



Всемирная Организация Здравоохранения

**Глобальная стратегия ВОЗ
по
сдерживанию устойчивости к
противомикробным препаратам**

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выражает свою благодарность за значительную поддержку со стороны Американского агентства по международному развитию и дополнительную помощь в данной работе со стороны Департамента по международному развитию Соединенного Королевства и Министерства здравоохранения, труда и социального обеспечения Японии.

Данная стратегия является продуктом совместных усилий подразделений ВОЗ, в частности групп Инфекционных заболеваний, Технологии здравоохранения и фармацевтики, а также Семейного и общественного здравоохранения, а также значимого вклада персонала региональных отделений ВОЗ и многих партнеров, работающих с ВОЗ по всему миру. В частности, ВОЗ хотелось бы признать значительный вклад профессора У. Штамм, профессора М.Л. Грейсон, профессора Л. Николл и доктора М. Пауэлл в разработку проекта стратегии, а также благожелательность соответствующих учреждений: Департамента инфекционных заболеваний Медицинского центра Харборвью университета Вашингтона, Сиэтл, США; Департамента инфекционных заболеваний и клинической эпидемиологии Медицинского центра Монаш университета Монаш, Мельбурн, Австралия; Департамента внутренней медицины университета Манитоба, Виннипег, Канада; Агентства контроля над медикаментами, Лондон, Соединенное Королевство, которые дали им возможность расходувать время для ВОЗ.

ВОЗ также хотела бы поблагодарить всех, кто участвовал и предоставлял свой опыт во время консультаций (смотрите Приложение В), и те лица и организации, которые предоставили ценные комментарии к проектам данного документа.

© Всемирная организация здравоохранения 2001

Данный документ не является официальной публикацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), и Организация оставляет за собой все права на него. Данный документ, однако, может быть свободно рецензирован, резюмирован, воспроизведен и переведен, частично или полностью, но не для продажи или использования в связи с коммерческими целями.

Точки зрения, выраженные в документах названными авторами, являются исключительной ответственностью этих авторов.

Использованные обозначения и представление материала в данной публикации, включая таблицы и карты, не предполагают выражения какого бы то ни было мнения со стороны секретариата Всемирной организации здравоохранения относительно правового статуса какой-либо страны, территории, города или района или его властей, либо относительно определения их границ или пределов. Пунктирные линии на картах представляют приближенные линии границ, по которым, возможно, еще не достигнуто полное согласие.

Упоминание определенных фирм или определенных продуктов производителей не подразумевает, что они поддерживаются или рекомендуются ВОЗ в преимущество перед другими того же рода, но не упомянутыми здесь. За исключением ошибок и пропусков, наименования патентованных продуктов различимы по первым заглавным буквам.

СОДЕРЖАНИЕ

Краткое изложение исполнителя	6
Краткое изложение рекомендаций по вмешательству	10
Раздел А	Введение и предпосылки
<i>Введение</i>	
Устойчивость к противомикробным препаратам – глобальная проблема, которая требует безотлагательных действий	24
Глобальная проблема требует глобальных ответных действий	27
Внедрение Глобальной стратегии ВОЗ	28
<i>Предпосылки</i>	
Что такое устойчивость к противомикробным препаратам?	30
Целесообразное применение противомикробных препаратов	31
Наблюдение устойчивости к противомикробным препаратам	32
Распространение устойчивости	34
Заключение	35
Раздел В	Целесообразное применение противомикробных препаратов и возникновение устойчивости: Вопросы и вмешательства
Часть 1	Пациенты и общество в целом 37
Часть 2	Лица, назначающие препараты, и фармацевты 43
Часть 3	Стационары 54
Часть 4	Применение противомикробных препаратов в продовольственном животноводстве 66
Часть 5	Национальные правительства и системы здравоохранения 72
Часть 6	Разработка медикаментов и вакцины 86
Часть 7	Фармацевтическое продвижение 93
Часть 8	Международные вопросы сдерживания устойчивости к противомикробным препаратам 100
Раздел С	Внедрение Глобальной стратегии ВОЗ
<i>Введение</i>	
<i>Расстановка приоритетов и внедрение</i>	
<i>Руководящие принципы внедрения</i>	
<i>Результаты наблюдения</i>	
<i>Краткое изложение</i>	
<i>Рекомендации по вмешательству</i>	
<i>Таблицы</i>	
<i>Предлагаемая модельная схема внедрения основных вмешательств</i>	
Ссылки	

Приложения

Приложение А Национальные планы действий

Приложение В Участие в консультациях ВОЗ

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ ИСПОЛНИТЕЛЯ

Случаи смерти от острых респираторных инфекций, диарейных заболеваний, кори, СПИДа, малярии и туберкулеза составляют более 85 % от уровня смертности от инфекций во всем мире. Устойчивость к препаратам первого ряда у большинства патогенных микроорганизмов, вызывающих эти заболевания, колеблется от нуля почти до 100%. В некоторых случаях устойчивость к веществам второго и третьего ряда подвергает серьезному риску исход лечения. В дополнение к этому существует значительная глобальная проблема устойчивых инфекций, приобретаемых в стационаре, возникающая проблема устойчивости к противовирусным препаратам и увеличивающаяся проблема устойчивости к препаратам при запущенных паразитарных заболеваниях в малоимущих слоях населения.

- Устойчивость – не новое явление, оно было признано ранее в качестве научного курьеза, а затем как угроза эффективному исходу лечения. Однако развитие новых групп противомикробных веществ в 1950-е и 1960-е годы, а также модификаций их молекул на протяжении 1970-х и 1980-х годов, позволило нам поверить, что мы всегда будем оставаться впереди патогенных микроорганизмов. На рубеже веков эта самоуспокоенность стала нашим пристанищем. Поток новых медикаментов иссякает, и ослабевают побуждения разрабатывать новые противомикробные препараты для решения глобальных проблем устойчивости к медикаментам.
- Устойчивость влечет расходование денежных, жизненных средств, потерю жизней и угрожает снижением эффективности программ обеспечения здравоохранения. Недавно она была описана как угроза глобальной стабильности и национальной безопасности. Несколько исследований предложили возможность заменять устойчивые клоны восприимчивыми; в целом, однако, устойчивость медленно обратима либо необратима.

- Применение противомикробных препаратов – ключевая причина развития устойчивости. Парадоксально, но это избирательное воздействие происходит из сочетания чрезмерного применения во многих частях мира (в особенности при незначительных инфекциях), неправильного применения из-за отсутствия доступа к соответствующему лечению, а также недостаточного применения из-за отсутствия финансовой поддержки для обеспечения полного курса лечения.
- Устойчивость только начинает рассматриваться как социальная проблема, говоря экономическими терминами – как отрицательное внешнее воздействие в контексте здравоохранения. Отдельные решения использовать противомикробные препараты (принимаемые потребителем самостоятельно или в результате совместного решения работника здравоохранения и пациента) часто пренебрегают социальной перспективой и перспективой здравоохранения.
- Резолюция Всемирной ассамблеи здравоохранения (ВАЗ) 1998 года (1) призвала государства-члены: разрабатывать меры по способствованию целесообразному и рентабельному применению противомикробных препаратов; запретить приготовление противомикробных препаратов без назначения квалифицированного профессионала здравоохранения; улучшить практику предупреждения распространения инфекции и, в связи с этим, распространения устойчивых патогенных микроорганизмов; усилить законодательство по предотвращению производства, продажи и распространения фальсифицированных противомикробных препаратов, продажи противомикробных препаратов на "черном" рынке; а также снизить применение противомикробных препаратов в продовольственном животноводстве. Страны также призывались к развитию жизнеспособных систем распознавания устойчивых патогенных микроорганизмов, наблюдению за объемами и моделями применения противомикробных препаратов и за результатами контрольных мер.

