случае возникновения у них сомнений относительно качества, подлинности приобретенного ЛП (рисунок 18).

Из полученных данных видно, что при возникновении сомнений относительно качества или подлинности приобретенного ЛП чаще всего потребители обращаются в аптечную организацию (44,38%). Четверть потребителей (24,66%) не предпринимают действий в подобных случаях. О своих подозрениях 17,81% пациентов сообщают лечащему врачу и 16,71% информируют органы государственного регулирования. Вместе с тем 14,79% опрошенных предпочитали в подобных случаях обращаться за разъяснениями в компанию-производитель.

Полученные данные свидетельствуют о том, что аптечная организация является первой инстанцией для обращения потребителей в случае возникновения у них сомнений относительно качества, подлинности приобретенного ЛП.



**Рисунок 18 – Действия пациентов в случае возникновения у них сомнений относительно качества, подлинности приобретенного ЛП**

В целом результаты исследования указывают на то, что среди респондентов нет абсолютного понимания необходимости обращения к медицинским специалистам в случае возникновения НР ЛП.

Кроме того, в исследовании было установлено, что большое количество потребителей предпочитают сообщать в аптечные организации о проблемах с безопасностью, качеством подлинностью ЛП.

#### **4.2.2. Факторы обеспечения фармацевтической безопасности на уровне потребителя**

Результаты исследования показали, что среди потребителей широко распространены ошибки при применении ЛП. Среди наиболее распространенных ошибок были выделены следующие:

- ошибки в установленной схеме применения ЛП – пропуски и пр. (56,71%);
- применение ЛП в неверной концентрации или дозировке (21,10%).

В исследуемой популяции изучались предпочтения пациентов между квалифицированной медицинской помощью и самолечением (таблица 33).

**Таблица 33 – Выбор пациентов между самолечением и квалифицированной медицинской помощью**

<b>Выбор между самолечением и квалифицированной медицинской помощью</b>	<b>Доля, %</b>
Прибегают к самолечению, когда заболевание кажется несерьезным;	49,32
Выбирают самолечение, когда терапия кажется очевидной	30,14
Предпочитают самолечение, когда нет возможности обратиться к специалисту;	29,59
Никогда не прибегают к самолечению	10,41
Всегда предпочитают самолечение квалифицированной медицинской помощи	7,95

Как видно из результатов исследования, чаще всего потребители предпочитают самолечение квалифицированной медицинской помощи в случаях, когда заболевание кажется несерьезным. Треть пациентов выбирает самолечение, когда терапия кажется очевидной. Только 10,41% респондентов сообщили о том, что никогда не прибегают к самолечению.

В исследовании было установлено, что 55,07% потребителей чаще всего приобретают ЛП, назначенные врачом; 46,85% - чаще всего приобретают ЛП собственного выбора; 3,01% - чаще всего приобретают ЛП рекомендованные сотрудником аптеки.

Были проанализированы критерии выбора ЛП пациентами (таблица 34).

**Таблица 34 – Критерии выбора лекарственных препаратов у пациентов**

<b>Критерий выбора ЛП</b>	<b>Доля, %</b>
Рекомендации врача	68,49
Собственный опыт	40,55
Советами друзей/знакомых	27,67
Реклама ЛП	13,42
Популярность бренда ЛП	11,51
Другое (рекомендации аптечного работника, цена, клинические рекомендации)	4,93

Потребители, отдающие предпочтение СМИ, собственному опыту, советам знакомых, подвержены особому риску возникновения осложнений лекарственной терапии. В настоящее время очень сложно определить достоверность информации

СМИ относительно промотируемых ЛП, в свою очередь, индивидуальный опыт приема того или иного ЛС не может гарантировать его эффективность и безопасность при приеме другим человеком.

В целом, полученные данные аналогичны результатам ряда других исследования по проблеме самолечения [85, 55, 67] и свидетельствуют о том, что большое количество пациентов предпочитают самолечение квалифицированной медицинской помощи.

При этом на выбор в пользу самолечения может повлиять кажущаяся несерьезность заболевания, отсутствие возможности обратиться к специалисту, очевидность выбора терапии. Большое количество потребителей в исследуемой популяции при выборе терапии руководствуются рекомендациями отличными от рекомендаций медицинского или фармацевтического работника.

Таким образом, результаты исследования доказывают, что проблема неконтролируемого самолечения является чрезвычайно актуальной, и, в свою очередь, контролируемое самолечение является важным фактором обеспечения фармацевтической безопасности на уровне потребителя.

В качестве дополнительных факторов развития осложнений фармакотерапии на уровне применения ЛП пациентами изучалось отношение пациентов к использованию ЛП после истечения срока годности и употреблению алкогольсодержащей продукции на фоне применения ЛП.

Почти треть опрошенных нами потребителей (27,12%) считали, что возможно применение ЛП после истечения срока годности. По данным ряда исследований, применение некоторых ЛП возможно после истечение срока годности, указанного на упаковке. Однако ни потребитель, ни сотрудник аптеки без проведения дополнительных исследований не имеют средств и инструментов для определения возможности применения конкретного препарата после истечения срока годности. В связи с этим применение подобных ЛП может представлять опасность для пациентов и не рекомендуется.

Законодательно с целью обеспечения безопасности пациентов в РФ запрещена реализация ЛП с истекшим сроком годности. Применение ЛП по

истечению срока годности может неблагоприятно сказаться на здоровье пациента. Данное воздействие может проявляться недостаточной эффективностью ЛП, различного рода интоксикациями продуктами разложения ЛП и воздействием патогенных микроорганизмов в случае контаминации продукции.

Было установлено, что более трети потребителей (35,24%) в исследуемой группе один раз и более употребляли алкогольсодержащую продукцию на фоне применения ЛП. С учетом сложного химического состава ЛП совместное применение их с этиловым спиртом не только непредсказуемо, но и опасно. Как правило, в клинических испытаниях не проводятся фармакокинетические и фармакодинамические исследования ЛС совместно с этиловым спиртом. Поэтому риск развития неэффективности и осложнений при их совместном использовании для потребителей достаточно велик.

Полученные данные свидетельствуют о недооценке потребителями возможного вреда от совместного применения алкоголя с ЛС и требует проведения информационных мероприятий по актуализации данного вида опасности.

С целью выявления статистически значимых зависимостей с помощью таблиц сопряженности были проанализированы различные признаки. Случаи, в которых были выявлены статистические зависимости при вероятности ошибки  $p \leq 0,05$ , представлены в таблице 35.

При более детальном анализе полученных результатов были выявлены следующие зависимости, которые могут корректироваться и оказывать влияние на безопасное применение ЛП:

- с увеличением возраста потребители чаще приобретают ЛП, назначенные врачом. Так, потребители в возрасте до 40 лет чаще приобретают ЛП, руководствуясь собственным выбором. Начиная с 40 лет, потребители все чаще склоняются к выбору ЛП, назначенных врачом;
- потребители, которые чаще приобретают ЛП по собственному выбору, чаще употребляют алкоголь на фоне применения ЛП;



- потребители, которые чаще приобретают ЛП по собственному выбору, чаще предпочитают самолечение квалифицированной медицинской помощи;
- в случае возникновения НР ЛП потребители, которые приобретают ЛП по собственному выбору, чаще не предпринимают никаких действий в случае возникновения у них НР ЛП;
- потребители, чаще приобретающие ЛП по собственному выбору более часто не предпринимают никаких действий в случае возникновения у них сомнений в подлинности, качестве ЛП;
- женщинам приходится чаще отказываться от ЛП по причине НР ЛП;
- мужчины чаще употребляют алкогольсодержащую продукцию на фоне применения ЛП, чем женщины;
- в случае возникновения НР ЛП мужчины чаще сообщают о случившемся в органы государственного регулирования, чем женщины, при этом женщины чаще сообщают о случившемся врачу;
- мужчины хранят ЛП с истекшим сроком годности более длительные периоды, чем это делают женщины;
- в случае возникновения сомнений в качестве, подлинности ЛП, мужчины чаще сообщают о случившемся в органы государственного регулирования, чем женщины, при этом женщины чаще сообщают о случившемся врачу и в аптечные организации;

Таким образом, полученные результаты указывают на то, что целевой группой пациентов для информирования о мониторинге безопасности, качества и эффективности ЛП, о негативном воздействии ЛП, и возможных негативных последствиях самолечения являются пациенты возрастной группы до 40 лет вне зависимости от пола. При этом важно информировать пациентов о недопустимости совместного использования алкоголя и ЛП, хранения и применения ЛП после истечения срока годности (в особенности потребителей мужского пола).

**Таблица 35 – Наблюдаемые и критические значения  $\chi^2$ -критерия**

Признак	$\chi^2$ набл.	$\chi^2 (p \leq 0,05; df)$	$df$
Критерий выбора ЛП/возраст пациента	41,215	21,028	12
ЛП назначен врачом или ЛП собственного выбора/употребление алкоголя на фоне применения ЛП	7,427	5,992	2
ЛП назначен врачом или ЛП собственного выбора / Предпочтение самолечения квалифицированной медицинской помощи	25,721	25,721	9,488
ЛП назначен врачом или ЛП собственного выбора / Действия в случае возникновения НР ЛС	22,45	11,071	5
ЛП назначен врачом или собственного выбора / Действия в случае сомнения в качестве, подлинности ЛП	12,057	9,488	4
Пол / отказ по причине НР ЛП	5,558	3,842	1
Пол / Совместный прием ЛП с алкоголем	23,267	5,992	2
Пол / Действия в случае возникновения НР ЛП	17,723	11,071	5
Пол / Хранение ЛП с истекшим сроком годности	6,233	7,815	3
Пол / Действия в случае возникновения сомнений в качестве, подлинности ЛП	12,710	9,488	4

Следует выделить следующие проблемные аспекты обеспечения фармацевтической безопасности на уровне потребителя ЛП, устранение которых за счет более эффективного взаимодействия, позволит снизить риски развития осложнений фармакотерапии у пациентов:

- недостаточная информированность пациентов о НР ЛП;
- недостаточное понимание пациентами порядка действий в случае возникновения НР ЛП, выявления потенциально опасного ЛП;
- ошибки пациентов при применении ЛП;
- неконтролируемое самолечение;
- применение ЛП совместно с употреблением алкоголя;
- применение препаратов с истекшим сроком годности.

Проведенное исследование свидетельствует о значимой роли фармацевтических работников в процессе мониторинга эффективности и безопасности ЛП, а также в обеспечении обращения качественных ЛП, что в свою

очередь требует формирования системы взаимодействий на уровне «аптечная организация <-> потребитель» на основе концепции фармацевтической безопасности.

#### **4.3. Рекомендации по улучшению взаимодействия в системе обращения лекарственных средств**

Результаты работы по мониторингу эффективности и безопасности ЛС, обеспечению обращения качественных ЛС зависят от вовлеченности в данный процесс всех участников системы обращения ЛС – держателей регистрационных удостоверений, аптечных организаций, работников здравоохранения, других физических и юридических лиц, осуществляющих деятельность при обращении ЛС, а также потребителей. Подтвержденная в исследовании актуальность проблематики фармацевтической безопасности на этапах отпуска и применения ЛП, выявленные проблемные аспекты мониторинга безопасности и качества ЛС, низкая вовлеченность аптечных организаций и пациентов в данный процесс показывают необходимость проведения мероприятий по совершенствованию системы обеспечения ФБ на уровне аптечных организаций и потребителей.

По итогам проведенного исследования была разработана идеализированная система взаимодействий субъектов обращения лекарственных средств на основе концепции ФБ, показанная на рисунке 19.

Во внешней среде системы находится государство, представленное органами государственного регулирования - законодательными структурами, органами исполнительной власти (Росздравнадзор) и т.д., а также образовательными учреждениями. Внутренняя среда состоит из двух подсистем: система потребления ЛС, включающая в себя ЛПУ (врачей) и потребителей (пациентов); система обеспечения ЛС, в которую входят производители ЛС (ДРУ), дистрибьюторы (поставщики ЛС). Аптечные организации при этом занимают в системе особое положение и относятся как к системе обеспечения, так и к системе потребления ЛС.

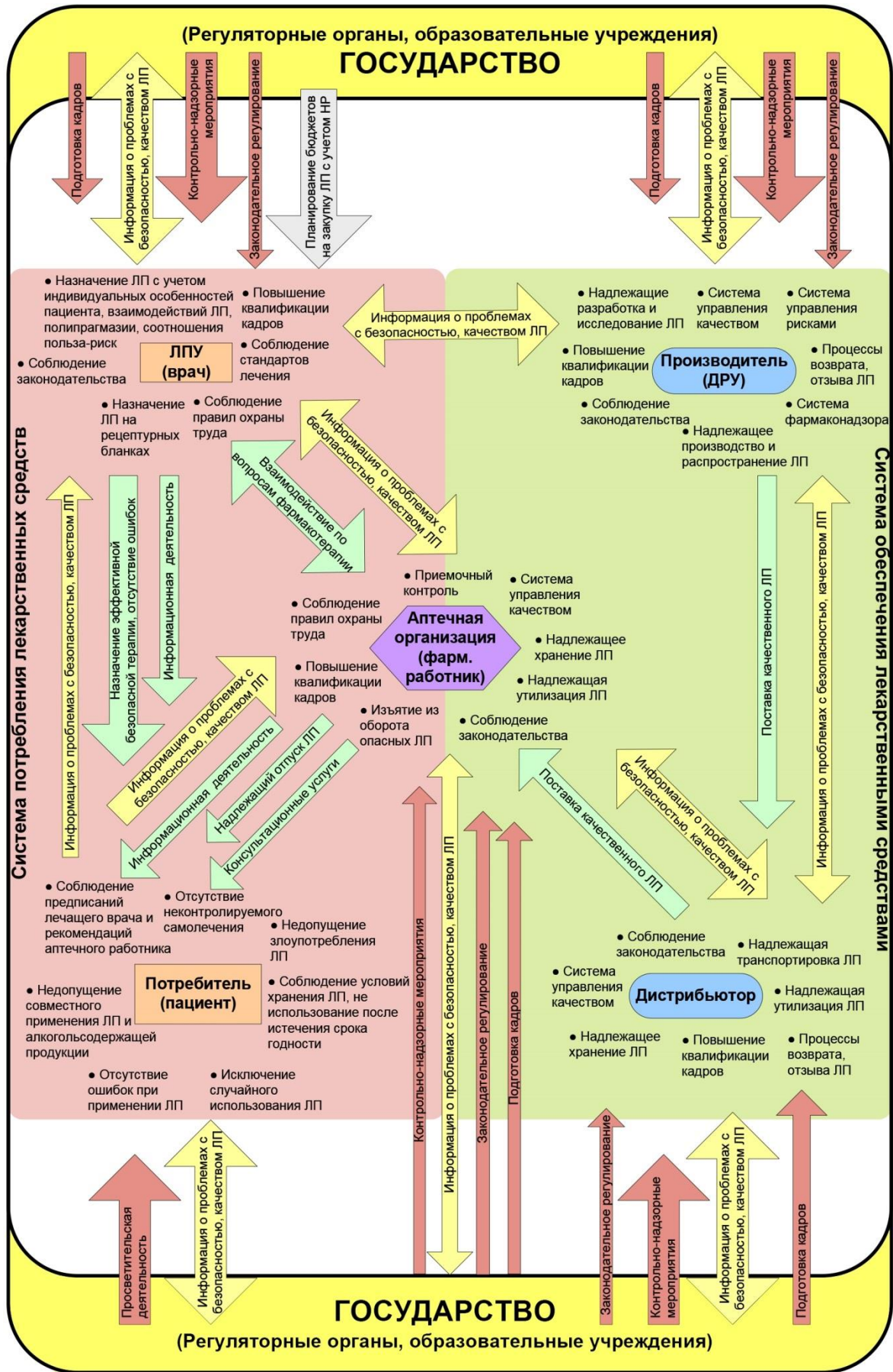


Рисунок 19 – Система взаимодействий субъектов обращения лекарственных средств на основе концепции фармацевтической безопасности

Внешняя среда оказывает воздействие на внутреннюю среду. Путем законодательного регулирования, осуществления контрольно-надзорных мероприятий государство взаимодействует с ЛПУ, производителями ЛС и дистрибьюторами ЛС в области обеспечения ФБ и отвечает за подготовку квалифицированных кадров, обладающих достаточным уровнем знаний по вопросам безопасности ЛС.

Взаимодействие внешнего уровня с потребителями (пациентами) осуществляется путем реализации информационно-просветительской работы в области безопасности ЛС. В сформированной системе между государством и ЛПУ реализуется дополнительное взаимодействие, представленное планированием бюджетов на закупку ЛП с учетом потенциальных осложнений фармакотерапии.

Для каждого участника системы на схеме представлены специфические для данного уровня факторы, способные оказать влияние на процессы обеспечения ФБ. Среди некоторых общих факторов для ЛПУ, аптечных организаций, дистрибьюторов, производителей можно выделить: соблюдение законодательства и непрерывное повышение квалификации кадров (в частности, в области обеспечения безопасности ЛС).

Между участниками системы обозначены основные взаимодействия, способные оказывать влияние на целостность системы в контексте предложенной концепции. Основными взаимодействиями между производителем и дистрибьютором, а также между дистрибьютором и аптечной организацией являются поставки качественных, безопасных ЛП. Аптечная организация на основании концепции фармацевтической безопасности взаимодействует с потребителем, осуществляя надлежащий отпуск ЛП, оказывая информационно-консультативные услуги. С ЛПУ аптечная организация взаимодействует по вопросам фармакотерапии. Между ЛПУ и пациентом должны быть налажены взаимодействия, заключающиеся в назначении последнему эффективной, безопасной терапии при условии отсутствия ошибок, а также проведение информационной работы для пациентов в области обеспечения безопасности ЛС.

Ключевым условием существования представленной системы является непрерывный, оперативный обмен информацией о проблемах с безопасностью и качеством ЛС как между внешней и внутренней средой, так и между всеми участниками систем потребления и обеспечения ЛС.

Аптечная организация в предложенной системе осуществляет взаимодействия с большинством участников и, как отмечалось выше, занимает особое место в сформированной системе. В связи с этим, выявленные в ходе исследования проблемные аспекты на уровне взаимодействия «аптека – потребитель» затрудняют полноценное функционирование всей системы. Улучшения на данном этапе позволят наладить работу системы и исключить выпадение проблемного участка «аптека – потребитель» из ее целостной структуры.

Одной из главных задач аптечных организаций является повышение качества лекарственной помощи населению.

Необходимо изучать и устранять причины нарушений аптечными работниками действующих правил отпуска ЛС. Следует реализовывать мероприятия, направленные на устранения ошибок фармацевтических работников. В качестве основных средств предотвращения нарушений при отпуске ЛС у работников розничного фармацевтического звена может рассматриваться систематическое совершенствование знаний и повышение квалификации.

Аптечная организация должна в установленном порядке осуществлять сбор и направлять в уполномоченный орган всю информацию о НР ЛС.

В аптечных организациях необходимо неукоснительно выполнять требования приемочного контроля и проверять поступившую продукцию по базам забракованных и фальсифицированных препаратов, особое внимание уделять ЛП, наиболее часто встречающимся в списках фальсифицируемых, проводить идентификацию деклараций о соответствии, проверять наличие государственной регистрации ЛС. ЛС, вызвавшие сомнения в качестве/подлинности, должны незамедлительно изыматься из обращения с

помещением их в карантинную зону с целью предотвращения их отпуска пациентам. Необходимо обеспечить надлежащее и своевременное получение информации о запрещенных к обращению ЛС.

Необходимо соблюдать правила хранения ЛС, проводить контроль соблюдения сроков годности ЛС и организовать работу по изъятию из обращения, списанию и уничтожению ЛС, запрещенных к обороту. Необходимо предпринимать действия, направленные на совершенствование профессиональных навыков фармацевтических работников в области обеспечения безопасности и качества ЛС.

Эффективным следует рассматривать внедрение курса по мониторингу безопасности ЛП для специалистов, обучающихся фармацевтическому делу в рамках получения среднего, высшего профессионального образования и курсов повышения квалификации.

В связи с высокой частотой контактов фармацевтических работников с пациентами следует рассматривать розничные аптечные организации как основные центры проведения просветительской работы с потребителями по вопросам качества, безопасности, эффективности ЛП. Сотрудники аптек должны давать консультации по приему и хранению ЛС, особенностях взаимодействия ЛС, НР ЛС в рамках осуществления трудовых функций.

Предлагается разработать и внедрить в практику аптечных организаций программы по обучению пациентов (школы для потребителей), направленные на систематическую работу с потребителями по вопросам: самолечения; последствий нерационального использования ЛП; недоброкачественных, фальсифицированных ЛП; действий в случае выявления подобной продукции или возникновения НР ЛП; надлежащего рецептурного отпуска ЛП и т.д.

Предполагается, что внедрение вышеупомянутых практик позволит снизить число осложнений фармакотерапии у пациентов и внести значительный вклад в обеспечение обращения безопасных, качественных, эффективных ЛП.

## ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. На основе анализа отечественных и зарубежных литературных источников установлено возрастание роли систем контроля безопасности ЛС в современном здравоохранении и выделены этапы становления данной системы в мире. Показано, что, несмотря на то, что в соответствии со Стратегией национальной безопасности РФ, программами развития здравоохранения обеспечение населения качественными, безопасными ЛП входит в приоритетные направления, существуют проблемы, связанные с обеспечением контроля безопасности, в частности, на уровне отпуска и потребления лекарственных препаратов.
2. Обоснована возможность использования концепции ФБ для рассмотрения взаимодействия субъектов обращения с целью обеспечения безопасности ЛП. Определено место ФБ в системе национальной безопасности страны в составе медико-биологической безопасности. Дополнен понятийный аппарат терминами «фармацевтическая опасность», «фармацевтическая угроза» и другими. Сформулированы цели, задачи, принципы ФБ (вовлеченность, информационная открытость, взаимодействие). Установлено, что надлежащее взаимодействие сил обеспечения ФБ - регуляторных органов, субъектов обращения ЛС, потребителей, учебных заведений является необходимым условием обеспечения ФБ.
3. Предложен методический подход к фармакоэкономическому анализу стоимости затрат, обусловленных нежелательными реакциями лекарственных препаратов, состоящий из шести этапов. Для ключевых этапов разработаны методики исследования. Сформирована информационная база исследования, включающая ВИЧ-инфицированных пациентов, которым один и более раз модифицировалась антиретровирусная терапия по причине возникновения НР. Установлено, что 39,13% изменений схем АРТ в исследуемой популяции были обусловлены возникновением НР ЛП. Выявлена частота возникновения НР со стороны различных систем организма у пациентов на фоне проводимой АРТ, а



также целесообразность изменения терапии.

4. Методом «стоимость заболевания» рассчитывались курсы лечения антиретровирусными препаратами, с использованием данных государственных закупок АРП. Сравнительный анализ показал, что в условиях централизованных закупок затраты, обусловленные изменениями антиретровирусной терапии по причине НР ЛП, увеличивали стоимость терапии на 28,96%, в условиях децентрализованных закупок – на 34,04%. Доказано, что модификации фармакотерапии по причине возникновения НР ЛП могут значительно увеличивать прямые медицинские затраты.
5. Разработан методический подход к изучению факторов обеспечения фармацевтической безопасности на уровне отпуска и потребления ЛП, состоящий из трех этапов. Показан механизм формирования фармацевтических опасностей и угроз. Определены факторы обеспечения фармацевтической безопасности на этапе отпуска ЛП из аптечных организаций (своевременное изъятие из обращения ЛП, представляющих опасность, информирование о НР, надлежащий отпуск ЛП) и на этапе потребления (информирование специалистов о НР ЛП, недоброкачественном ЛП и др.). С использованием теории двойственности процессов рассуждения предложена методика анализа и корректировки ошибок фармацевтических работников при отпуске ЛП.
6. В результате обработки данных социологического исследования фармацевтических специалистов установлены количественные и статистические характеристики (по критерию  $\chi^2$ ) зависимости действий сотрудников аптечных организаций, имеющих различные должности и стаж работы, на фармацевтические опасности. Выявлены проблемы обеспечения фармацевтической безопасности на данной стадии обращения ЛС. Подавляющее большинство специалистов аптек отпускали рецептурные ЛП без рецептов врача, в том числе противовирусные средства (62,82%), антибиотики и антибактериальные средства (39,10%) и др., 48,72% аптечных работников совершали ошибки при отпуске, связанные с номенклатурой ЛП.

Лишь 11,54% фармацевтических работников в случае поступления сообщений о НР ЛП от потребителей информируют органы регулирования. Предложен алгоритм анализа ошибок фармацевтических работников при отпуске ЛП для осуществления превентивных мер.

7. Определены факторы обеспечения фармацевтической безопасности на уровне потребления ЛП. В результате социологического исследования потребителей установлены закономерности использования ЛП, оказывающие влияние на обеспечение фармацевтической безопасности на данной стадии обращения ЛС. Так, 46,85% респондентов приобретали ЛП в результате самостоятельного выбора, а пятая часть потребителей не предпринимала действий в случае возникновения у них НР ЛП, 44,38% опрошенных при возникновении сомнений в качестве ЛП обращались в аптеку. Выявлено, что потребители до 40 лет, вне зависимости от пола, являются целевой группой для информирования о мониторинге безопасности, негативном воздействии ЛП и других фармацевтических опасностях и угрозах.
8. Сформирована система взаимодействия субъектов обращения ЛС на основе концепции фармацевтической безопасности, и предложены направления ее совершенствования за счет оптимизации взаимодействия в выявленных проблемных областях, в частности на уровне оказания фармацевтической помощи и потребления за счет мониторинга безопасности, консультирования и обучения потребителей. Разработаны и внедрены методические рекомендации по мониторингу эффективности и безопасности ЛС в аптечных организациях.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамова, С. Надлежащая аптечная практика: процесс пошел? / С. Абрамова, Н. Поляков // Российские аптеки, Выпуск 1, 2006. — С. 8-11.
2. Андреева, И.В. Самолечение — terra incognita лекарственной терапии // Клиническая фармакология и терапия. — 2007. — № 16. — С. 90-96.
3. Афонина, Л.Ю. ВИЧ-инфекция и СПИД: Национальное Руководство / Л.Ю. Афонина [и др.]; гл. ред. В.В. Покровский; - Москва: ГЭОТАР-Медиа 2013. — 608 с.
4. Бабосов, Е.М. Безопасность // Социология: энциклопедия. — Мн.: Книжный дом, 2003. — С. 95.
5. Бартлетт, Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. 2009–2010 / Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, П. Фам — Москва: Р.Валент, 2010. — 490 с.
6. Башук, В.В. Понимание национальной безопасности в философско-правовом и социокультурном аспектах // Теория и практика общественного развития, Выпуск 9, 2013. — С. 350-353.
7. Безменова, Д.Д. Мнение покупателей о реализации стандарта надлежащей аптечной практики / Д.Д. Безменова // Бюллетень медицинских интернет-конференций, Том 3, Выпуск 3, 2013.
8. Безопасность лекарств и роль аптечного работника [Электронный ресурс] // Онлайн-журнал для фармацевтов и медицинских работников Катренстиль, выпуск: сентябрь 2014 — Режим доступа: [http://www.katrenstyle.ru/articles/dlya\\_farmaceutov/mnenie-profi/bezopasnost\\_lekarstv\\_i\\_rol\\_aptechnogo\\_rabotnika](http://www.katrenstyle.ru/articles/dlya_farmaceutov/mnenie-profi/bezopasnost_lekarstv_i_rol_aptechnogo_rabotnika) (дата обращения: 20.02.2015).
9. Белова, И. М. Ошибки фармакотерапии с позиций клинической фармакологии [Электронный ресурс] / И.М. Белова, О.Л. Белова, Е.В. Лучинина, А.Н. Леванов, Е.Н. Теплова // БМИК. 2012. №10. — Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/oshibki-farmakoterapii-s-pozitsiy-klinicheskoy-farmakologii> (дата обращения: 20.03.2015).
10. Белоусов, Ю.Б. Особенности применения лекарства в гериатрической