- После выхода Резолюции ВАЗ многие страны высказали растущий интерес к проблеме устойчивости к противомикробным препаратам, а некоторые разработали национальные планы действий для решения этой проблемы. Несмотря на большое количество литературы по вопросам устойчивости к противомикробным препаратам, очень мало ее о реальных потерях от устойчивости и об эффективности вмешательств. Учитывая этот недостаток информации, при растущем понимании необходимости принимать меры сейчас, во избежание катастрофы в будущем, проблема - в том, *что делать и как это делать*.
- Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам обращается к этой проблеме. Она предоставляет схему вмешательств для замедления возникновения и снижения распространения микроорганизмов, стойких к противомикробным препаратам, посредством:
 - снижения заболеваемости и распространения инфекции
 - улучшение доступа к соответствующим противомикробным препаратам
 - улучшение применения противомикробных препаратов
 - усиление систем здравоохранения и их способностей к наблюдению
 - укрепление регулирования и законодательства
 - поддержка развития соответствующих новых медикаментов и вакцин.
- Стратегия освещает вопросы сдерживания устойчивости и необходимости дальнейших исследований, направленных на заполнение существующих пробелов в знаниях.
- Стратегия сконцентрирована на людях, а вмешательства направлены на группы людей, вовлеченных в данную проблему, и которым необходимо быть частью решения, т.е. на лица, назначающие препараты, и фармацевтов, ветеринаров, потребителей, разработчиков политики в больницах, здравоохранении и сельском хозяйстве, профессиональные общества и фармацевтическую промышленность.

- Стратегия направлена на устойчивость к противомикробным препаратам в целом, а не посредством подхода к конкретному заболеванию, и в частности концентрируется на устойчивости к противобактериальным препаратам.
- Большая доля ответственности за внедрение стратегии должна лежать на отдельных странах. Правительствам необходимо играть решающую роль в обеспечении общественными товарами, такими как информация, в наблюдении, анализе рентабельности и координации между секторами.
- Учитывая сложную природу устойчивости к противомикробным препаратам, стратегия обязательно содержит большое количество рекомендаций по вмешательствам. Расстановка приоритетов внедрения этих вмешательств должна быть приведена в соответствие с национальными реалиями. Для помощи в данном процессе был определен подход к внедрению и показатели для контроля внедрения и результатов.
- Признание того, что проблема устойчивости существует, и создание эффективных национальных межсекторных групп специалистов по заданию считаются решающими для успеха внедрения и контроля над вмешательствами. Необходимым также будет международное междисциплинарное сотрудничество.
- Улучшение применения противомикробных препаратов должно быть первоочередным действием в попытках сдерживания устойчивости. Это предполагает улучшение доступности и изменение поведения, а такие перемены требуют времени.
- Устойчивость потребует значительного усиления систем здравоохранения во многих странах, и расходы на внедрение не будут незначительными. Однако такие затраты должны ставиться в противовес будущим расходам, которые могут быть предотвращены путем сдерживания широкого распространения устойчивости к противомикробным препаратам.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ВМЕШАТЕЛЬСТВУ

Пациенты и общество в целом,

а также лица, назначающие препараты, и фармацевты

Появление устойчивости к противомикробным препаратам – сложная проблема, возникающая вследствие многих взаимосвязанных факторов, в частности применения и неправильного применения противомикробных препаратов.

Применение противомикробных препаратов, в свою очередь, подвержено влиянию взаимодействия знаний, ожиданий и совместных действий лиц, назначающих препараты, и пациентов, экономических стимулов, особенностей системы (систем) здравоохранения, а также регулирующих условий. В связи с такой сложностью, необходимы согласованные вмешательства, которые одновременно нацелены на модели поведения поставщиков и пациентов, и изменяют важные черты того окружения, в котором они взаимодействуют. Такие вмешательства, вероятнее всего, увенчаются успехом, если в рамках каждой системы здравоохранения будут учитываться следующие факторы:

- какие инфекционные заболевания и проблемы устойчивости важны
- какие противомикробные препараты применяются и кем
- какие факторы определяют схему применения противомикробных препаратов
- каково соотношение затрат и пользы из-за изменения применения
- какие препятствия существуют к изменению применения.

Хотя вмешательства, направленные на поставщиков и пациентов, представлены для ясности отдельно (1 и 2), они требуют единого комплексного внедрения.

1 Пациенты и общество в целом

Образование:

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

2 Лица, назначающие препараты, и фармацевты

Образование:

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

Управление, руководящие принципы и рецептура:

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

- 2.9 Уполномочивать заведующих рецептурной частью ограничивать применение противомикробных препаратов и назначать соответствующий ряд избранных противомикробных препаратов.

Регулирование:

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

Стационары

Хотя в основном применение противомикробных препаратов отмечается в обществе, интенсивность их применения в стационарах гораздо выше, именно поэтому, они являются особо важными в сдерживании устойчивости к противомикробным препаратам. В стационарах - очень важно развивать комплексные подходы к улучшению применения противомикробных препаратов, снижению частоты и распространения инфекций, приобретаемых в стационаре (обще-патологических), а также связь принятия решений по вопросам терапии и обеспечения медикаментами. Это потребует обучения основных лиц и выделения средств для эффективного наблюдения, контроля над инфекцией и терапевтической помощи.

3 Стационары

Руководство:

- 3.1 Создать программы контроля над инфекцией, основанные на лучшей текущей практике, с обязанностями эффективного руководства устойчивостью к противомикробным препаратам в стационарах, и обеспечить, чтобы все стационары имели доступ к такого рода программам.
- 3.2 Создать эффективные больничные комитеты по терапии, с обязанностями надзора за применением противомикробных препаратов в стационарах.
- 3.3 Развивать и постоянно совершенствовать основные принципы лечения противомикробными препаратами и профилактики, и больничные рецептуры противомикробных препаратов.
- 3.4 Контролировать применение противомикробных препаратов, включая количество и схемы применения, и передавать результаты назад лицам, назначающим препараты.

Диагностические лаборатории:

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

- 3.6 Гарантировать выполнение и качество соответствующих диагностических анализов, микробной идентификации, анализов чувствительности основных патогенов к противомикробным препаратам, а также своевременный и соответствующий отчет о результатах.
- 3.7 Обеспечить, чтобы лабораторные данные регистрировались, предпочтительно в базах данных, и использовались для составления клинически- и эпидемиологически полезных отчетов о наблюдениях над моделями устойчивости среди обычных патогенных микроорганизмов и инфекций, в своевременном виде с обратной связью с лицами, назначающими препараты, и с программой контроля над инфекцией.

Взаимодействие с фармацевтической промышленностью:

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

Применение противомикробных препаратов в продовольственном животноводстве

Растущая масса фактов устанавливает связь между применением противомикробных препаратов в продовольственном животноводстве и появлением устойчивости среди обычных патогенных микроорганизмов. Такая устойчивость имеет воздействие на здоровье животных и на здоровье человека, если эти патогенные микроорганизмы попадают в питательную цепь. Факторы, влияющие на такое применение противомикробных препаратов для целей терапии, профилактики или ускорения роста, сложны, а необходимые вмешательства требуют совместного внедрения. Основные принципы целесообразного применения противомикробных препаратов и сдерживания устойчивости схожи с теми, что применимы к человеку. Глобальные принципы ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам у животных, выращиваемых для употребления в пищу (2), были приняты во время консультации ВОЗ в июне 2000 года в Женеве. Они представляют схему рекомендаций по снижению чрезмерного или неправильного применения противомикробных препаратов у продовольственных животных в целях защиты

здоровья человека. Противомикробные препараты широко используются в иных различного рода условиях за пределами медицины для человека, например в садоводстве и аквакультуре, но риск для здоровья человека от такого применения – менее понятен, и он не рассматривается в настоящем документе.