- практике / Ю.Б. Белоусов, М.В. Леонова // Фарматека. – 2008. – №8. – Режим доступа: <http://www.pharmateca.ru/ru/archive/article/7172> (дата обращения: 01.02.2015).
11. Бердышева Е.Л. Фармакоэкономические подходы к совершенствованию системы безрецептурного отпуска лекарственных средств, используемых в процессе ответственного самолечения: диссертация ... кандидата фармацевтических наук: 15.00.01 / Бердышева Елена Леонидовна; РУДН. – М., 2007. – 179 с.
  12. Бидарова Ф. Н. Разработка концепции контроля качества лекарственных препаратов на региональном фармацевтическом рынке как комплекса фармацевтических услуг: диссертация ... кандидата фармацевтических наук: 14.04.03 / Бидарова Фатима Николаевна; Пятигорск, 2011. – 114 с.
  13. Брошюра для специалистов здравоохранения «Мониторинг безопасности лекарственных препаратов в вопросах и ответах» [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2014/12/2/1417522012.38688-1-10261.pdf> (дата обращения: 01.02.2016).
  14. Вихарева Е.В. Непригодные к использованию лекарственные средства: научно-методологические основы утилизации: диссертация ... доктора медицинских наук: 15.00.01 / Вихарева, Елена Владимировна; Пермь, 2009. – 301 с.
  15. ВОЗ о роли фармацевта [Электронный ресурс] // Специализированное медицинское интернет-издание для врачей, провизоров, фармацевтов, студентов медицинских и фармацевтических вузов Специализированное медицинское интернет-издание для врачей, провизоров "Еженедельник Аптека", выпуск: апрель 2002 – Режим доступа: <http://www.apteka.ua/article/12892> (дата обращения: 21.02.2015).
  16. Глембоцкая, Г.Т. Концепция фармацевтической помощи: реалии и перспективы / Г.Т. Глембоцкая, А.Р. Маскаева // Новая аптека. – 2000. – № 5. – С. 11 – 14

17. Горбунов, В.А. Самолечение и проблема резистентности внебольничных бактерий к антибиотикам [Электронный ресурс] / В.А. Горбунов, Л.П. Титов, А.В. Давыдов //Официальный сайт Республиканского научно-практического центра эпидемиологии и микробиологии Республики Беларусь. – Режим доступа: <http://www.belriem.by/news/429> (дата обращения: 05.02.2015).
18. Грицюк, М. Сам себе не врач [Электронный ресурс] / М. Грицюк // Российская Газета, 18.09.2014, №213 (6485). – Режим доступа: <http://rg.ru/2014/09/18/tabletki.html> (дата обращения: 12.03.2015).
19. Гущина, Ю.Ш. Анализ ассортимента оригинальных и дженериковых гиполипидемических средств, используемых для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом II типа / Ю.Ш. Гущина, И.С. Аносов // Биомедицина. – 2010. – № 4. – С. 61-64.
20. Дацко, А.Й. Теоретико-методологічні засади формування фармацевтичної безпеки України / А.Й. Дацко, О.І. Дацко // Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи: міжн. наук.-практ. інтернет-конференції, 17-20 березня 2014 р.; ред. кол.: А. А. Котвіцька та ін. – Харків: Вид-во НФаУ, 2014. — С. 179-196.
21. Евстратов, А.В. Конкурентоспособность отечественных производителей в сегменте противоаллергических препаратов на фармацевтическом рынке Российской Федерации / А.В. Евстратов, А.И. Бережнова // Известия ВолгГТУ. Серия «Актуальные проблемы реформирования российской экономики (теория, практика, перспектива)». Вып. 14: межвуз. сб. науч. ст. / ВолгГТУ. - Волгоград, 2012. - № 16 (103). - С. 35.
22. Ена, Л.Н. Безопасность лекарств в гериатрии: концепция потенциально несоответствующих препаратов / Л.Н. Ена, В.О. Артеменко, Е.В. Купраш // Здоровье Украины, – 2010. №2, С. 20-23.
23. Жбанов, А.Б. Национальная безопасность как социально-философская категория / А.Б. Жбанов // Омский научный вестник, Выпуск 5 (81), 2009.

— С. 88-92.

24. Жураховская Д. В. Фармацевтические и медицинские аспекты рационального использования нестероидных противовоспалительных препаратов / Д. В. Жураховская, Е. Е. Лоскутова, И. А. Виноградова; М-во образования и науки Рос. Федерации, Федер. гос. бюджет. образоват. учреждение высш. проф. образования Петрозав. гос. ун-т. — Петрозаводск : Изд-во ПетрГУ, 2015. — 62 с.
25. Закупки АРВ-препаратов в 2014 году: хроника децентрализации. Результаты мониторинга закупок и предоставления АРВ-препаратов в РФ». Санкт-Петербург, 2015. Вторая редакция (от 15.06.2015). [Электронный ресурс] // Коалиция по готовности к лечению – Режим доступа: <http://itpcru.org/2015/05/11/otchet-zakupki-arv-preparatov-v-2014-godu-hronika-detsentralizatsii-rezultaty-monitoringa-zakupok-i-predostavleniya-arv-preparatov-v-rf/> (дата обращения: 15.09.2015).
26. Затолочина К.Э Совершенствование выявления и экспертной оценки побочных явлений после вакцинации: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.03.06 / Затолочина Карина Эдуардовна; М., 2014. – 150 с.
27. Захарова, Н. Г. Пути повышения безопасности и эффективности высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) / Н. Г. Захарова, Н. В. Сизова, Г. А. Ефимов, З. В. Губа // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т. 5, № 2. – С. 7–14.
28. Знаков, В.В. Экзистенциальный опыт и постижение как методологические проблемы психологии понимания / В.В. Знаков // Человек. Общество. Управление. Выпуск 3, 2014. — С. 67-82.
29. Ибрагимова А.Н. Разработка оптимальных моделей транзакционных издержек на рынке антацидных и противоязвенных лекарственных препаратов: диссертация ... кандидата фармацевтических наук: 14.04.03 / Ибрагимова Альфия Наилевна; М., 2011. – 204 с.

30. Информационный бюллетень. Серия: Фармацевтические препараты. Тема выпуска: Позиция Всемирной организации здравоохранения по фармаконадзору [Электронный ресурс] // Документационный центр ВОЗ. — ФГУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения Росздрава», март 2007. — Режим доступа: <http://whodc.mednet.ru/ru/component/attachments/download/42.html> (дата обращения: 11.03.2015).
31. Казаков А.С. Фармакоэпидемиологическое исследование осложнений лекарственной терапии, вызванных взаимодействием лекарственных средств: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.03.06 / Казаков Александр Сергеевич; РУДН. — М., 2014. - 124 с.
32. Коберник, О. Централизованные закупки лекарств значительно экономят региональные бюджеты [Электронный ресурс] / О. Коберник // Фармацевтический вестник, 14.03.2016, №9 (838). — Режим доступа: <http://www.pharmvestnik.ru/publs/lenta/v-rossii/sfo-tsentralizovannye-zakupki-lekarstv-znachiteljno-ekonomjat-sredstva.html#.VvW0nOKLRpg> (дата обращения: 22.03.2016).
33. Козуб, О.В. Социологическая оценка индикаторов качества фармацевтической помощи пациентам с головной болью / О.В. Козуб, Г.Т. Глембоцкая // Фармация : Науч.-практ. журн. — 2012. - № 2. - С. 30-32
34. Колбин, А.С. Международные данные фармакоэкономических исследований при ВИЧ-инфекции / А.С. Колбин [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии, Том 4, Выпуск 2, 2012. — С. 124-132.
35. Кольцов В. А., Философские основы концепции национальной безопасности: диссертация на соискание ученой степени кандидата философских наук: 09.00.11 / Кольцов Владимир Алексеевич; Нижний Новгород, 2006. —178 с.
36. Конфликтные ситуации в городских поликлиниках: основные причины и способы разрешения [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.zdrav.ru/articles/84099-konfliktnye-situatsii-v-gorodskih->

- poliklinikah-osnovnyye-prichiny-i-sposoby-razresheniya (дата обращения: 11.03.2015).
37. Корнюшин, В. Рецептурный отпуск: зона безответственной ответственности / В. Корнюшин // Фармацевтический вестник, Выпуск №18 (678), май 2012. — С. 32.
  38. Корнюшин, В. Стандарты надлежащей аптечной практики: мировой опыт, внедрение в России [Электронный ресурс] / В. Корнюшин // Фармацевтический вестник, №32, Октябрь 2011. – Режим доступа: <http://www.pharmvestnik.ru/publs/staryj-arxiv-gazety/27329.html#>.  
Vvvn01WLS70 (дата обращения: 16.03.2015).
  39. Косенко, В.В. Организация системы мониторинга безопасности зарегистрированных лекарственных препаратов в Российской Федерации / В.В. Косенко, С.В. Глаголев // Вестник Росздравнадзора. – 2011. - №6. – С. 31-39.
  40. Костылева, М.Н. Оценка безопасности лекарственной терапии в клинической практике / Костылева М.Н., Белоусов Ю.Б., Грацианская А.Н., Постников С.С. // ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2014. - №7 (1) — С. 27-32.
  41. Кузнецов Д.А. Обоснование и разработка методологии управления экономической безопасностью фармацевтических систем: диссертация ... доктора фармацевтических наук: 14.04.03 / Кузнецов Дмитрий Анатольевич; РУДН. – М., 2015. – 380 с.
  42. Левашова, И.Г. Надлежащие практики в фармации / И.Г. Левашова, А.Н. Мурашко, Ю.В. Подпужников — К.: Морион — 2006. — 256 с.
  43. Лепяхин, В.К. Разработка методов изучения и профилактики осложнений фармакотерапии / В.К. Лепяхин, А.В. Астахова, Е.А. Ушкалова, Т.С. Илларионова, С.Б. Фитилев, И.И. Шкробнева. Учебное пособие. - М.: РУДН, 2008. – 225 с.
  44. Лопатин, П.В. Социальная ответственность фармрынка // Российские



- аптеки. — 2008. — № 7. — С. 11-14.
45. Луцевич, К.А. Безопасное использование лекарственных средств во время беременности в фокусе международной практики организации системы фармаконадзора и тератологической информационной службы / К.А. Луцевич, О.В. Решетько, И.И. Санина // Педиатрическая фармакология. – 2012, №9 (6), С. 40-47.
46. Меркулов, В.А. Надлежащая практика фармаконадзора в США и Европейском союзе / В.А. Меркулов, Н.Д. Бунятян, А.П. Переверзев // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2014. - №4. – С. 23-28.
47. Минздравом России разработана Стратегия противодействия распространению заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека и ассоциированных с ним заболеваний в Российской Федерации [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.rosminzdrav.ru/news/2016/02/03/2757-minzdravom-rossii-razrabotana-strategiya-protivodeystviya-rasprostraneniyu-zabolevaniya-vyzyvaemogo-virusom-immunodefitsita-cheloveka-i-assotsiirovannyh-s-nim-zabolevaniy-v-rossiyskoy-federatsii> (дата обращения: 13.02.2016).
48. Мирошниченко Ю.В. Проблемы фармацевтической безопасности в системе медицинского снабжения войск (сил) / Ю.В. Мирошниченко, А.Б. Горячев, С.А. Бунин, Е.Ю. Лемещенко // Вестн. Рос. военно-мед. академии. – 2013. - № 3 (43). – С.1-5.
49. Мирошниченко, Ю.В. Особенности проведения лекарственной помощи детям и подросткам в военных училищах Министерства обороны РФ / Ю.В. Мирошниченко, В.С. Гайнов // Вестник Росздравнадзора. – 2012. - №1. – С. 42-52.
50. Молекулярные механизмы нежелательных эффектов лекарственных средств. Монография: под редакцией М. А. Пальцева, В. Г. Кукеса, Р. У. Хабриева / М. А. Пальцев, В. Г. Кукес, Р. У. Хабриев [и др.]. – М.: Издательский дом «Русский врач», 2005. – С.9.

51. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов. Руководство по организации и функционированию центров по фармаконадзору [Электронный ресурс] // Издание Уппсальский центр мониторинга лекарственных средств ВОЗ – Режим доступа: <http://www.who-umc.org/graphics/24750.pdf> (дата обращения: 15.12.15).
52. Морозова Т.Е., Хосева Е.Н. Организация контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств на государственном уровне за рубежом и в России // Качественная клиническая практика. – 2013. - №2. – С. 53-58.
53. Морозова, Т.Е. Контроль безопасности лекарственных средств. Практические вопросы фармаконадзора. Учебное пособие / Т.Е. Морозова, Е.Н. Хосева, О.А. Варганова, С.М. Рыкова. Учебное пособие. - М.: Медицинское информационное агентство, 2014. - 112 с.
54. Мошкова, Л.В. // Фармацевтическая безопасность и фармацевтическое здоровье нации / Л.В. Мошкова, Э.А. Коржавых, Е.В. Третьякова, И.В. Воронович // Фармацевтическая биоэтика: Материалы 3-ей международной конференции, Москва, 18 апреля 2007 г. — М.: 2007. — С. 76-77.
55. Мошкова, Л.В. Безрецептурный отпуск ЛС в системе самопомощи и самопрофилактики/ Л.В. Мошкова, Э.А. Коржавых, Е.А. Федина, Н.Л. Саутенкова — М.: МЦФЭР, 2001. 314 с.
56. Мошкова, Л.В. Информация о лекарственных формах в аптечной практике: Метод, пособие /Л.В. Мошкова, Э.А. Коржавых, Е.В. Третьякова. - М., 2009. -90 с.
57. Мошкова, Л.В. Современные проблемы фармацевтической безопасности / Л.В. Мошкова, Э.А. Коржавых, Д.А. Кузнецов // Жизнь без опасностей. Здоровье. Профилактика. Долголетие, Том 6, Выпуск 1, 2011. — С. 20-27.
58. Мурашко, М.А. Актуальные вопросы обеспечения качества лекарственных средств и медицинских изделий в современных условиях [Электронный ресурс] / М.А. Мурашко // Фармацевтические технологии и упаковка –

- 2014, №5 – Режим доступа: [http://www.medbusiness.ru/upload/img/FTU\\_5\\_2014\\_80-86.pdf](http://www.medbusiness.ru/upload/img/FTU_5_2014_80-86.pdf) (дата обращения: 23.12.2014).
59. Мурашко, М.А. Роль и практика фармаконадзора в российском здравоохранении / М.А. Мурашко, В.В. Косенко, В.А. Поливанов, С.В. Глаголев // Вестник Росздравнадзора, май-июнь 2014 г. №3 – С. 54-61.
60. Назимкин К.Е. Комплексная оценка безопасности лекарственных средств в амбулаторной практике методом активного проспективного мониторинга: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.00.25 / Назимкин Кирилл Евгеньевич; М., 2009. – 129 с.
61. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых / Национальная вирусологическая Ассоциация, Профильная комиссия Минздрава России по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции — М., 2014. — 75 с.
62. Некондиционная/поддельная/ложно маркированная/фальсифицированная/контрафактная (НПЛФК) медицинская продукция [Электронный ресурс] // Информационный бюллетень ВОЗ, январь 2016, №275 – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs275/ru/#> (дата обращения: 11.03.2015).
63. Нифантьев, О.Е. Основные принципы инспектирования систем качества на фармацевтических предприятиях [Электронный ресурс] /О.Е. Нифантьев // Фарматека –2000, №1 (37) – Режим доступа: <http://www.pharmateca.ru/ru/archive/article/6002> (дата обращения: 23.06.2014).
64. Об итогах работы Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, территориальных органов Росздравнадзора по субъектам Российской Федерации и Федеральных государственных бюджетных учреждений Росздравнадзора в 2015 году, планах на 2016 год и плановый период – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2016/2/26/1456489921.23825-1-24145.pdf> (дата обращения: 28.03.2016).

65. Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков [Электронный ресурс] // Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия 2012) – Женева: ВОЗ, - 2012. – Режим доступа: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0008/157166/e95794R.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/157166/e95794R.pdf) (дата обращения: 11.03.2015).
66. Овчинникова Е.А. Изучение безопасности лекарственных средств в общеклинической практике по данным спонтанных сообщений: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.00.25 / Овчинникова Елена Артуровна; М., 2004. – 168 с.
67. Оконенко Л. Б., Антропова Г. А., Егорова Е. С., Брыжахин Г. Г. Безрецептурный отпуск и самолечение [Электронный ресурс] // Вестник РУДН. Серия: Медицина . 2009. №4. – Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/bezretsepturnyy-otpusk-i-samolechenie> (дата обращения: 30.01.2015).
68. Ответы на часто задаваемые вопросы [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.roszdravnadzor.ru/drugs/monitpringlp/faq/24> (дата обращения: 07.12.2015).
69. Отраслевой стандарт «Клинико - экономические исследования. Общие положения» (ОСТ 91500.14.0001-2002).
70. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 26 июня 2009 г. N 01И-358/09 «Об информационных письмах для специалистов здравоохранения по вопросам эффективности и безопасности лекарственных средств» // Система ГАРАНТ [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4088617/#ixzz44KKJo7Hg> (дата обращения: 02.11.2015).
71. Побочным эффектам ЛС наш пациент уделяет мало внимания [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://gaas.ru/?module=press&id=873> (дата обращения: 21.02.2016).

72. Поздняков, А. И. Система основных понятий теории национальной безопасности с позиций ценностного (аксиологического) подхода / А.И. Поздняков // Безопасность России в XXI веке. М.: РИЦ ИСПИ РАН, 2006. — С. 91.
73. Покровский, В. В. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекции / В.В. Покровский // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2013. – № 6
74. Поляков, А.Н. Резистентность вируса иммунодефицита к антиретровирусным препаратам / А.Н. Поляков, В.В. Рассохин // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии, Том 2, Выпуск 2, 2010. — С. 48-57.
75. Постановление Правительства Российской Федерации от 31 декабря 2010 г. N 1236 г. Москва «О порядке закупки и передачи в учреждения государственной и муниципальной систем здравоохранения диагностических средств и противовирусных препаратов для профилактики, выявления и лечения лиц, инфицированных вирусами иммунодефицита человека и гепатитов В и С». - Российская газета, 14.01.2011 г., №5381.
76. Постановление Правительства РФ от 15 апреля 2014 г. № 294 «Об утверждении Государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения». - Российская газета, 24.04.2014 г., №6365.
77. Постановление Правительства РФ от 27 декабря 2004 г. N 856 «Об утверждении Правил обеспечения бесплатными медикаментами для лечения ВИЧ-инфекции в амбулаторных условиях в федеральных специализированных медицинских учреждениях». - "Российская газета", 31.12.2004, N 292.
78. Постановление Правительства РФ от 30 июля 1994 г. N 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения». - "Российская газета", 10.08.1994, № 148.

79. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 февраля 2013 г. № 66 «Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации». – "Ваше право", апрель 2013, N 8.
80. Проект Приказа «Об утверждении правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://regulation.gov.ru/projects#npa=25530> (дата обращения: 01.02.2016).
81. Рейхарт Д.В. Безопасность и эффективность воспроизведенных лекарственных средств в социально-ориентированной системе лекарственного обеспечения Российской Федерации: диссертация ... доктора биологических наук: 14.03.06 / Рейхарт Дмитрий Владимирович; М., 2010. – 263 с.
82. Росздравнадзор разработал Порядок осуществления фармаконадзора [Электронный ресурс] // Фармацевтический вестник, 14 мая 2015. – Режим доступа: <http://www.pharmvestnik.ru/publs/lenta/v-rossii/roszdravnadzor-razrabotal-porjadok-osuschestvlenija-farmakonadzora.html#.VvwjP1WLTIU> (дата обращения: 15.05.15).
83. Рыбалкин Н.Н. Философия безопасности / Н.Н., Рыбалкин. Учебное пособие. — М.: МПСИ, 2006. – 254 с.
84. Рыжова, О.А. Анализ соблюдения требований надлежащей аптечной практики субъектами обращения лекарственных средств / О.А. Рыжова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, Выпуск 3-2, 2011. — С. 177-181.
85. Рыжова, О.А. Изучение взаимодействия покупателей и фармацевтических специалистов в процессе отпуска лекарственных средств из аптек / О.А. Рыжова, Т.Л. Мороз // Сибирский медицинский журнал, Выпуск №6, 2011. — С. 202-204.
86. Рыжова, О.А. Изучение информированности врачей о назначении лекарственных средств / О.А. Рыжова, Т.Л. Мороз // Сибирский

медицинский журнал, Выпуск 6, 2010. — С. 201-203.

87. Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции [Электронный ресурс] // Рекомендации с позиции общественного здравоохранения, ВОЗ, июнь 2013 – Режим доступа: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/ru/> (дата обращения: 11.03.2015).
88. Сводный список товаров потребление и/или продажа которых запрещены, которые изъяты, строго ограничены или не утверждены правительствами. Лекарственные препараты / Департамент по экономическим и социальным вопросам. — 8-е изд. — Нью-Йорк: Организация Объединённых Наций, 2006. — С. 193.
89. Славкина, А. Как не нужно работать, или 10 типичных ошибок первостольника [Электронный ресурс] / А. Славкина // Фарм-бизнес: современная аптека. – Режим доступа: <http://pharm-business.ru/mastery/119> (дата обращения: 07.03.2015).
90. Смусева, О. Н., Соловкина Ю. В Побочные лекарственные реакции при самолечении / О.Н. Смусева, Ю.В. Соловкина // Саратовский научно-медицинский журнал, Том 8, Выпуск 1, 2012. — С. 35-37.
91. Степанова, Е.В. Побочные эффекты и оптимизация высокоактивной антиретровирусной терапии / Е.В. Степанова, Н.Г. Захарова, С.Э. Торопов, П.В. Минин // Экономические и клинические вопросы ВИЧ-инфекции, Выпуск 6, 2014. — С. 124-134.
92. Степанова, Е.В. Побочные эффекты и оптимизация высокоактивной антиретровирусной терапии по материалам СПб центра СПИД /Е.В. Степанова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии, Том 2, Выпуск 3, 2010. — С. 101-108.
93. Степанова, Е.В. Причины переключения схем ВААРТ / Е.В. Степанова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии, Том 3, Выпуск 3, 2011. — С. 58-62.

94. Степанова, Е.В. Условия и причины переключения схем ВААРТ / Е.В. Степанова, О.Н. Леонова, С.Н. Кижло, Н.В. Сизова // Экономические и клинические вопросы ВИЧ-инфекции, Выпуск 6, 2014. — с. 116-123.
95. Стриженок, Е.А. Применение лекарственных средств при беременности: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования / Е. А. Стриженок, И. В. Гудков, Л. С. Страчунский // Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. – 2007 №9 (2) – С.162–175.
96. Стуров Н.В. Сравнительный анализ эффективности методов выявления неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства в Российской Федерации в современных условиях: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.00.25 / Стуров Николай Владимирович; РУДН. – М., 2009. - 117 с.
97. Сударенко К.В. Мультикритериальный подход к оценке и формированию ассортиментной матрицы аптечной организации: диссертация ... кандидата фармацевтических наук: 14.04.03 / Сударенко Кристина Вячеславовна; М., 2013. – 174 с.
98. Сычев, Д.А., Клинико-фармакологические подходы к решению проблемы полипрагмазии у пожилых пациентов в условиях многопрофильного стационара / Д.А. Сычев, К.С. Данилина, В.А. Отделенов // Клиническая фармакология и терапия. – 2013, №22(2). С.1-6.
99. Сюбаев Р.Д. Принципы доклинической оценки риска токсикологического взаимодействия лекарственных средств и критерии безопасности комбинированной фармакотерапии: диссертация ... доктора медицинских наук: 14.03.06 / Сюбаев Рашид Даутович; М., 2012. – 286 с.
100. Тамаркин, М. Хищное лекарство. История талидомидовой трагедии [Электронный ресурс] / М. Тамаркин // Инфекционный контроль. – Режим доступа: <http://vbistop.ru/history/179-hischnoe-lekarstvo-istoriya-talidomidovoy-tragedii.html> (дата обращения: 16.03.2015).



101. Тельнова, Е.А. Розничный фармацевтический рынок: основные проблемы и пути их решения / Е.А. Тельнова // Вестник Росздравнадзора, Выпуск 6, 2014. — С. 59-64.
102. Теория безопасности социальных систем: учебное пособие / Под редакцией В.Ф. Жмеренецкого - М.: НОУ ВПО Московский психолого-социальный институт, 2010 – 182 с.
103. Торопов, С.Э. Экономика и клинико-фармакологический ABC/VEN анализ терапии больных с ВИЧ-инфекцией / С.Э. Торопов [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии, Том 5, Выпуск 4, 2013. — С. 30-36.
104. Третьякова Е.В. Разработка принципов лекарственной помощи гериатрическим пациентам (на примере больных, страдающих ревматоидным артритом): автореферат дис. ... кандидата фармацевтических наук: 14.04.03 / Третьякова Екатерина Васильевна; – М., 2012. – С. 17-19.
105. Троина, С.Г. Новые формы лекарственного обслуживания пациентов / С.Г. Троина, В.В. Кугач, Т.Л. Петрище, П.В. Гончарова // Геронтология (Российская Федерация). – 2014, Т.2, №2. – С. 223-237.
106. Указ Президента Российской Федерации от 12 мая 2009 г. №537 «О стратегии национальной безопасности Российской Федерации до 2020 г.». - Российская газета, 19.05.2009 г., №4912.
107. Ушкалова, Е.А. Лекарственные средства и беременность [Электронный ресурс] / Е.А. Ушкалова // Фарматека – 2003, №2 (65) – Режим доступа: <http://www.medvestnik.ru/library/article/5615> (дата обращения: 11.03.2015).
108. Ушкалова, Е.А. Фармакоэкономические аспекты побочных эффектов и осложнений лекарственной терапии / Е.А. Ушкалова, В.В. Чельцов // Ремедиум, 2004. – №1 – С.28-34.
109. Федеральный закон от 21 июля 2005 г. N 94-ФЗ «О размещении заказов на поставки товаров, выполнение работ, оказание услуг для государственных и муниципальных нужд». - "Российская газета", 28.07.2005, N 163.
110. Федеральный закон от 30 марта 1995 г. N 38-ФЗ «О предупреждении

- распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)». - "Российская газета", 12.04.1995, N 72.
111. Федеральный закон от 5 апреля 2013 г. N 44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд». – "Российская газета", 12.04.2013, N 80.
112. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». - Российская газета, 14.04.2010 г., №5157.
113. Федеральный справочник. Федеральный справочник № 29. Национальная безопасность России выпуск 2. Реализация стратегических национальных приоритетов, региональное и международное сотрудничество. [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://federalbook.ru/projects/bezopasnost/2.html> (дата обращения: 06.03.2015).
114. Федина Е.А. Теоретические и методические основы совершенствования качества фармацевтических информационно-консультационных услуг: диссертация ... доктора фармацевтических наук: 15.00.01 / Федина Елена Анатольевна; М., 2007. – 395 с.
115. Хосева, Е.Н. Вопросы контроля безопасности лекарственной терапии в широкой клинической практике: позиции пациентов и медицинских работников [Электронный ресурс] / Е.Н. Хосева, Т.Е. Морозова, Д.А. Ермаков, С.Д. Ошорова // Врач-аспирант, Выпуск №57 (2.1), 2013. – Режим доступа: <http://vrach-aspirant.ru/articles/pharmacology/13078/> (дата обращения: 06.02.2015).
116. Хосева, Е.Н. Изучение информированности пациентов по вопросам эффективности и безопасности лекарственных препаратов / Е.Н. Хосева, Т.Е. Морозова, Т.Б. Андрущишина // Биомедицина, Выпуск 4, 2011. — С. 137-140.

117. Хосева, Е.Н. Оптимизация системы контроля эффективности и безопасности воспроизведенных лекарственных средств отечественного производства: диссертация ... доктора медицинских наук: 14.03.06 / Хосева Елена Николаевна; М., 2014. – 372 с.
118. Хосева, Е.Н. Проблемные аспекты развития системы фармаконадзора в Российской Федерации на современном этапе (обзор) / Е.Н. Хосева, Т.Е. Морозова // Качественная клиническая практика. – 2013. - №3. – С. 40-45.
119. Хосева, Е.Н. Проблемные аспекты участия работников аптечного звена в системе фармаконадзора в России / Е.Н. Хосева, Т.Е. Морозова, О.А. Вартанова, С.М. Рыкова Т.Б. Андрущишина, Д.А. Ермаков, С.М. Ошорова // Безопасность лекарств и фармаконадзор. Рецензируемый научно-практический журнал – Москва, 2014. - №4 (5). — С. 29-36.
120. Цветов В.М. Мониторинг неблагоприятных побочных реакций лекарственных препаратов в амбулаторно-поликлиническом учреждении на современном этапе: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.00.25 / Цветов Виталий Михайлович; Челябинск, 2007. – 148 с.
121. Цветов, В.М. Знания фармацевтов вопросов побочных действий лекарств / В.М. Цветов, Г.Г. Кетова // Рациональное использование лекарств. Материалы Российской научно -практической конференции - Пермь, 2004. – С. 352-353.
122. Черних, В.П. Роль судової фармації у концепції національної безпеки України / В.П. Черних, В.В. Шаповалов (мол.) // Укр. вісник психоневрології., Том 15, Выпуск 1 (50), 2007. — С. 32-34.
123. Шабельский, В. С. Стратегия развития фармацевтического рынка Российской Федерации / В. С. Шабельский // Молодой ученый. — 2014. — №20. — С. 429-433.
124. Шабров, Р.В. Закон против фальсификации лекарственных средств и БАД [Электронный ресурс] / Р.В. Шабров, Н.Ю. Луц, А.Д. Шадрин // Ремедиум, 2015 – № 1-2 – Режим доступа: <http://www.remEDIUM.ru/bad/field/>

- detail.php?ID=67505 (дата обращения: 21.11.2015).
125. Шумлянская, В.Е. ВИЧ-инфекция, общество и биоэтика / В.Е. Шумлянская // Экономические и клинические вопросы ВИЧ-инфекции, Выпуск 4, 2013. — С. 90-95.
  126. Шумлянская, В.Е. ВИЧ-инфекция, общество и биоэтика. / В.Е. Шумлянская // Экономические и клинические вопросы ВИЧ-инфекции, Выпуск 6, 2014. — с. 88-98.
  127. Щетко, В.А. Тенденции развития мирового рынка фармацевтической продукции [Электронный ресурс] / В.А. Щетко // Журнал международного права и международных отношений - 2014, № 2 – Режим доступа: <http://elib.bsu.by/handle/123456789/102391> (дата обращения: 01.04.2015).
  128. Яворский Д.А. Разработка стратегии формирования рациональных наименований лекарственных препаратов на основе концепции многомерного пространства решений: диссертация ... кандидата фармацевтических наук: 14.04.03 / Яворский Дмитрий Александрович; М., 2010. – 244 с.
  129. Ягудина, Р.И. Лекарственная информация: результаты социологического опроса потребностей пациентов и позиции врачей и провизоров [Электронный ресурс] // Р.И. Ягудина, И.Г. Комиссинская, Е.Е. Аринина, Б.Б. Кондратьева // Ремедиум, 2015. – №3 – Режим доступа: <http://www.remedium.ru/state/detail.php?ID=66169> (дата обращения: 06.12.2015).
  130. Abgrall S., The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Durability of first ART regimen and risk factors for modification, interruption or death in HIV-positive patients starting ART in Europe and NAmerica 2002-2009 // AIDS. – 2012. – Nov. 28.
  131. Advit, S. Pharmacy intervention in the medication-use process the role of pharmacists in improving patient safety [Электронный ресурс] // BPharm, 2010; University of Manitoba, Winnipeg, Canada – Режим доступа:

- <http://www.fip.org/files/fip/Patient%20Safety/PatientSafetyAdvidShah.pdf> (дата обращения: 05.02.2015).
132. Alcohol (contained in alcoholic beverages) (ethanol) Drug Interactions [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.drugs.com/drug-interactions/ethanol,alcohol-contained-in-alcoholic-beverages.html> (дата обращения: 11.03.2015).
133. Alcoholism, National Institute on Alcohol Abuse and, Harmful Interactions mixing alcohol with medicines [Электронный ресурс] – NIH Publication No. 13–5329 Published 2003 Revised 2014. – Режим доступа: <http://www.voicesunited.net/documents/alcohol/does-not-mix/Harmful%20Interactions-alcohol%20and%20medicines.pdf> (дата обращения: 11.03.2015).
134. Allan M. Brandt. 1988. AIDS in historical perspective: Four lessons from the history of sexually transmitted diseases. *American Journal of Public Health* 78(4): 367-371.
135. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP technical assistance bulletin on hospital drug distribution and control [Электронный ресурс] *Am J Hosp Pharm.* 1980; 37:1097–103. – Режим доступа: <http://www.ashp.org/doclibrary/bestpractices/distribtabhosp.aspx> (дата обращения: 12.03.2015).
136. Anderson L, Drug Expiration Dates - Are They Still Safe to Take? [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.drugs.com/article/drug-expiration-dates.html> (дата обращения: 12.03.2015).
137. Andrade, S. E. Prescription drug use in pregnancy / S.E. Andrade, J.H. Gurwitz, R.L. Davis et al. // *Am J Obstet Gynecol*, 2004; 191: P. 398–407.
138. Anosov, I. Pharmacoepidemiological and pharmaco-economical aspects of treatment of arterial hypertension in patients with type II diabetes mellitus in outpatient and inpatient department / I. Anosov, Y. Guschina // *European Journal of Medical Research* . – 2010. – Vol. 15 (Suppl. 1). – P. 57-58.
139. Aronson, J.K, Medication errors: what they are, how they happen, and how to

- avoid them. *Quarterly Journal of Medicine*, 102, 2009. — P. 513-521.
140. Aspden, P., Wolcott JA, Bootman JL, Cronenwett LR, editors. *Preventing Medication Errors: Quality Chasm Series [Электронный ресурс]* / Committee on Identifying and Preventing Medication Errors; Board on Health Care Services; Institute of Medicine. Washington, D.C.: National Academic Press; 2007. – Режим доступа: <http://www.nap.edu/read/11623/chapter/1> (дата обращения: 20.03.2015).
141. Bates, D. Patient safety research introductory course Session 1. What is patient safety? [Электронный ресурс] – World Health Organization, Geneva: 2010 – Режим доступа: [http://www.who.int/patientsafety/research/ps\\_online\\_course\\_session1\\_intro\\_2in1\\_english\\_2010\\_en.pdf](http://www.who.int/patientsafety/research/ps_online_course_session1_intro_2in1_english_2010_en.pdf) (дата обращения: 12.05.2015).
142. Beijer, H.J. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. / H.J. Beijer, C.J. de Blaey // *Pharm World Sci*. 2002; 24(2): P. 46–54.
143. Benjamin, D. Reducing medication errors and increasing patient safety: case studies in clinical pharmacology // *Journal of Clinical Pharmacology*, Volume 43, July 2003, Issue 7, P. 768–783.
144. Beso, A. The frequency and potential cause of dispensing errors in a hospital pharmacy / A. Beso, B.D. Franklin, N. Barber // *Pharmacy World & Science*. 2005;27.
145. Blenkinsopp A., Wilkie P., Wang M. Patient reporting of suspected adverse drug reactions: a review of published literature and international experience// *Br J Clin Pharmacol*. 2006;63;148-56.
146. Buck, M.D., Atreja A, Brunker CP, et al. Potentially inappropriate medication prescribing in outpatient practices: prevalence and patient characteristics based on electronic health records / M.D. Buck, A. Atreja, C.P. Brunker, et al. // *Am J Geriatr Pharmacother*. 2009; 7(2): P. 84–92.
147. Bulkley L.D. Syphilis in the innocent // New York, Bailey and Fairchild. —

1894. P. 16–17
148. Canadian Pharmacists Association [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.pharmacists.ca/content/consumer\\_patient/resource\\_centre/working/pdf/Expanding\\_the\\_Role\\_of\\_Pharmacists.pdf](http://www.pharmacists.ca/content/consumer_patient/resource_centre/working/pdf/Expanding_the_Role_of_Pharmacists.pdf) (дата обращения: 13.11.2009).
149. Chan, M. Adverse drug events as a cause of hospital admission in the elderly / M. Chan, F. Nicklason, J.H. Vial // Intern Med J. 2001; 31(4): P.199–205.
150. Chrischille, E. Risk factors for adverse drug events in older adults with mobility limitations in the community setting / E. Chrischilles, L. Rubenstein, R. Van Gilder, M. Voelker, K. Wright, R. Wallace // J Am Geriatr Soc. 2007;55(1): P. 29–34.
151. Coulter, D. The safety of medicines in public health programmes: pharmacovigilance an essential tool [Электронный ресурс] / D. Coulter, N.A. Kshirsagar, R. Soulaymani-Bencheikh. — World Health Organization, Switzerland: 2006. — P. 16. – Режим доступа: [http://www.who.int/hiv/topics/pharmacovigilance/pharmacovigilance\\_in\\_public\\_health.pdf](http://www.who.int/hiv/topics/pharmacovigilance/pharmacovigilance_in_public_health.pdf) (дата обращения: 23.06.2014).
152. Dornan, T. An in-depth investigation into causes of prescribing errors by foundation trainees in relation to their medical education: EQUIP study [Электронный ресурс] / T. Dornan, D. Ashcroft, H. Heathfield, P. Lewis, J. Miles, D. Taylor, M. Tully, V. Wass // Final report to the General Medical Council. University of Manchester: School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences and School of Medicine; 2009. – Режим доступа: <https://www.escholar.manchester.ac.uk/uk-ac-man-scw:83866> (дата обращения: 05.02.2015).
153. Essential medicines and health products – Pharmacovigilance. WHO. 2010 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/pharmvigi/en/](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/) (дата обращения: 08.02.2015).
154. Executive summary of disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. Joint Task Force on Practice Parameters, the American Academy of

- Allergy, Asthma, and Immunology and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83 (6 pt 3): P. 665–700.
155. Ferner RE, Aronson JK. Clarification of terminology in medication errors: definitions and classification. *Drug Saf* 2006; 29:1011–22.
156. Fletche, A.P. The safety of medical products / A.P. Fletche, S. Shaw // *The Textbook of Pharmaceutical Medicine*, 6th Edition, 2009. — P. 372-409.
157. Food and Drug Administration. Requirements on content and format of labeling for human prescription drug and biological products. *Fed Regist* 2006; 71: 3921–3997.
158. Gedde-Dahl A, Harg P, Stenberg-Nilsen H, Buajordet M, Gran as AG, Horn AM. Characteristics and quality of adverse drug reaction reports by pharmacists in Norway. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007 Sep;16(9):999-1005.
159. Gervais, W. M., Norenzayan A. (2012). Analytic thinking promotes religious disbelief. *Science*, 336 (27), 493-496.
160. Guidance for industry. Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.fda.gov/downloads/regulatoryinformation/guidances/ucm126834.pdf> (дата обращения: 11.02.16).
161. Handler, S.M. Medication error reporting in long-term care / Handler, S.M., Nace DA, Studenski SA, et al. // *Am J Geriatr Pharmacother.* 2004; 2: P. 190–196.
162. Hazler R. Legal and ethical implications of HIV and duty to warn for counselors: does *Tarasoff* apply? / R. Hazler R. Stanard // *Journal of Counseling & Development.*— 1995.— Vol.73.— P. 397-400.
163. Herdeiro M.T., Figueiras A., Polonia J., Gestal-Otero J.J. Influence of pharmacists' attitudes on adverse drug reaction reporting: a case-control study in Portugal // *Drug Saf.* 2006;29(4):331-40.
164. Hughes, G.F., McElnay J.C., Hughes C.M., McKenna P. Abuse/misuse of non-prescription drugs. *Pharmacy World and Science* 1999, 21(6):251 -255.
165. Iedema, R.A. Turning the medical gaze in upon itself: root cause analysis and the



- investigation of clinical error / Iedema RA, Jorm C, Long D, Braithwaite J, Travaglia J, Westbrook M. // *Social Science & Medicine*, 2006, vol. 62, issue 7, P. 1605-1615.
166. James, K. L. Incidence, type and causes of dispensing errors: a review of the literature / L.K. James, D. Barlow, R. McCartney, S. Hiom, D. Roberts, C. Whittlesea // *International Journal of Pharmacy Practice*, Volume 17, Issue 1, February 2009, P. 9–30.
167. Joint FIP/WHO guidelines on good pharmacy practice: standards for quality of pharmacy services. WHO Technical Report Series, No. 961, 2011. Geneva: World Health Organization, 2011 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.fip.org/www/uploads/database\\_file.php?id=331&table\\_id](http://www.fip.org/www/uploads/database_file.php?id=331&table_id)
168. Kalter, H. Congenital malformations: etiologic factors and their role in prevention / Kalter H, Warkany J. // *N Engl J Med* 1983;308: 424-31.
169. Kees van Grootheest, MD, Sten Olsson, MSc, Pharm, Mary Couper, MD, Lolkje de Jong van den Berg, PhD, PharmD, et al, Pharmacist, role in reporting adverse drug reactions in an international perspective. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* Volume 13 issue 7, pages 457 – 464.
170. Kemmeren, J.M., Algra, A., Grobbee, D.E. (2001) *BMJ - Compact*, volume 323, P. 131 – 134.
171. Khalili H, Mohebbi N, Hendoiee N, Keshtkar AA, Dashti-Khavidaki S. Improvement of knowledge, attitude and perception of healthcare workers about ADR, a pre- and post-clinical pharmacists' interventional study. *BMJ Open* 2012;2:e000367.
172. Kimland, E. Off-label drug use in pediatric patients / E. Kimland, V. Odling // *Clin Pharmacol Ther.* 2012; 91(5): P. 796-801.
173. Knudsen, P. Evidence Report 8: Patient safety and medication errors [Электронный ресурс] // *Pharmakon*, Danish College of Pharmacy Practice, English version 1.1 – 2006 – Режим доступа: [https://www.pharmakon.dk/media/3310/evidence\\_report\\_8\\_uk\\_2006.pdf](https://www.pharmakon.dk/media/3310/evidence_report_8_uk_2006.pdf) (дата