4 Применение противомикробных препаратов в продовольственном животноводстве

Данная тема была предметом особых консультаций, результатом которых явились "Глобальные принципы ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам у животных, выращиваемых для употребления в пищу"*. Полное описание всех рекомендаций содержится в указанном документе, здесь же воспроизведено только краткое изложение.

Краткое изложение:

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

* [http:// www.who.int/emc/diseases/zoo/who_global_principles.html](http://www.who.int/emc/diseases/zoo/who_global_principles.html)

Национальные правительства и системы здравоохранения

Правительственная политика здравоохранения и системы здравоохранения, в которых она внедряется, играют решающую роль в определении эффективности вмешательств по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам.

Необходимыми условиями служат: национальные обязательства понимать проблему и работать над ней, назначение органа и его обязанностей.

Эффективное действие требует введения и соблюдения соответствующих правил, а также выделение соответствующих средств на образование и наблюдение.

Необходимо конструктивное взаимодействие с фармацевтической промышленностью, как для обеспечения соответствующего лицензирования, рекламирования и сбыта существующих противомикробных препаратов, так и для поощрения разработки новых медикаментов и вакцин. Для ясности вмешательства, относящиеся к данным взаимодействиям с промышленностью, показаны в отдельных группах рекомендаций (6 и 7).

5 Национальные правительства и системы здравоохранения

Пропаганда и межсекторные действия:

5.1 Придать сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам статус национального приоритета.

- Создать национальную межсекторную группу специалистов для решения задачи (включает профессионалов здравоохранения, ветеринаров, специалистов сельского хозяйства, производителей фармацевтической продукции, правительственных служащих, представителей средств информации, потребителей и другие заинтересованные стороны) для увеличения осведомленности об устойчивости к противомикробным препаратам, организовать сбор данных и надзор за местными группами специалистов. (Для практических целей такого рода группа специалистов может быть правительственной группой, которая получает вклад от многочисленных секторов).
- Выделить средства для внедрения вмешательств по сдерживанию устойчивости. Эти вмешательства должны включать целесообразное применение противомикробных препаратов, контроль и предупреждение инфекции, а также исследовательскую деятельность.

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

Положения:

- 5.2 Ввести эффективную схему регистрации для точек приготовления препаратов.
- 5.3 Ограничить доступность противомикробных препаратов статусом «только по назначению», кроме особых обстоятельств, когда они могут изготавливаться по совету обученного профессионала здравоохранения.
- 5.4 Связать статус «только по назначению» с положениями по продаже, поставкам, приготовлению и допустимой деятельностью по распространению противомикробных веществ; ввести механизмы для практикующих врачей по облегчению соответствия требованиям, и системы для контроля соответствия.
- 5.5 Обеспечить, чтобы только противомикробные препараты, отвечающие международным стандартам качества, безопасности и эффективности, получали разрешение на продажу.
- 5.6 Ввести юридические требования к производителям по сбору данных и отчетности по распространению противомикробных препаратов (включая импорт/экспорт).
- 5.7 Создать экономические стимулы для целесообразного применения противомикробных препаратов.

Политика и руководящие принципы:

- 5.8 Создать и поддерживать современные национальные Принципы стандартного лечения (ПСЛ) и содействовать их внедрению.
- 5.9 Создать Перечень необходимых медикаментов (ПНМ), согласующийся с национальными ПСЛ, и обеспечить доступность и качество этих медикаментов.
- 5.10 Увеличить охват иммунизацией и другими мерами по предупреждению заболеваний, таким образом снижая необходимость в противомикробных препаратах.

Образование:

- 5.11 Увеличить до предела и поддерживать эффективность ПНМ и ПСЛ путем проведения соответствующих обучающих программ и курсов повышения

квалификации для профессионалов здравоохранения на тему важности целесообразного применения противомикробных препаратов и сдерживания устойчивости к противомикробным препаратам.

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

Наблюдение устойчивости, применение противомикробных препаратов и заболеваемость:

- 5.13 Определить или разработать оборудованную справочную микробиологическую лабораторию для координирования эффективного эпидемиологически сильного наблюдения устойчивости к противомикробным препаратам в среде обычных патогенов в обществе, стационарах и других пунктах сферы здравоохранения. Стандарт таких лабораторных условий должен быть по меньшей мере на уровне рекомендации 3.6.
- 5.14 Приспособить и применять модельные системы ВОЗ по наблюдению над устойчивостью к противомикробным препаратам, обеспечить поток информации к национальным межсекторным группам специалистов, к органам, отвечающим за национальные ПСЛ и политику в сфере медикаментов, а также к лицам, назначающим медикаменты.
- 5.15 Ввести системы контроля над применением противомикробных препаратов в стационарах и в обществе, и связать полученные таким образом данные с информацией наблюдений над устойчивостью и заболеваемостью.
- 5.16 Ввести наблюдение над основными инфекционными заболеваниями и синдромами в соответствии с приоритетами страны, связать эту информацию с данными других наблюдений.

6 Разработка медикаментов и вакцины

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

- 6.2 Содействовать программам разработки медикаментов, которые направлены на оптимизирование режимов лечения в отношении безопасности, эффективности и риска селекции устойчивых организмов.
- 6.3 Обеспечивать стимулы для промышленности по инвестированию в исследование и разработку новых противомикробных препаратов.
- 6.4 Рассмотреть создание или использование схемы быстрого разрешения на продажу для безопасных новых веществ.
- 6.5 Рассмотреть использование схемы исключения медикамента там, где это возможно и применимо.
- 6.6 Сделать возможной регламентированную исключительность для новых форм и (или) указаний по применению противомикробных препаратов.
- 6.7 Установить права на интеллектуальную собственность для обеспечения соответствующей защищенности пациента перед новыми противомикробными веществами и вакцинами.
- 6.8 Стремиться к передовому партнерству с фармацевтической промышленностью для улучшения доступа к новейшим необходимым медикаментам.

7 Фармацевтическое продвижение

- 7.1 Ввести требования для фармацевтических компаний по соответствию национальному или международному кодексам деятельности в продвижении товара.
- 7.2 Обеспечить, чтобы национальный или международный кодексы ведения деятельности предусматривали рекламу «напрямую - к потребителю», включая рекламу через Интернет.
- 7.3 Ввести системы контроля соответствия с законодательством по вопросу продвижения товара.
- 7.4 Определить и ликвидировать экономические предпосылки, способствующие нецелесообразному применению противомикробных препаратов.
- 7.5 Уведомить лиц, назначающих препараты о том, что продвижение соответственно спецификации может не обязательно составлять целесообразное использование противомикробных препаратов.

8 Международные вопросы сдерживания устойчивости к противомикробным препаратам

- 8.1 Поощрять сотрудничество между правительствами, неправительственными организациями, профессиональными обществами и международными агентствами для признания важности вопроса устойчивости к противомикробным препаратам, представить последовательные, простые и точные сообщения о важности вопросов использования противомикробных препаратов, устойчивости к противомикробным препаратам и ее сдерживания, а также внедрять стратегии по сдерживанию устойчивости.
- 8.2 Рассматривать информацию, получаемую из наблюдения над применением противомикробных препаратов и устойчивостью к противомикробным препаратам, включая сдерживание, в качестве мирового общественного товара для здоровья, в который все правительства должны вносить свой вклад.
- 8.3 Способствовать тому, чтобы правительства, неправительственные организации, профессиональные общества и международные агентства поддерживали организации сообществ, с обученным персоналом и соответствующей инфраструктурой, которые могут вести эпидемиологически ценное наблюдение устойчивости к противомикробным препаратам и их применения, для обеспечения оптимального сдерживания устойчивости.
- 8.4 Поддерживать пожертвования медикаментов согласно межведомственным руководящим принципам ООН*.
- 8.5 Способствовать организации международных групп инспектирования, готовых проводить обоснованную оценку заводов, производящих фармацевтическую продукцию.