- обращения: 15.02.2015).
174. Kohn, L.T. To Err is Human: Building a Safer Health System [Электронный ресурс] – Institute of Medicine. Washington: 1999 – Режим доступа: <http://www.nap.edu/read/9728/chapter/1> (дата обращения: 12.05.2015).
  175. Kongkaew, C. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies / C. Kongkaew, P.R. Royce, D.M. Ashcroft // *The Annals of pharmacotherapy*. 2008;42(7): P. 1017–25.
  176. Lee, E. National patterns of medication use during pregnancy / E. Lee, M.K. Maneno, L. Smith et al. // *Pharmacoepidemiol Drug Safety*, 2006; 15: P. 537–545.
  177. Linda L, Patient safety and adverse event reporting: Creating alignment between specialty pharmacy and manufacturer [Электронный ресурс] – American Pharmacists Association – Режим доступа: <http://www.pharmacist.com/patient-safety-and-adverse-event-reporting-creating-alignment-between-specialty-pharmacy-and> (дата обращения: 12.03.2015).
  178. Longo, D.R. The long road to patient safety. / Longo DR, Hewett JE, Ge B, Schubert S. // *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2005; 294 (22):2858–65.
  179. M.L.A. Bemt, P. Drug-Related Problems in Hospitalised Patients / Patricia M.L.A. Bemt, Toine C.G. Egberts, Lolkje T.W. Berg, Jacobus R.B.J. Brouwers // *Drug Safety*, 2000, Volume 22, Number 4, P. 321.
  180. Markowitz, S. Environmental and occupational medicine / edited by William N. Rom - (4th ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins. 2007. — P. 745.
  181. Medication during pregnancy: an intercontinental cooperative study / by Collaborative Group on Drug Use in Pregnancy // *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 1992. - Vol. 39. - P. 185-96.
  182. Mudur, G. Abuse of OTC drugs rising in South Asia. *BMJ* 1999; 318:556

183. Oreagba IA, Ogunleye OJ, Olayemi SO. The knowledge, perceptions and practice of pharmacovigilance amongst community pharmacists in Lagos state, south west Nigeria. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 15 Sep 2010.
184. Patient Safety. WHO. 2004 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who.int/patientsafety/about/en> (дата обращения: 24.06.2014).
185. Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines [Электронный ресурс] – WHO Policy Perspectives on Medicines ed., Geneva, 2004 – Режим доступа: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6164e/s6164e.pdf> (дата обращения: 02.03.2015).
186. Pirmohamed, M. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients /M. Pirmohamed, S. James, S. Meakin, C. Green, A.K. Scott, T.J. Walley et al. // *BMJ*, 2004. P. 329.
187. Quality Assurance and Safety: Medicines [Электронный ресурс] – WHO Department of Essential Drugs and Medicines Policy, 2001– Режим доступа: [http://www.portal.pmnch.org/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/tor.pdf](http://www.portal.pmnch.org/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/tor.pdf)
188. Raal, A. Determination of drug information needs of health care professionals in Estonia / Fischer K., Irs A. // *Medicina (Kaunas)*. 2006, 1030–1034., 42.
189. Rachel L, Pharmacists Underreport Adverse Drug Reactions Due to Inadequate Training [Электронный ресурс] // *Pharmacy times* – Режим доступа: <http://www.pharmacytimes.com/news/Pharmacists-Underreport-Adverse-Drug-Reactions-Due-to-Inadequate-Training> (дата обращения: 11.03.2015).
190. Rago, L. Современные проблемы самолечения [Электронный ресурс] / L.Rago // *Фарматека* – 2000, №4 – Режим доступа: <http://www.pharmateca.ru/ru/archive/article/6011> (дата обращения: 11.03.2015).
191. Reason JT. *Human Error*. Cambridge: Cambridge University Press; 1990.
192. Reporting and learning systems for medication errors: the role of pharmacovigilance centres [Электронный ресурс] – World Health Organization

- 2014 – Режим доступа: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137036/1/9789241507943\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137036/1/9789241507943_eng.pdf?ua=1) (дата обращения: 01.08.2015).
193. Reporting Trends. Uppsala Monitoring Centre. 2015 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=108476&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322&mn4=7558> (дата обращения: 28.12.2015).
194. Reviewer Guidance Evaluating the Risks of Drug Exposure in Human Pregnancies [Электронный ресурс] — U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). 2005. – Режим доступа: <http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/WomensHealthResearch/UCM133359.pdf> (дата обращения: 11.03.2015).
195. Ruiz, M.E. Risks of self-medication practices *Current Drug Safety*,5(4), 2010, 315-23.
196. Ruscin, J.M. The risk of adverse drug events and hospital-related morbidity and mortality among older adults with potentially inappropriate medication use / J.M. Ruscin // *Am J Geriatr Pharmacother*. 2006; 4(4): P. 297–305.
197. Ryan, C. Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care / C. Ryan, D. O'Mahony, J. Kennedy, P. Weedle, S. Byrne // *Br J Clin Pharmacol*. 2009; 68(6) P. 936–947.
198. Sands, B.F. Medical consequences of alcohol-drug interactions / B.F. Sands, C.M. Knapp, D.A. Ciraulo // *Alcohol Health & Research World*. 1993. Vol. 17 (4). P. 316–320.
199. Schmiedl S, Rottenkolber M, Hasford J, Rottenkolber D, Farker K, Drewelow B, Hippus M, Salje K, Thurmann P (2014) Selfmedication with over-the-counter and prescribed drugs causing Eur J Clin Pharmacol adverse-drug-reaction-related hospital admissions: results of a prospective, long-term multi-centre study. *Drug Saf* 37:225–235.
200. Schneider, P. Opportunities for pharmacy // *American Journal of Health-System*

- Pharmacists – 2007– 64 (9) – Режим доступа: [http://www.ajhp.org/content/64/14\\_Supplement\\_9/S10](http://www.ajhp.org/content/64/14_Supplement_9/S10) (дата обращения: 15.02.2015).
201. Schroyens, W., Schaeken, W., & Handley, S. (2003). In Search of Counter Examples: Deductive Rationality in Human Reasoning. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 57A (7), 1129-1145.
  202. Schwarz, E. B. Prescription of teratogenic medications in United States ambulatory practices / Schwarz E. B., Maselli J., Norton M., Gonzales R. // *Am J Med*. 2005; 118: 1240–1249.
  203. Shear N.H., Del Rosso J.Q., Phillips E., Sullivan J.R., Wolverton S.E. Drug Actions, Interactions, Reactions. Program of the American Academy of Dermatology, Academy 2000, 5.
  204. Sirisha Kalari, Oleg Zvenigorodsky, Matthew Dormarunno, Aparna Mohan Analysis of pharmacist and pharmacy student perceptions of adverse event reporting, *Am J Pharm Educ*. 2011 Sep 10; 75(7): 131.
  205. Smith MP, Webley SD. Pharmacovigilance teaching in UK undergraduate pharmacy programmes. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012 Jun 29.
  206. Smyth, R. Adverse drug reactions in children-a systematic review / R. Smyth, E. Gardon, J. Kirkham et al. // *PloS One*.2012, e44016., 7 (3).
  207. Sokol DK, Hettige S. Poor handwriting remains a significant problem in medicine. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2006;99(12):645-646.
  208. Stanovich, K. E., West R.F. (2000). Individual differences in reasoning: Implications for the rationality debate? *Behavioral and Brain Sciences*, 22 (5), 645-726.
  209. Study Group Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HA ART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients / L.Monforte, A.d'Arminio, Lepri [et al.] // *AIDS*.— Vol. 14(5).— P. 499–507.
  210. Sullivan, M. Communicating Important Drug Safety Messages: the Dear Health

- Care Provider Letter [Электронный ресурс] // The Regulatory Affairs Professionals Society (RAPS) – Режим доступа: <http://www.raps.org/regulatoryDetail.aspx?id=9091> (дата обращения: 02.11.2015).
211. Syndromes 8. The diagnosis of congenital anomalies and syndromes Ned Tijdschr Tandheelkd 1999; 106:51-3.
212. Tangiisuran, B. Adverse drug reactions in elderly: challenges in identification and improving preventative strategies /B. Tangiisuran, J. Wright, T. Van der Cammen, C. Rajkumar // Age Ageing. 2009; 38(4):358–359.
213. The Conceptual Framework for the International Classification for Patient Safety (v1.1). Final Technical Report and Technical Annexes [Электронный ресурс] – World Health Organization – Режим доступа: [http://www.who.int/patientsafety/taxonomy/icps\\_full\\_report.pdf](http://www.who.int/patientsafety/taxonomy/icps_full_report.pdf) (дата обращения: 20.03.2015).
214. The Global Use of Medicines: Outlook through 2017 [Электронный ресурс] – Report by the IMS Institute for Healthcare Informatics] – Режим доступа: [http://obroncology.com/imshealth/content/ИИИ\\_Global\\_Use\\_of\\_Meds\\_Report\\_2013.pdf](http://obroncology.com/imshealth/content/ИИИ_Global_Use_of_Meds_Report_2013.pdf) (дата обращения: 11.04.2015).
215. Van Grootheest A.C., de Jong-van den Berg L.T. The role of hospital and community pharmacists in pharmacovigilance. Res Social Adm Pharm. 2005 Mar; 1 (1):126-33.
216. Van Hunsel F., Harmark L., Pal S., Olsson S., van Grootheest K. Experiences with adverse drug reaction reporting by patients: an 11-country survey// Drag Saf. 2012 Jan 1; 35 (1):45-60.
217. Waller, P. An introduction to pharmacovigilance / P. Waller — Oxford, UK, John Wiley & Sons, 2010. — P. 1.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АР	Антагонисты рецепторов
АРП	Антиретровирусный препарат
АРТ	Антиретровирусная терапия
БД	База данных
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная Организация Здравоохранения
ДРУ	Держатель регистрационного удостоверения
ЕС	Европейский Союз
ИИ	Ингибиторы интегразы
ИРК	Индивидуальная регистрационная карта
ИП	Ингибиторы протеазы
ИС	Ингибиторы слияния (фузии)
ЛП	Лекарственный препарат
ЛПУ	Лечебно-профилактическое учреждение
ЛС	Лекарственное средство
ЛФ	Лекарственная форма
МЗ РФ	Министерство здравоохранения Российской Федерации
МЗиСР РФ	Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
МНН	Международное непатентованное наименование
НИОТ	Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ	Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
НР	Нежелательная реакция
ООО	Общество с ограниченной ответственностью
РФ	Российская Федерация
СМИ	Средства массовой информации
СПИД	Синдром приобретенного иммунодефицита
США	Соединенные Штаты Америки
ТН	Торговое наименование
ФБ	Фармацевтическая безопасность
ФЗ	Федеральный закон
ЕМА	Европейское Медицинское Агентство
FDA	Управления по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами (США)





**Нежелательные реакции (НР)**

НР	Дата возникновения	ЛП, вызвавший НР	Вызвала ли НР замену терапии? (1-да, 2-нет)	Коррекция	Другая информация

**Другая информация**

--





### Анкета для фармацевтического работника

№	Вопрос
1.	Занимаемая должность: а. Заведующий аптекой б. Заместитель заведующего в. Провизор г. Фармацевт
2.	Опыт работы в аптечных организациях а. Менее 1 года б. От 1 года до 2 лет в. От 2 до 5 лет г. От 5 до 10 лет д. Более 10 лет
3.	Отметьте, какие из нижеперечисленных действий Вы предпринимаете, в случае поступления в аптеку информационного письма Росздравнадзора об отзыве серии лекарственного препарата: а. Действия не предпринимаются б. Производится поиск препарата указанной серии в. В случае обнаружения препарата указанной серии, он помещается в карантинную зону г. Осуществляется отпуск препарата указанной в письме серии д. Другие действия (опишите)
4.	Отметьте, какие из нижеперечисленных действий Вы предпринимаете, в случае самостоятельного выявления в аптеке предположительно недоброкачественного, фальсифицированного, контрафактного лекарственного препарата: а. Сообщить поставщику лекарственного препарата б. Сообщить в компанию – производитель лекарственного препарата в. Сообщить в органы государственного регулирования (уточнить в какие) г. Действия не предпринимаются д. Избавиться от продукции е. Другие действия (опишите)
5.	Отметьте, какие из нижеперечисленных действий Вы предпринимаете, в случае поступления в аптеку информации от потребителя о предположительно недоброкачественном, фальсифицированном, контрафактном лекарственном препарате: а. Попросить у потребителя предоставить лекарственный препарат б. Сообщить дистрибьютору в. Сообщить в компанию – производитель лекарственного препарата г. Сообщить в органы государственного регулирования (уточнить в какие) д. Другие действия (опишите)
6.	Как часто к Вам в аптеку обращаются потребители с претензиями относительно

	<p>нежелательных реакций, проблем с эффективностью подлинностью, качеством лекарственных препаратов?</p> <ul style="list-style-type: none"><li>а. Не обращаются</li><li>б. 1-5 раз в день</li><li>в. 1-5 раз в неделю</li><li>г. 5-10 раз в неделю</li><li>д. Более 10 раз в неделю</li></ul>
7.	Укажите ошибки, которые Вы, Ваши коллеги совершали при отпуске лекарственного препарата:
8.	Как Вы поступаете, в случае возникновения затруднений с названием / номенклатурой лекарственного препарата?
9.	Укажите, какие из нижеперечисленных <u>рецептурных</u> групп лекарственных препаратов Вы чаще всего отпускаете без рецепта врача (на установленном бланке):
10.	<p>Отметьте, какие из нижеперечисленных действий Вы предпринимаете в случае поступления от потребителя информации о нежелательных реакциях лекарственных средств:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>а. Посоветовать пациенту связаться с лечащим врачом</li><li>б. Связаться с лечащим врачом пациента</li><li>в. Сообщить в компанию – производитель лекарственного препарата</li><li>г. Сообщить в органы государственного регулирования</li><li>д. Никакие</li><li>е. Посоветовать лечение</li><li>ж. Другие действия (опишите)</li></ul>

### Анкета для потребителя – клиента розничной аптечной организации

№	Вопрос
1.	Ваш пол: а. Мужской б. Женский
2.	Ваш возраст (лет): а. Менее 20 б. 21 – 30 в. 31 – 40 г. 41 – 50 д. 51 – 60 е. 61 – 70 ж. 71 и старше
3.	Укажите, какие из нижеперечисленных проблем, связанных с лекарственными препаратами, когда-либо возникали у Вас: а. Нежелательные реакции (опишите и укажите препарат) б. Отсутствие заявленной эффективности лекарственного препарата (опишите и укажите препарат) в. Сомнения в качестве, подлинности приобретенного лекарственного препарата
4.	Назначалось ли Вам когда-либо дополнительное лечение в связи с возникновением нежелательной реакции лекарственного препарата? а. Да (опишите и укажите препарат) б. Нет
5.	Приходилось ли Вам отказываться от лекарственного препарата по причине возникновения нежелательной реакции? а. Да (опишите и укажите препарат) б. Нет
6.	Отметьте, какие из нижеперечисленных действий Вы предпринимаете (предприняли бы) в случае возникновения у Вас НР на фоне применения лекарственного средства: а. Сообщить лечащему врачу б. Сообщить в аптечную организацию в. Сообщить в компанию – производитель лекарственного препарата г. Сообщить в органы государственного регулирования (уточните в какие) д. Отсутствие действий е. Другие действия (опишите)

7.	<p>Отметьте, какие из нижеперечисленных действий Вы предпринимаете (предприняли бы) в случае возникновения у Вас сомнений в качестве и подлинности приобретенного лекарственного препарата:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>а. Сообщить лечащему врачу</li><li>б. Сообщить в аптечную организацию</li><li>в. Сообщить в компанию – производитель лекарственного препарата</li><li>г. Сообщить в органы государственного регулирования (уточните в какие)</li><li>д. Отсутствие действий</li><li>е. Другие действия (опишите)</li></ul>
8.	<p>Чаще всего Вы приобретаете лекарственные средства:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>а. Назначенные врачом</li><li>б. Собственного выбора</li><li>в. Другое (опишите)</li></ul>
9.	<p>Приходилось ли Вам совершать ошибки при применении ЛП (опишите подробно):</p>
10.	<p>В каких случаях Вы предпочитаете самолечение квалифицированной медицинской помощи (опишите):</p>
11.	<p>При выборе лекарственного препарата Вы руководствуетесь:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>а. Рекомендацией врача</li><li>б. Популярностью бренда</li><li>в. Рекламой</li><li>г. Собственным опытом</li><li>д. Советами друзей, знакомых</li><li>е. Другое (укажите)</li></ul>
12.	<p>Как Вы считаете, возможно ли применение ЛП после истечения их срока годности (опишите):</p>
13.	<p>Как часто Вы употребляете алкогольсодержащую продукцию на фоне использования лекарственных средств:</p>

**Перечень схем антиретровирусной терапии, используемых в исследуемой популяции**

Схема антиретровирусной терапии				Частота назначения, % (n=172)	Стоимость терапии в 2012 г., руб./сутки	Стоимость терапии в 2014 г., руб./сутки
ЛП1	ЛП2	ЛП3	ЛП4			
AZT/3TC	EFV	-	-	18,02%	141,65р.	93,52р.
AZT/3TC	LPV/r	-	-	12,79%	337,30р.	310,57р.
PhAZT	3TC	EFV	-	4,65%	223,67р.	202,99р.
ABC/3TC	LPV/r	-	-	4,07%	435,34р.	484,61р.
ABC	3TC	EFV	-	4,07%	232,81р.	195,01р.
ABC/3TC	EFV	-	-	4,07%	239,69р.	267,56р.
PhAZT	ddI	EFV	-	3,49%	252,71р.	264,81р.
AZT/3TC	ATV	-	-	3,49%	402,92р.	353,70р.
AZT/3TC	NVP	-	-	2,91%	155,02р.	84,52р.
PhAZT	3TC	NVP	-	2,91%	237,04р.	193,99р.
PhAZT	ddI	LPV/r	-	2,91%	448,36р.	481,86р.
ABC/3TC	DRV	RTV	-	2,91%	1 399,28р.	1 524,26р.
PhAZT	3TC	LPV/r	-	2,91%	419,32р.	420,04р.
ddI	3TC	LPV/r	-	2,33%	357,76р.	352,56р.
PhAZT	ddI	NVP	-	2,33%	266,08р.	255,81р.
d4T	3TC	LPV/r	-	1,74%	351,56р.	366,80р.
d4T	3TC	EFV	-	1,74%	155,91р.	149,75р.
LPV/r	ddI	AZT	-	1,16%	319,66р.	359,46р.
AZT/3TC	ATV	RTV	-	1,16%	1 061,24р.	1 080,11р.
d4T	3TC	ATV	-	1,16%	417,18р.	409,93р.
TDF	3TC	EFV	-	1,16%	396,54р.	291,51р.
ABC	3TC	LPV/r	-	1,16%	428,46р.	412,06р.
ABC/3TC	ATV	RTV	-	1,16%	1 159,28р.	1 254,15р.
AZT/3TC	NFV	-	-	1,16%	495,30р.	445,87р.
ABC/3TC	ATV	-	-	1,16%	500,96р.	527,74р.
AZT/3TC	ETV	-	-	1,16%	725,42р.	689,30р.
NVP	3TC	AZT	-	0,58%	108,34р.	71,59р.
AZT	ddI	EFV	-	0,58%	124,01р.	142,41р.
ABC/3TC	RAL	-	-	0,58%	1 234,00р.	1 422,02р.
PhAZT	3TC	ATV	RTV	0,58%	1 143,26р.	1 189,58р.
ddI	3TC	NFV	-	0,58%	515,76р.	487,86р.
NVP	ddI	AZT	-	0,58%	137,38р.	133,41р.
3TC	ddI	EFV	d4T	0,58%	238,23р.	234,51р.
ABC/3TC	LPV/r	T-20	-	0,58%	2 580,92р.	2 643,70р.
TDF	3TC	ATV	RTV	0,58%	1 316,13р.	1 278,10р.
NFV	3TC	EFV	-	0,58%	459,95р.	430,91р.
LPV/r	3TC	ddI	d4T	0,58%	433,88р.	451,56р.
ddI	3TC	EFV	-	0,58%	162,11р.	135,51р.
AZT/3TC	RTV	IDV	-	0,58%	843,60р.	862,26р.



ABC/3TC	ETV	-	-	0,58%	823,46p.	863,34p.
AZT/3TC	RAL	-	-	0,58%	1 135,96p.	1 247,98p.
LPV/r	3TC	ABC	d4T	0,58%	504,58p.	511,06p.
ABC/3TC	AZT	DRV	-	0,58%	756,14p.	827,69p.
ABC/3TC	NVP	-	-	0,58%	253,06p.	258,56p.
EFV	ATV	RTV	-	0,58%	972,61p.	1 042,21p.
ABC/3TC	DRV	RTV	T-20	0,58%	3 544,86p.	3 683,35p.
LPV/r	ddI	d4T	-	0,58%	380,60p.	428,62p.

**Перечень всех модификаций схем антиретровирусных препаратов в исследуемой популяции, а также стоимости терапии и изменение стоимости в условиях централизованных закупок (2012 г.)**

№	Изменяемая схема АРТ				Стоимость терапии, руб./сутки	Замененные ЛП	Назначенные ЛП	Назначенная схема АРТ				Стоимость терапии, руб./сутки	Изменение стоимости, руб./сутки
	ЛП 1	ЛП 2	ЛП 3	ЛП 4				ЛП 1	ЛП 2	ЛП 3	ЛП 4		
1	AZT/3TC	EFV	-	-	141,65	AZT/3TC	PhAZT,3TC	PhAZT	3TC	EFV	-	223,67	82,02
2	AZT/3TC	EFV	-	-	141,65	AZT/3TC	ABC/3TC	ABC/3TC	EFV	-	-	239,69	98,04
3	AZT/3TC	EFV	-	-	141,65	EFV	ATV	AZT/3TC	ATV	-	-	402,92	261,27
4	AZT/3TC	EFV	-	-	141,65	EFV	LPV/r	AZT/3TC	LPV/r	-	-	337,30	195,65
5	AZT/3TC	EFV	-	-	141,65	EFV	LPV/r	AZT/3TC	LPV/r	-	-	337,30	195,65
6	AZT/3TC	EFV	-	-	141,65	AZT/3TC	ABC, 3TC	ABC	3TC	EFV	-	232,81	91,16
7	AZT/3TC	EFV	-	-	141,65	EFV	NVP	AZT/3TC	NVP	-	-	155,02	13,37
8	AZT/3TC	EFV	-	-	141,65	AZT/3TC	PhAZT,3TC	PhAZT	3TC	EFV	-	223,67	82,02
9	AZT/3TC	EFV	-	-	141,65	EFV	LPV/r	AZT/3TC	LPV/r	--	-	337,30	195,65
10	AZT/3TC	EFV	-	-	141,65	AZT/3TC	ATV,RTV	EFV	ATV	RTV	-	972,61	830,96
11	AZT/3TC	EFV	-	-	141,65	AZT/3TC	PhAZT,3TC	PhAZT	3TC	EFV	-	223,67	82,02
12	AZT/3TC	LPV/r	-	-	337,30	AZT/3TC	d4T, 3TC	d4T	3TC	LPV/r	-	351,56	14,26
13	AZT/3TC	LPV/r	-	-	337,30	LPV/r	ATV	AZT/3TC	ATV	-	-	402,92	65,62
14	AZT/3TC	LPV/r	-	-	337,30	LPV/r	ATV	AZT/3TC	ATV	-	-	402,92	65,62
15	AZT/3TC	LPV/r	-	-	337,30	AZT/3TC	ddI, 3TC	ddI	3TC	LPV/r	-	357,76	20,46
16	AZT/3TC	LPV/r	-	-	337,30	AZT/3TC	ddI, 3TC	ddI	3TC	LPV/r	-	357,76	20,46
17	AZT/3TC	LPV/r	-	-	337,30	AZT/3TC, LPV/r	ABC/3TC, ETV	ABC/3TC	ETV	-	-	823,46	486,16
18	AZT/3TC	LPV/r	-	-	337,30	LPV/r	ATV	AZT/3TC	ATV	-	-	402,92	65,62
19	AZT/3TC	NVP	-	-	155,02	AZT/3TC	PhAZT,ddI	PhAZT	ddI	NVP	-	266,08	111,06
20	AZT/3TC	NVP	-	-	155,02	NVP	NFV	AZT/3TC	NFV	-	-	495,30	340,28
21	AZT/3TC	NVP	-	-	155,02	AZT/3TC	PhAZT, 3TC	PhAZT	3TC	NVP	-	237,04	82,02
22	ABC	3TC	EFV	-	232,81	ABC	PhAZT	PhAZT	3TC	EFV	-	223,67	-9,14
23	ABC	3TC	EFV	-	232,81	ABC	ddI	ddI	3TC	EFV	-	162,11	-70,70

24	PhAZT	ddI	EFV	-	252,71	ddI	3TC	3TC	PhAZT	EFV	-	223,67	-29,04
25	PhAZT	ddI	EFV	-	252,71	PhAZT,ddI	ABC/3TC	ABC/3TC	EFV	-	-	239,69	-13,02
26	ddI	3TC	LPV/r	-	357,76	ddI	ABC	ABC	3TC	LPV/r	-	428,46	70,70
27	ddI	3TC	LPV/r	-	357,76	LPV/r	NFV	NFV	3TC	ddI	-	515,76	158,00
28	ABC	3TC	LPV/r	-	428,46	ABC	PhAZT	PhAZT	3TC	LPV/r	-	419,32	-9,14
29	AZT	ddI	EFV	-	124,01	AZT	3TC,d4T	3TC	ddI	EFV	d4T	238,23	114,22
30	AZT/3TC	ATV	RTV	-	1 061,24	ATV, RTV	LPV/r	AZT/3TC	LPV/r	-	-	337,30	-723,94
31	ABC/3TC	LPV/r	-	-	435,34	LPV/r	ATV	ATV	ABC/3TC	-	-	500,96	65,62
32	ABC/3TC	NVP	-	-	253,06	NVP	ATV,RTV	ABC/3TC	ATV	RTV	-	1 159,28	906,22
33	AZT/3TC	NFV	-	-	495,30	NFV	RTV,IDV	AZT/3TC	RTV	IDV	-	843,60	348,30
34	AZT/3TC	ETV	-	-	725,42	AZT/3TC	TDF,3TC	TDF	3TC	ETV	-	980,31	254,89
35	AZT/3TC	RTV	IDV	-	843,60	RTV,IDV	EFV	AZT/3TC	EFV	-	-	141,65	-701,95
36	AZT/3TC	ATV	-	-	402,92	ATV	ETV	AZT/3TC	ETV	-	-	725,42	322,50
37	d4T	3TC	EFV	-	155,91	d4T	ABC	ABC	3TC	EFV	-	232,81	76,90
38	ddI	3TC	EFV	-	162,11	ddI,3TC	AZT/3TC	AZT/3TC	EFV	-	-	141,65	-20,46
39	LPV/r	AZT	ddI	-	319,66	AZT	3TC	LPV/r	3TC	ddI	-	357,76	38,10
40	LPV/r	ddI	PhAZT	-	448,36	LPV/r	NVP	NVP	ddI	PhAZT	-	266,08	-182,28
41	NFV	3TC	EFV	-	459,95	3TC,EFV	AZT/3TC	AZT/3TC	NFV	-	-	495,30	35,35
42	NVP	3TC	PhAZT	-	237,04	3TC,PhAZT	ABC/3TC	NVP	ABC/3TC	-	-	253,06	16,02
43	PhAZT	3TC	EFV	-	223,67	PhAZT	d4T	d4T	3TC	EFV	-	155,91	-67,76
44	PhAZT	3TC	LPV/r	-	419,32	PhAZT,3TC	AZT/3TC	AZT/3TC	LPV/r	-	-	337,30	-82,02
45	LPV/r	3TC	ddI	d4T	433,88	ddI	ABC	LPV/r	3TC	ABC	d4T	504,58	70,70
<b>Итого:</b>					<b>13 700,12</b>					<b>Итого:</b>		<b>17 667,56</b>	<b>3 967,44</b>

**Перечень всех модификаций схем антиретровирусных препаратов в исследуемой популяции, а также стоимости терапии и изменение стоимости в условиях децентрализованных закупок (2014 г.)**