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

- 8.6 Поддерживать международный подход к надзору над фальсификацией противомикробных препаратов согласно руководящим принципам ВОЗ с рабочей группы 3 ВОЗ/МФСПФ **.
- 8.7 Поощрять новаторские подходы к стимулам для развития новых фармацевтических продуктов и вакцин для пренебрегаемых заболеваний.
- 8.8 Организовать международную базу данных потенциальных агентств, финансирующих исследования, заинтересованных вопросом устойчивости к противомикробным препаратам.
- 8.9 Создать новые и развивать существующие программы для исследователей по улучшению планирования, подготовки и ведения исследований по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам.

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

Раздел А

Введение и предпосылки



ВВЕДЕНИЕ

Устойчивость к противомикробным препаратам – глобальная проблема, которая требует безотлагательных действий

Смертность от острых респираторных инфекций, диарейных заболеваний, кори, СПИДа, малярии и туберкулеза составляет более 85 % от уровня смертности от инфекций по всему миру (3). Устойчивость к медикаментам первого ряда у патогенных микроорганизмов, вызывающих эти заболевания, колеблется от нуля почти до 100%. В некоторых случаях устойчивость к веществам второго и третьего ряда подвергает серьезному риску исход заболевания. В дополнение к этим основным "убийцам" существует значительная мировая проблема инфекций, приобретаемых в стационаре, обычно вызванных устойчивыми патогенными микроорганизмами, возникающие проблемы устойчивости к антивирусным препаратам и увеличивающаяся угроза устойчивости к препаратам при паразитарных заболеваниях, таких как африканский трипанозомоз и лейшманоз. Массовый рост торговли и подвижности человека вследствие глобализации послужил быстрому распространению инфекционных агентов, включая те, что устойчивы к медикаментам. В то время как более богатые страны, в гораздо большей степени еще имеют возможность полагаться на новейшие противомикробные препараты для лечения устойчивых инфекций, во многих частях света доступ к этим спасающим жизнь медикаментам часто ограничен или совершенно отсутствует. Необходимы неотложные глобальные действия, как обозначено ниже.

Издержки устойчивости

Неослабевающее появление устойчивости к противомикробным препаратам имеет влияние на стоимость здравоохранения по всему миру. Неэффективное лечение из-за устойчивости к противомикробным препаратам связана с возрастающими страданиями человека, потерей производительности, а часто и смертью. Несмотря на недостаток данных по потерям из-за устойчивости (4), все больше растет согласие по следующим вопросам.

- Во многих регионах распространенность устойчивости среди обычных патогенных микроорганизмов к готовым и доступным дешевым

противомикробным препаратам настолько высока, что эти вещества считаются теперь имеющими клинически ограниченную эффективность. Все больше и больше это приводит к затруднительному выбору: потратить деньги на дешевые бесполезные медикаменты, использовать более эффективные, но более дорогие медикаменты для лечения части населения, нуждающегося в лечении, либо увеличить расходы на здравоохранение.

- Неэффективное лечение приводит к увеличению издержек из-за более продолжительного периода болезни, более частого помещения в стационар и более долгих периодов госпитализации. Кроме того, устойчивые патогенные микроорганизмы в больничной обстановке приводят к инфекциям, приобретаемым в стационаре, контролировать которые очень дорого, а искоренять их чрезвычайно сложно.
- Применение противомикробных препаратов за пределами медицины для человека также воздействует на здоровье человека. Наличие устойчивые микроорганизмы в продовольственном животноводстве может иметь главные финансовые последствия как для фермеров, так и для потребителей. Устойчивые патогенные микроорганизмы животных в некоторых продуктах питания, особенно в мясе, могут вызвать инфекционные заболевания у человека, которые трудно излечиваются. Более того, потеря уверенности общества в безопасности пищи влияет на спрос на товары, что в дальнейшем имеет серьезное экономическое влияние на сектор сельского хозяйства.

Управление риском и национальная безопасность

Устойчивость к противомикробным препаратам угрожает другим достижениям здравоохранения. Например, совместное инфицирование ВИЧ и устойчивыми к противомикробным препаратам патогенными микроорганизмами, к примеру туберкулезом, сальмонеллезом, другими болезнями, передающиеся половым путем, **может** привести к быстрому развитию заболевания у инфицированного лица и иметь потенциальный эффект множителя на распространение устойчивых патогенных микроорганизмов среди остального населения. Таким образом, возникают более высокие требования к ресурсам здравоохранения.

Возникновение устойчивости к противомикробным препаратам рассматривается

как главная угроза безопасности и политической стабильности некоторых регионов в будущем (5).

Устойчивость к противомикробным препаратам часто необратима

- Хотя некоторые исследования (6,7) предлагают, чтобы устойчивые клоны заменялись восприимчивыми, устойчивость часто слабо обратима или необратима совсем. Это показывает, что вмешательства для прекращения развития устойчивости должны применяться на ранней стадии до того, как устойчивость станет проблемой. Чем раньше внедрять вмешательства, тем медленнее развивается устойчивость (4). Однако это предполагает, что действия предпринимаются до того, как увеличивается распространенность устойчивых инфекций, на основании принятых решений, пока количество людей, страдающих от устойчивых инфекций, еще невелико. Устойчивость к противомикробным препаратам только начинает рассматриваться в качестве социальной проблемы и, говоря языком экономики, как отрицательный фактор внешнего воздействия (8,9). Отдельные решения использовать противомикробные препараты (принимаемые потребителем самостоятельно или в результате совместного решения лица, назначающего препарат, и пациента) часто пренебрегают социальной перспективой и перспективой здравоохранения.

Сокращение поставок новых противомикробных препаратов

Разработка новых противомикробных веществ, эффективных против устойчивых патогенных микроорганизмов, а также альтернативных подходов, таких как применение вакцин, является решающей для снижения будущего воздействия устойчивости. Однако новые вещества – дорогие, и их разработка требует много времени. Интерес к изучению и разработке противомикробных препаратов в фармацевтической промышленности, основанной на исследованиях, снизился. Причиной этому служит то, что инфекционные болезни у населения более богатых стран преодолены, а приоритеты сдвинулись в сторону разработки медикаментов "стиля жизни". В случае, если настоящий уровень появления устойчивости не будет контролироваться и замедляться для сохранения существования имеющихся медикаментов, то такое уменьшение разработки

новых противомикробных препаратов, даже если оно будет обращено вспять сейчас, приведет к отсутствию эффективной терапии против некоторых патогенных микроорганизмов в ближайшие десять лет.

Глобальная проблема требует глобальных ответных действий

Не может быть сомнения в том, что устойчивость к противомикробным препаратам представляет собой глобальную проблему. Ни одна отдельная страна, каким бы эффективным ни было сдерживание устойчивости в пределах ее границ, не может защитить себя от импортирования устойчивых патогенных микроорганизмов через путешествия и торговлю. Глобальный характер устойчивости требует глобальных ответных действий не только в географическом смысле, т.е. через национальные границы, но и через весь ряд задействованных секторов. Никто не освобожден ни от этой проблемы, ни от роли в принятии решения.

Ответные действия Всемирной организации здравоохранения следующие:

- повысить осведомленность о проблемах, возникающих в связи с устойчивостью к противомикробным препаратам
- развивать обмен информацией об устойчивости и ее понимание
- обеспечить стратегическое и техническое руководство по вмешательствам для сдерживания устойчивости
- помогать странам-членам во внедрении этих вмешательств
- стимулировать исследования, обращенные к пробелам в знаниях, улучшать понимание устойчивости к противомикробным препаратам, а также способствовать исследованиям и разработке новых противомикробных веществ.

Разработка Глобальной стратегии ВОЗ

После Резолюции об устойчивости к противомикробным препаратам в 1998 (1), ВОЗ работала со многими партнерами над разработкой Глобальной стратегии ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам (в дальнейшем называемая "Глобальная стратегия ВОЗ"). Цель данной стратегии – предоставить всем странам-членам схему вмешательств для того, чтобы

способствовать предупреждению инфекции, замедлению возникновения устойчивости и снижению распространения устойчивых микроорганизмов снижения влияния устойчивости на здоровье и расходы на здравоохранение; в то же время, улучшая доступ к существующим веществам, и поощряя разработку новых веществ. Стратегия была сформулирована на основе мнений специалистов, опубликованных данных, обзоров уполномоченных структур, а также обсуждений международных и национальных органов (смотрите Приложение В) по вопросам основных факторов, влияющих на устойчивость к противомикробным препаратам, и вмешательств, необходимых для ее сдерживания. На основании этих данных предлагается ряд рекомендаций, направленных на достижение вышеназванных целей. Раздел В настоящего документа предлагает краткое изложение данных, на которых основаны эти рекомендации.

Важно признать, что еще остается много неизвестного о взаимодействии факторов, отвечающих за появление и распространение устойчивости, и оптимизацией уровней устойчивости, а также рентабельностью соответствующих вмешательств. Однако безотлагательность ситуации требует, чтобы внедрение Глобальной стратегии ВОЗ двигалось вперед, основываясь на имеющихся в настоящий момент данных.

Внедрение Глобальной стратегии ВОЗ

Подход к внедрению очень важен для его эффективности и успеха. Большая часть ответственности за внедрение вмешательств должна падать на отдельные государства-члены. Существуют определенные действия, которые могут обеспечить только правительства, включая обеспечение общественным товаром, таким как информация, наблюдение и анализ рентабельности вмешательств, межсекторную координацию, существенная для эффективных ответных действий (10). Учитывая большое число рекомендаций по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам, отметим практическую необходимость расстановки приоритетов и их приспособлению к условиям каждой страны. Для помощи внедрения Глобальной стратегии ВОЗ представлен подход определения

меньшего основного набора рекомендаций (Раздел В). Более того, поскольку устойчивость к противомикробным препаратам – это глобальная проблема, необходимо международное междисциплинарное сотрудничество и отмечены области, в которых оно может быть наиболее эффективным (Раздел В, Часть 8).

ПРЕДПОСЫЛКИ

Что такое устойчивость к противомикробным препаратам?

Устойчивость к противомикробным препаратам – это естественное биологическое явление. Введение каждого противомикробного вещества в клиническую практику влекло за собой обнаружение в лаборатории устойчивых штаммов микроорганизмов, т.е. способных размножаться в присутствии концентрации медикаментов выше, чем концентрации у людей, получающих лечебную дозировку. Такая устойчивость может быть либо характеристикой всего вида, либо возникает в штаммах с нормальной восприимчивостью вследствие мутации или изменения гена. Устойчивые гены кодируют различные механизмы, позволяющие микроорганизмам сопротивляться подавляющему эффекту определенных противомикробных препаратов. Эти механизмы предлагают устойчивость к другим противомикробным препаратам того же класса, а иногда к нескольким различным классам противомикробных препаратов.

Все противомикробные вещества имеют свойство избирать устойчивые к медикаментам подпопуляции микроорганизмов. При широком распространении противомикробных препаратов возросло распространение устойчивости к каждому новому медикаменту. Распространение устойчивости меняется в зависимости от географического региона и времени, но рано или поздно устойчивость проявляется к каждому противомикробному препарату.

В то время, как большинство данных поддерживает точку зрения, что общее потребление противомикробных препаратов – основной фактор в отборе устойчивости, соотношение между применением и устойчивостью – это не простая взаимозависимость. В частности, плохо понятно соотношение способа применения (дозы, продолжительности лечения, способа приема, интервалов) и общего потребления. Парадоксально, но недостаточное применение из-за отсутствия доступа, неправильная дозировка, несоблюдение назначений и нестандартные противомикробные препараты могут играть такую же важную роль, как и чрезмерное применение. Однако существует единое мнение относительно того, что неправильное применение противомикробных веществ не

достигает желаемого терапевтического результата и связано с появлением устойчивости. По этой причине, улучшение применения является приоритетом, если необходимо контролировать появление и распространение устойчивости.

Целесообразное применение противомикробных препаратов

Глобальная стратегия ВОЗ определяет целесообразное применение противомикробных препаратов как: *рентабельное применение противомикробных препаратов, увеличивающее до предела клинический терапевтический эффект при снижении до минимума как токсичности, относящейся к медикаментам, так и развития устойчивости к противомикробным препаратам.*

Основные принципы целесообразного применения противомикробных препаратов (11) – такие же, что и для других медицинских продуктов. Дополнительное измерение для противомикробных препаратов в том, что терапия, направленная на отдельного пациента, может иметь влияние на здоровье всего общества как результат селекционного воздействия, вызванного общим применением противомикробных веществ. Более того, терапевтические неудачи из-за устойчивых к медикаментам патогенных микроорганизмов или суперинфекции ведут к увеличению потенциала распространения этих организмов в стационарах и обществе. Хотя такой риск возникает даже при целесообразном применении противомикробных препаратов, нецелесообразное применение увеличивает общее селекционное влияние в пользу устойчивых к медикаментам микроорганизмов.

Выбор целесообразного противомикробного вещества может быть простым, когда патогенные микроорганизмы, явившиеся причиной, известны или могут считаться определенно известными, исходя из клинической истории пациента. Однако в отсутствие надежного микробиологического диагноза, либо когда несколько патогенных микроорганизмов могут отвечать за одну и ту же клиническую картину, обычно проводится эмпирическое лечение, часто противомикробными препаратами с широким спектром действия. В идеале, в выборе противомикробного препарата необходимо руководствоваться данными местного

или национального наблюдения над устойчивостью и принципами лечения.

Действительность часто далека от этого идеала.

Наблюдение устойчивости к противомикробным препаратам

Наблюдение за устойчивостью к противомикробным препаратам важно для обеспечения информации о размерах и тенденциях устойчивости, а также для контроля над результатом вмешательств. Действия, предпринимаемые на основании данных наблюдения, должны зависеть от уровня, на котором эти данные собираются и анализируются. Например, данные местного наблюдения следует использовать для ведения клинического руководства и для обновления руководств по лечению, образовательной деятельности для лиц, назначающих медикаменты, и для руководства политикой контроля над инфекцией. Частота, с которой обновляется информация по наблюдению, также важна при условии, что рост распространенности фенотипа устойчивости может быть быстрым, а внедрение изменений в политике – часто замедленно.

Данные наблюдения, собираемые на национальном уровне, могут использоваться для информации о политических решениях, обновления национальных рецептур или списков необходимых медикаментов и стандартных руководств к лечению, а также оценки рентабельности вмешательств. Поскольку устойчивость является глобальной проблемой, сравнение международных данных по устойчивости также может играть полезную роль (смотрите Часть 8).