№	Изменяемая схема АРТ				Стоимость терапии, руб./сутки	Замененные ЛП	Назначенные ЛП	Назначенная схема АРТ				Стоимость терапии, руб./сутки	Изменение стоимости, руб./сутки
	ЛП 1	ЛП 2	ЛП 3	ЛП 4				ЛП 1	ЛП 2	ЛП 3	ЛП 4		
1	AZT/3TC	EFV	-	-	<b>93,52</b>	AZT/3TC	PhAZT,3TC	PhAZT	3TC	EFV	-	<b>202,99р.</b>	<b>109,47р.</b>
2	AZT/3TC	EFV	-	-	<b>93,52</b>	AZT/3TC	ABC/3TC	ABC/3TC	EFV	-	-	<b>267,56р.</b>	<b>174,04р.</b>
3	AZT/3TC	EFV	-	-	<b>93,52</b>	EFV	ATV	AZT/3TC	ATV	-	-	<b>353,70р.</b>	<b>260,18р.</b>
4	AZT/3TC	EFV	-	-	<b>93,52</b>	EFV	LPV/r	AZT/3TC	LPV/r	-	-	<b>310,57р.</b>	<b>217,05р.</b>
5	AZT/3TC	EFV	-	-	<b>93,52</b>	EFV	LPV/r	AZT/3TC	LPV/r	-	-	<b>310,57р.</b>	<b>217,05р.</b>
6	AZT/3TC	EFV	-	-	<b>93,52</b>	AZT/3TC	ABC, 3TC	ABC	3TC	EFV	-	<b>195,01р.</b>	<b>101,49р.</b>
7	AZT/3TC	EFV	-	-	<b>93,52</b>	EFV	NVP	AZT/3TC	NVP	-	-	<b>84,52р.</b>	<b>-9,00р.</b>
8	AZT/3TC	EFV	-	-	<b>93,52</b>	AZT/3TC	PhAZT,3TC	PhAZT	3TC	EFV	-	<b>202,99р.</b>	<b>109,47р.</b>
9	AZT/3TC	EFV	-	-	<b>93,52</b>	EFV	LPV/r	AZT/3TC	LPV/r	--	-	<b>310,57р.</b>	<b>217,05р.</b>
10	AZT/3TC	EFV	-	-	<b>93,52</b>	AZT/3TC	ATV,RTV	EFV	ATV	RTV	-	<b>1 042,21р.</b>	<b>948,69р.</b>
11	AZT/3TC	EFV	-	-	<b>93,52</b>	AZT/3TC	PhAZT,3TC	PhAZT	3TC	EFV	-	<b>202,99р.</b>	<b>109,47р.</b>
12	AZT/3TC	LPV/r	-	-	<b>310,57</b>	AZT/3TC	d4T, 3TC	d4T	3TC	LPV/r	-	<b>366,80р.</b>	<b>56,23р.</b>
13	AZT/3TC	LPV/r	-	-	<b>310,57</b>	LPV/r	ATV	AZT/3TC	ATV	-	-	<b>353,70р.</b>	<b>43,13р.</b>
14	AZT/3TC	LPV/r	-	-	<b>310,57</b>	LPV/r	ATV	AZT/3TC	ATV	-	-	<b>353,70р.</b>	<b>43,13р.</b>
15	AZT/3TC	LPV/r	-	-	<b>310,57</b>	AZT/3TC	ddI, 3TC	ddI	3TC	LPV/r	-	<b>352,56р.</b>	<b>41,99р.</b>
16	AZT/3TC	LPV/r	-	-	<b>310,57</b>	AZT/3TC	ddI, 3TC	ddI	3TC	LPV/r	-	<b>352,56р.</b>	<b>41,99р.</b>
17	AZT/3TC	LPV/r	-	-	<b>310,57</b>	AZT/3TC, LPV/r	ABC/3TC, ETV	ABC/3TC	ETV	-	-	<b>863,34р.</b>	<b>552,77р.</b>
18	AZT/3TC	LPV/r	-	-	<b>310,57</b>	LPV/r	ATV	AZT/3TC	ATV	-	-	<b>353,70р.</b>	<b>43,13р.</b>
19	AZT/3TC	NVP	-	-	<b>84,52</b>	AZT/3TC	PhAZT,ddI	PhAZT	ddI	NVP	-	<b>255,81р.</b>	<b>171,29р.</b>
20	AZT/3TC	NVP	-	-	<b>84,52</b>	NVP	NFV	AZT/3TC	NFV	-	-	<b>445,87р.</b>	<b>361,35р.</b>
21	AZT/3TC	NVP	-	-	<b>84,52</b>	AZT/3TC	PhAZT, 3TC	PhAZT	3TC	NVP	-	<b>193,99р.</b>	<b>109,47р.</b>
22	ABC	3TC	EFV	-	<b>195,01</b>	ABC	PhAZT	PhAZT	3TC	EFV	-	<b>202,99р.</b>	<b>7,98р.</b>
23	ABC	3TC	EFV	-	<b>195,01</b>	ABC	ddI	ddI	3TC	EFV	-	<b>135,51р.</b>	<b>-59,50р.</b>

24	PhAZT	ddI	EFV	-	<b>264,81</b>	ddI	3TC	3TC	PhAZT	EFV	-	<b>202,99p.</b>	<b>-61,82p.</b>	
25	PhAZT	ddI	EFV	-	<b>264,81</b>	PhAZT,ddI	ABC/3TC	ABC/3TC	EFV	-	-	<b>267,56p.</b>	<b>2,75p.</b>	
26	ddI	3TC	LPV/r	-	<b>352,56</b>	ddI	ABC	ABC	3TC	LPV/r	-	<b>412,06p.</b>	<b>59,50p.</b>	
27	ddI	3TC	LPV/r	-	<b>352,56</b>	LPV/r	NFV	NFV	3TC	ddI	-	<b>487,86p.</b>	<b>135,30p.</b>	
28	ABC	3TC	LPV/r	-	<b>412,06</b>	ABC	PhAZT	PhAZT	3TC	LPV/r	-	<b>420,04p.</b>	<b>7,98p.</b>	
29	AZT	ddI	EFV	-	<b>142,41</b>	AZT	3TC,d4T	3TC	ddI	EFV	d4T	<b>234,51p.</b>	<b>92,10p.</b>	
30	AZT/3TC	ATV	RTV	-	<b>1 080,11</b>	ATV, RTV	LPV/r	AZT/3TC	LPV/r	-	-	<b>310,57p.</b>	<b>-769,54p.</b>	
31	ABC/3TC	LPV/r	-	-	<b>484,61</b>	LPV/r	ATV	ATV	ABC/3TC	-	-	<b>527,74p.</b>	<b>43,13p.</b>	
32	ABC/3TC	NVP	-	-	<b>258,56</b>	NVP	ATV,RTV	ABC/3TC	ATV	RTV	-	<b>1 254,15p.</b>	<b>995,59p.</b>	
33	AZT/3TC	NFV	-	-	<b>445,87</b>	NFV	RTV,IDV	AZT/3TC	RTV	IDV	-	<b>862,26p.</b>	<b>416,39p.</b>	
34	AZT/3TC	ETV	-	-	<b>689,30</b>	AZT/3TC	TDF,3TC	TDF	3TC	ETV	-	<b>887,29p.</b>	<b>197,99p.</b>	
35	AZT/3TC	RTV	IDV	-	<b>862,26</b>	RTV,IDV	EFV	AZT/3TC	EFV	-	-	<b>93,52p.</b>	<b>-768,74p.</b>	
36	AZT/3TC	ATV	-	-	<b>353,70</b>	ATV	ETV	AZT/3TC	ETV	-	-	<b>689,30p.</b>	<b>335,60p.</b>	
37	d4T	3TC	EFV	-	<b>149,75</b>	d4T	ABC	ABC	3TC	EFV	-	<b>195,01p.</b>	<b>45,26p.</b>	
38	ddI	3TC	EFV	-	<b>135,51</b>	ddI,3TC	AZT/3TC	AZT/3TC	EFV	-	-	<b>93,52p.</b>	<b>-41,99p.</b>	
39	LPV/r	AZT	ddI	-	<b>359,46</b>	AZT	3TC	LPV/r	3TC	ddI	-	<b>352,56p.</b>	<b>-6,90p.</b>	
40	LPV/r	ddI	PhAZT	-	<b>481,86</b>	LPV/r	NVP	NVP	ddI	PhAZT	-	<b>255,81p.</b>	<b>-226,05p.</b>	
41	NFV	3TC	EFV	-	<b>430,91</b>	3TC,EFV	AZT/3TC	AZT/3TC	NFV	-	-	<b>445,87p.</b>	<b>14,96p.</b>	
42	NVP	3TC	PhAZT	-	<b>193,99</b>	3TC,PhAZT	ABC/3TC	NVP	ABC/3TC	-	-	<b>258,56p.</b>	<b>64,57p.</b>	
43	PhAZT	3TC	EFV	-	<b>202,99</b>	PhAZT	d4T	d4T	3TC	EFV	-	<b>149,75p.</b>	<b>-53,24p.</b>	
44	PhAZT	3TC	LPV/r	-	<b>420,04</b>	PhAZT,3TC	AZT/3TC	AZT/3TC	LPV/r	-	-	<b>310,57p.</b>	<b>-109,47p.</b>	
45	LPV/r	3TC	ddI	d4T	<b>451,56</b>	ddI	ABC	LPV/r	3TC	ABC	d4T	<b>511,06p.</b>	<b>59,50p.</b>	
<b>Итого:</b>					<b>12 635,98p.</b>							<b>Итого:</b>	<b>16 936,77p.</b>	<b>4 300,79p.</b>

## Фрагмент сформированной информационной базы аукционов на закупку изучаемых препаратов в 2012 г.

1 Государственные закупки антиретровирусных лекарственных препаратов в 2012 г.									
2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Наименование ЛП	Номер электронного аукциона на сайте	Реестровый номер контракта на сайте	Наименование аукциона	Закупленный ЛП	Дозировка закупленных ЛП	Единица закупленной продукции	Количество закупленных единиц	Общая стоимость закупки (с НДС)	Цена за единицу закупленной продукции
4 Нуклеозидные ингибиторы									
Абакавир (ABC)	0173100005412000069	0173100005412000129	На право заключения государственного контракта на поставку лекарственного препарата Абакавир таблетки покрытые оболочкой 300 мг в рамках реализации постановления Правительства Российской Федерации от 31 декабря 2010 г. № 1236 «О финансовом обеспечении закупок диагностических средств и антиретровирусных препаратов для профилактики, выявления, мониторинга лечения и лечения лиц, инфицированных вирусами иммунодефицита человека и гепатитов В и С» в 2012 году.	Зигант, таблетки, покрытые оболочкой, 300 мг, № 60 (блистеры)	300 мг	таблетка	6 413 830	490 725 958,80р.	76,51р.
Абакавир/ламивудин (ABC/ЗТС)	0173100005412000119	0173100005412000166	На право заключения государственного контракта на поставку лекарственного препарата Абакавир + Ламивудин таблетки в рамках реализации постановления Правительства Российской Федерации от 31 декабря 2010 г. № 1236 «О финансовом обеспечении закупок диагностических средств и антиретровирусных препаратов для профилактики, выявления, мониторинга лечения и лечения лиц, инфицированных вирусами иммунодефицита человека и гепатитов В и С» в 2012 году.	Кивекса, таблетки покрытые пленочной оболочкой, Абакавир 600 мг + Ламивудин 300 мг, по 10 таблеток в блистере. По 3 блистера.	600+300мг	таблетка	3 546 000	755 936 280,00р.	213,18р.
Диданозин (ddI)	0173100005412000063	0173100005412000136	На право заключения государственного контракта на поставку лекарственного препарата Диданозин капсулы 400 мг в рамках реализации постановления Правительства Российской Федерации от 31 декабря 2010 г. № 1236 «О финансовом обеспечении закупок диагностических средств и антиретровирусных препаратов для профилактики, выявления, мониторинга лечения и лечения лиц, инфицированных вирусами иммунодефицита человека и гепатитов В и С» в 2012 году.	Видекс®; капсулы комбинированные, 400 мг, № 30	400 мг	капсула	2 354 400	195 814 208,00р.	82,32р.
Зидовудин (AZT)	0173100005412000086	0173100005412000130	На право заключения государственного контракта на поставку лекарственного препарата Зидовудин таблетки (капсулы) 300 мг в рамках реализации постановления Правительства Российской Федерации от 31 декабря 2010 г. № 1236 «О финансовом обеспечении закупок диагностических средств и антиретровирусных препаратов для профилактики, выявления, мониторинга лечения и лечения лиц, инфицированных вирусами иммунодефицита человека и гепатитов В и С» в 2012 году.	Виро-Зет, таблетки покрытые пленочной оболочкой, 300 мг, № 60.	300 мг	таблетка	1 575 940	11 961 384,60р.	7,59р.
Зидовудин/ламивудин (AZT/ЗТС)	0173100005412000121	0173100005412000197	На право заключения государственного контракта на поставку лекарственного препарата Ламивудин+Зидовудин таблетки (капсулы) в рамках реализации постановления Правительства Российской Федерации от 31 декабря 2010 г. № 1236 «О финансовом обеспечении закупок диагностических средств и антиретровирусных препаратов для профилактики, выявления, мониторинга лечения и лечения лиц, инфицированных вирусами иммунодефицита человека и гепатитов В и С» в 2012 году.	Вирокомб, таблетки покрытые пленочной оболочкой, Ламивудин 150 мг + Зидовудин 300 мг, по 10 таблеток в блистере, по 6 блистеров с инструкцией по применению в картонной упаковке.	150+300мг	таблетка	1 800 000	85 536 000,00р.	47,57р.
				Комбинир, таблетки покрытые оболочкой, Ламивудин 150 мг + Зидовудин 300 мг, по 10 таблеток в блистере, по 6 блистеров с инструкцией по применению в картонной упаковке.	150+300мг	таблетка	35 550 120	2 064 750 969,60р.	
Ламивудин (ЗТС)	0173100005412000074	0173100005412000157	На право заключения государственного контракта на поставку лекарственного препарата Ламивудин таблетки 150 мг в рамках реализации постановления Правительства Российской Федерации от 31 декабря 2010 г. № 1236 «О финансовом обеспечении закупок диагностических средств и антиретровирусных препаратов для профилактики, выявления, мониторинга лечения и лечения лиц, инфицированных вирусами иммунодефицита человека и гепатитов В и С» в 2012 году.	Виролам, таблетки покрытые пленочной оболочкой, 150 мг, № 60.	150 мг	таблетка	8 515 820	201 351 845,00р.	26,64р.
				Гептакир-150, таблетки покрытые пленочной оболочкой, 150 мг, № 60.	150 мг	таблетка	14 383 740	408 642 053,40р.	