Системы национального наблюдения

ВОЗ и ее партнеры преуспели в поддержке наблюдения устойчивого к медикаментам туберкулеза во многих странах (12,13). Несмотря на широко ведущуюся деятельность во всем мире по наблюдению над устойчивостью среди других бактерий, мало стран имеют хорошо организованные национальные сети, постоянно собирающие и обрабатывающие соответствующие данные. Во многих развивающихся странах и странах с переходной экономикой оборудование микробиологических лабораторий и информационных сетей требует

значительного усиления перед тем, как надежное наблюдение над устойчивостью станет реальностью.

Стандартизация способов обнаружения устойчивости

Настоящие способы контроля устойчивости к противомикробным препаратам могут быть разделены на способы: "в естественных условиях" - *in vivo*, "в искусственных условиях" - *in vitro* и молекулярный. Частота, с которым каждый из них применяется, зависит от патогенного микроорганизма/заболевания и доступных условий. Способ *in vivo*, или анализы лечебного эффекта, является золотым стандартом для наблюдения над устойчивостью к противомалярийным медикаментам (14), но не используется в повседневной работе для контроля над устойчивостью у других патогенных микроорганизмов. Однако связывание клинического результата лечения с обнаружением устойчивости способом *in vitro* - чрезвычайно важно для понимания прогнозирующей ценности анализов *in vitro*.

Способы *in vitro* – это приемы выбора для контроля устойчивости у большого ряда бактериальных патогенных микроорганизмов, в том числе *Mycobacterium tuberculosis*. Однако не существует единого международного стандартного метода. Различные методы завоевали популярность в разных концах света, в Европе применяется по меньшей мере десять различных методов анализа восприимчивости к противомикробным препаратам, а по всему миру более двенадцати. Международные стандарты гарантии качества могут помочь преодолеть потенциальные трудности, возникающие при применении различных методов.

Современная техника позволяет разрабатывать и применять молекулярные методы, для определения присутствия особых генов устойчивости у микробов. Они наиболее широко используются для определения генотипной устойчивости у вирусов, таких как ВИЧ и ВГБ (вирус гепатита Б), и в дальнейшем могут образовать основу системы контроля устойчивости к антивирусным препаратам.

Однако эти молекулярные методы основаны на сложной технологии, недоступной во многих окружающих условиях.

Обоснованный эпидемиологически выбор пациента

В настоящее время эпидемиологические методы не применимы в большинстве исследований, занимающихся наблюдением над устойчивостью. Термины *сфера действия* и *распространенность* часто используют взаимозаменяемо, и они обычно означают количество устойчивых изолированных сред в общем числе изученных изолированных сред. Наоборот, с точки зрения здравоохранения одной из целей наблюдения является определение сферы действия устойчивых инфекций среди всего числа инфекций в популяции (15). Возникает другой уклон, поскольку анализы на определение устойчивости проводятся на основании тех подгрупп пациентов, подвергающихся лечению, которые, скорее всего до этого не были вылечены при помощи эмпирической терапии, либо имеют другие осложнения. Для лучшего понимания влияния устойчивости необходимы большая эпидемиологическая точность и более активные подходы наблюдения. В этом отношении наблюдение над устойчивостью к медикаментам у туберкулеза более развито, чем то же наблюдение у других бактерий (12).

Соответственно, наблюдение устойчивости к противомикробным препаратам является основой понимания тенденций устойчивости, разработки подробных руководств по лечению, а также оценки эффективности вмешательств. Без адекватного наблюдения будут трудновыполнимы большинство усилий по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам.

Распространение устойчивости

Распространение устойчивости сильно различается между странами и внутри стран, а также в зависимости от времени.

Информацию о распространении устойчивости в случаях острых респираторных инфекций, диарейных болезней, малярии, туберкулеза и гонореи можно найти в недавних обзорах (16,17,18,19,20,21).

Заключение

В то время как трудно определить в количественном выражении общее воздействие устойчивости на здоровье, опубликованные данные четко показывают, что заболеваемость и смертность увеличивается из-за задержки в назначении эффективного лечения против инфекций, вызываемых устойчивыми патогенными микроорганизмами. Продолжительный период болезни и госпитализация пациентов с устойчивыми инфекциями, а также дополнительные процедуры и медикаменты, которые им могут потребоваться, несут за собой финансовые расходы. Для пациента также могут быть и экономические предпосылки в смысле потери производительности. Устойчивые к противомикробным препаратам инфекции в продовольственном животноводстве могут заключать в себе финансовые предпосылки как для фермеров, так и для потребителей.

Более того, устойчивость к противомикробным препаратам отвлекает финансовые средства, которые в другом случае могли бы быть использованы на улучшение здравоохранения, и угрожает успеху глобальных усилий по борьбе с основными инфекционными болезнями бедности. В свете этого, внедрение Глобальной стратегии ВОЗ может рассматриваться как целесообразное управление рисками для защиты настоящих инициатив здравоохранения и обеспечения доступности лечения для будущих поколений.

Раздел Б

Целесообразное применение противомикробных препаратов и появление устойчивости

Вопросы и вмешательства

Часть 1

ПАЦИЕНТЫ И ОБЩЕСТВО В ЦЕЛОМ

Рекомендации для вмешательства

Образование:

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

Введение

Факторы, имеющие отношение к пациентам, - основные в нецелесообразном применении противомикробных препаратов и, поэтому, способствуют увеличению распространенности устойчивости к противомикробным препаратам. В частности, мнение пациентов о том, что большинство случаев с подозрением на инфекцию требуют лечения противомикробными препаратами, значительно влияет на практику поставщиков здравоохранения в вопросе назначения. Сбыт, направленный фармацевтической промышленностью напрямую к потребителю, все больше и больше влияет на ожидания и поведение пациента.

Факторы, имеющие отношение к пациенту, способствующие проблеме устойчивости к противомикробным препаратам, включают следующие:

- неправильное мнение пациентов
- самолечение
- рекламирование и продвижение товара

- неправильное соблюдение показаний к дозировке

Неправильное мнение пациентов

Многие пациенты считают, что большинство инфекций, независимо от этиологии, реагируют на противомикробные препараты и поэтому ожидают получить от своих врачей назначение против любой распознаваемой инфекции. Согласно исследованию Макфарлейна и др. 85% пациентов полагали, что их респираторные симптомы вызваны инфекцией, а 87% считали, что противомикробные препараты помогут. Одна пятая часть этих пациентов просила своего врача предписать противомикробный препарат (22). Другое исследование показало, что в 75 % случаев ожидание назначения было удовлетворено лицами, назначающими препараты (23). В исследовании с участием 3610 пациентов, проводимом Брантуайт и Пешер (24), свыше 50% опрошенных считали, что противомикробные препараты должны назначаться против всех инфекций дыхательных путей, за исключением обычной простуды. Было отмечено, что 81% пациентов ожидали почувствовать значительное улучшение своих респираторных симптомов через три дня, а 87% считали, что облегчение состояния – хорошая причина для прекращения лечения противомикробными препаратами. Большинство таких пациентов также полагали, что любые оставшиеся противомикробные препараты можно сохранить для последующего применения. Понимание ожиданий пациентов врачами также, несомненно, является важным (смотрите Часть 2).

Многие пациенты считают, что новые и дорогие медикаменты более эффективны, чем старые вещества; эта уверенность разделяется многими лицами, назначающими препараты, и фармацевтами, и часто приводит к ненужному применению новейших веществ. Кроме того, что это вызывает ненужные затраты здравоохранения, такая практика способствует селекции устойчивости к данным новейшим веществам, а также к более старым веществам их класса.

Пациенты обычно неверно понимают фармакологическое действие противомикробных веществ. Опыт показывает, что многие люди не знают разницу между противомикробными препаратами и другими классами медикаментов, и поэтому не понимают проблемы устойчивости, относящейся исключительно к

противомикробным препаратам. На Филиппинах изониазид считается «витамином для легких» и матери покупают сироп изониазида для детей со «слабыми легкими» при отсутствии подтвержденного туберкулеза (25). Пациенты также не понимают, что многие торговые названия в действительности могут быть теми же противомикробными препаратами, и это приводит к ненужному затовариванию некоторыми веществами. Например, особый спрос пациентов привел к тому, что у аптеки на юге Индии на складе скопилось более 25 из почти 100 торговых разновидностей котримоксазола (26).

Было предложено более тесное взаимодействие между поставщиками здравоохранения и потребителями, а также образование в вопросах, относящихся к медикаментам (противомикробным препаратам) (27). В рамках Программы действий ВОЗ по необходимым медикаментам была созвана консультация, обращенная к необходимости общественного образования по вопросам рационального использования медикаментов (28) и с тех пор был выпущен документ «Рациональное применение медикаментов: образование и информированность потребителей» (29). В этом документе обсуждаются практические вопросы и затруднения, относящиеся к необходимости обучения рациональному применению медикаментов, его приоритеты и содержание, основные принципы и целевое население. В исследовании, проводившемся в Перу, многоаспектное образовательное вмешательство, направленное на общество, с использованием средств информации, встречи с глазу на глаз, и обучение применению медикаментов, привело к успеху в снижении нецелесообразного применения препаратов против диареи и противомикробных препаратов при несложной диарее (30).

Самолечение

Самолечение противомикробными препаратами часто рассматривается как основной фактор, способствующий устойчивости к медикаментам (31). В бразильском исследовании было выявлено, что три вида медикаментов, наиболее часто применяемые сельскими жителями, это: противомикробные, болеутоляющие препараты и витамины. Большинство противомикробных препаратов были

назначены служащим аптеки или были куплены пациентом без назначения (32), несмотря на то, что такого рода препараты имеют узаконенный статус «только по рецепту». В дополнение к очевидной неопределенности относительно того, страдает ли пациент заболеванием, в излечении которого ему помогут противомикробные препараты, самолечение противомикробными препаратами часто предполагает неверную дозировку (33) либо не дает адекватного количества активного вещества, особенно, если это – фальсифицированные медикаменты (34). Это особенно важно при лечении таких заболеваний, как туберкулез.

Рекламирование и продвижение товара

Рекламирование, направленное напрямую на потребителя, позволяет производителям фармацевтической продукции предлагать медикаменты напрямую общественности посредством телевидения, радио, печатной продукции и Интернета. Там, где это разрешено, такая практика имеет «потенциал для стимулирования спроса, играя на относительном отсутствии у потребителя осведомленности о данных в поддержку применения одного лечения перед другим» (35). Такие способы рекламирования, очевидно, весьма эффективны, поскольку фармацевты часто могут догадаться о сенсационной рекламе в телевизионных программах предыдущего дня по ежедневному спросу покупателей на тот или иной медикамент (31). Опрос врачей в США показал, что в среднем каждый из них сталкивался с семью пациентами за предшествующие шесть месяцев, которые в результате рекламы, направленной напрямую к потребителю, просили назначить именно медикаменты "только по назначению" (36).

Более 70% врачей отметили, что просьбы от пациентов как результат рекламы, направленной напрямую к потребителю, заставили их назначить фармакологическое вещество, которое в другом случае они бы не выбрали.

По данным телефонного опроса об отношении потребителей к прямой рекламе, 66% считают, что реклама медикаментов давала бы им полезную информацию, но 88% говорят, что прежде, чем купить какой-либо препарат, рекламу которого они видели по телевидению или в печати, они бы искали больше информации о нем. С

другой стороны, только одна третья часть опрошенных согласилась с утверждением, что большинство людей осознали бы, если бы они были сбиты с толку рекламой (37).

Недавно Администрация Соединенных Штатов по питанию и медикаментам предложила новые руководящие принципы, которые ликвидируют предшествующие ограничения на рекламу, направленную напрямую к потребителю, и дают производителям фармацевтики больше свободы по искам на рекламу на тему здоровья. Был предложен двухлетний период оценки для определения результатов и значения этих принципов (27).

Рекламирование и продвижение товара может быть также использовано для улучшения целесообразного применения антибиотиков. Общественные образовательные кампании в Индии, включающие в себя использование средств информации, таких как телевидение, оказались полезными в плане просвещения даже неграмотных слоев населения по вопросам устойчивости к противомикробным препаратам в некоторых регионах (Бхатиа, личное общение).

Вмешательства, обращенные к эффектам рекламы и продвижения, обсуждаются в Части 7.

Несоблюдение режимов дозировки

В результате поиска литературы в 1988 году, было найдено более 4000 статей на английском языке на тему соблюдения пациентами режимов дозировки, свыше 75% которых были опубликованы за предшествующие десять лет (38). В большинстве исследований отмечалось, что отсутствие у пациента понимания и общения с поставщиком здравоохранения привело к большей части случаев несоблюдения (39,40). Пациенты, не закончившие лечение, имели большую вероятность рецидива, развития устойчивости и нуждались в повторном лечении; это относится в частности к тем пациентам, которым необходимо продолжительное лечение, например тем, у кого туберкулез или ВИЧ-инфекция. Предварительное лечение противомикробными препаратами и излишняя

продолжительность лечения – эти два фактора считаются самыми важными в селекции устойчивых микроорганизмов (41,42).

Для обеспечения соблюдения назначений для лечения противомикробными препаратами были использованы многие методы. Они включают: применение сочетания фиксированных доз для снижения до минимума количества таблеток или капсул, специальные календари, блистерную упаковку, ЛНН (лечение, наблюдаемое непосредственно) от туберкулеза (12,13,43,44), другие курсы лечения, с использованием символов в маркировке, и более упрощенное лечение (45,46). Лечение, наблюдаемое непосредственно, короткого курса (ЛННК) является стратегией ВОЗ по контролю над туберкулезом (ТБ), что показало значительный спад в приобретении устойчивости у туберкулеза (47, 48). Для повышения уровня соблюдения назначений было использовано образование пациентов по вопросам названия, дозировки, описания и обычно рекламируемых эффектов медикаментов (49) (смотрите также Часть 5, Рекомендации).

Цена является мощным фактором для определения того, как потребители применяют противомикробные препараты, поскольку экономические трудности могут привести к раннему прекращению лечения. Например, противомикробные препараты покупаются в единичных дозах во многих развивающихся странах и принимаются только в течение части от рекомендуемой продолжительности, до тех пор, пока пациент не почувствует себя лучше. Такая практика благоприятствует селекции устойчивых микроорганизмов и поэтому, скорее всего, ведет к неудаче в лечении (50,51). Это особенно важно для таких заболеваний, как туберкулез и эндокардит (43,52). Правительственные схемы субсидирования расходов на определенные предпочтительные противомикробные препараты – одно из экономических средств улучшения целесообразности применения противомикробных препаратов. При существующей страховой системе дифференцированная совместная с пациентом оплата, сниженная оплата за необходимые медикаменты, могут содействовать целесообразному применению.

Часть 2

ЛИЦА, НАЗНАЧАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ, И ФАРМАЦЕВТЫ

Рекомендации по вмешательству

Образование:

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

Управление, руководящие принципы и рецептура:

- 2.6 Улучшать применение противомикробных препаратов путем наблюдения за клинической практикой и помощи ей, в особенности за диагностической и лечебной стратегиями.
- 2.7 Проверять практику назначения и приготовления, использовать группу коллег или внешние сравнения стандартов для обеспечения обратной связи и поддержки целесообразного назначения противомикробных препаратов.

- 2.8 Поощрять развитие и использование основных направлений и алгоритмов лечения для благоприятствования целесообразному применению противомикробных препаратов.
- 2.9 Уполномочивать заведующих рецептурной частью ограничивать применение противомикробных препаратов и назначать соответствующий ряд избранных противомикробных препаратов.

Регулирование:

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

Введение

Предупреждение инфекционных заболеваний должно быть первоочередной целью для улучшения здоровья и уменьшения необходимости в лечении противомикробными препаратами. Там, где это необходимо, для достижения этого следует улучшить употребление вакцины. Применение противомикробных препаратов способствует как появлению, так и сохранению устойчивых микроорганизмов. Более того, как только устойчивые штаммы распространились, их трудно заменить их двойниками, поддающимися воздействию. Поэтому крайне важны ранние действия по оптимизации моделей назначения и по уменьшению нецелесообразного применения. Трудность заключается в том, что многочисленные факторы влияют на лица, назначающие препараты, и фармацевтов в процессе решения о том, когда применять противомикробные препараты. Эти факторы различаются по важности в зависимости от географического региона, социальных обстоятельств и преобладающей системы здравоохранения. Часто наиболее важные факторы тесно взаимосвязаны. Многие традиционные подходы к улучшению применения противомикробных препаратов полагаются на обеспеченность правильной информацией о медикаментах или заболеваниях, с безусловным предположением, что лица, назначающие препараты, и фармацевты должны объединить новые знания и произвести соответствующие корректировки в своей практике. Однако опыт и обзор тщательно проведенных исследований (53,54,55) показали, что такое случается редко. Эффективные вмешательства для улучшения применения

противомикробных препаратов должны быть направлены на основные причины изменений настоящей практики и препятствий (56).

Недостаток знаний и обучения

Недостаток знаний об отличительных диагнозах, инфекционных заболеваниях и микробиологии, а также о целесообразном выборе противомикробных препаратов при различных инфекциях – все это играет роль в практике нецелесообразного назначения препаратов (34). Даже в развитых странах фармакология противомикробных веществ, их способы действия и спектр активности, а также вопросы, относящиеся к устойчивости, мало освещаются в учебном плане медицинских факультетов, что приводит к слабой информированности лиц, назначающих препараты (57). Нет ничего необычного в том, что основными источниками информации для лиц, назначающих препараты, становятся торговые представители компаний, производящих медикаменты, и ориентированные на торговлю публикации (58).

Недостаток знаний является основным фактором, отвечающим за нецелесообразное применение противомикробных препаратов в мировом масштабе. В одном из исследований в Китае 63% противомикробных препаратов, отобранных для лечения подтвержденных бактериальных инфекций, оказались нецелесообразными (59). В ретроспективном исследовании во Вьетнаме более 70 % (процентам) пациентов были назначены неадекватные дозировки (60). Гумодока и др. (61) сообщают, что один из четырех пациентов в своем медицинском районе получали противомикробные препараты в инъекциях и что приблизительно в 70% случаев в этих инъекциях не было необходимости. Исследования во многих европейских странах и в США показывают распространенное ненужное применение противомикробных препаратов у пациентов с вирусными инфекциями верхних дыхательных путей (62).

Печатые материалы являются наиболее обычными и наименее дорогими образовательными видами вмешательств, но нецелесообразное назначение препаратов не всегда происходит только из-за недостатка знаний. Многие

исследования обнаружили, что использование только печатных материалов, без других форм поддерживающих вмешательств, - неэффективно для изменения режимов назначения (63,64,65). Программы продолженного обучения и повышения квалификации традиционно включают в себя лекции и семинары, направленные на представление фактической информации. Большой объем исследований показал, что эти подходы - не обязательно являются самыми эффективными для усовершенствования практики (66). Учебная детализация, или антиреклама, либо образовательные программы для врачей послужили уменьшению применения /неправильного применения противомикробных препаратов (67,68,69,70). Одним из определенно успешных способов является образовательная программа помощи, которая состоит из коротких, целевых, с глазу на глаз посещений клиницистов специально обученным персоналом (67,71,72). В развивающихся странах, где индивидуальные образовательные визиты помощи не могут быть практичными или рентабельными, такой же успех показали интерактивные, нацеленные на проблему обучающие занятия с небольшими группами врачей, парамедиков, служащих аптек, в особенности когда занятия повторялись через время или усиливались улучшенным клиническим наблюдением (53). Другим многообещающим подходом является вовлечение местных лидеров общественного мнения в процесс распространения целевых просветительских сообщений в группе коллег (73,74). К сожалению, ни одно из этих исследований не рассматривало устойчивость как показатель результата или воздействия. Возрастающее обучение фармакотерапии, сконцентрированное на той или иной проблеме, для студентов-медиков и парамедиков может иметь положительное влияние на долгосрочные навыки надлежащего назначения. Использование учебника ВОЗ (75), предназначенного для поддержки сконцентрированного на проблеме обучения для студентов-медиков, продемонстрировало положительный эффект на навыки назначения у студентов семи медицинских факультетов (76).

В странах с ограниченными ресурсами общепринято приготовление противомикробных препаратов неуполномоченными лицами с недостатком соответствующих знаний. В исследовании 40 выбранных случайно пунктов здравоохранения в Гане, только 8,3% фармацевтов имели предварительное

официальное обучение (77). Брунетон и др. (78) обнаружил, что продавцы медикаментов в семи африканских странах, расположенных в регионе Сахары, часто рекомендовали противомикробные препараты, отсутствующие в региональном Списке необходимых медикаментов, и редко советовали пациенту обратиться к врачу.

Улучшение образованности лиц, назначающих препараты и фармацевтов, не являющихся врачами, в вопросах медикаментов – еще один рекомендуемый шаг по улучшению применения медикаментов. Исследование в Гане показало, что образовательные вмешательства, обращенные фармацевтам, значительно улучшили использование медикаментов путем увеличения процента соответствующим образом маркированных контейнеров и расширением знания пациента о своих медикаментах (77). Вмешательства, направленные на местных торговцев медикаментами на Филиппинах, значительно улучшили качество их практики (79).

Отсутствие доступа к информации

Даже относительно хорошо обученным лицам, назначающим препараты, не хватает современной информации, необходимой для принятия соответствующих решений о назначении. Это приводит к чрезмерному применению новейших противомикробных веществ, чаще более широкого спектра действия. Напротив, недостаток данных наблюдения и современных руководств по лечению могут привести к нецелесообразному назначению более старых противомикробных препаратов, которые либо уже не эффективны из-за появления устойчивости, либо их следовало бы заменить новейшими веществами с улучшенной рентабельностью или меньшей токсичностью.

Применение руководящих принципов клинической практики – основная стратегия управления в любой системе здравоохранения для улучшения диагноза и лечения. Исследования показали, что, несмотря на изобилие руководящих принципов, без их активного распространения они мало воздействуют на клиническую практику (80). Факторы, повышающие вероятность принятия

руководящих принципов, включают в себя местное вовлечение конечного потребителя в процесс разработки, представление ключевых элементов в виде простого алгоритма или протокола, а также распространение многокомпонентной программы, включающей интерактивное образование, контроль соблюдения и усиление положительных изменений. Сочетание национальных руководящих принципов в назначении и образовательных кампаний по целесообразному применению противомикробных препаратов, нацеленное на лица, назначающие препараты, имело определенный успех в снижении распространенности особой устойчивости к противомикробным препаратам (7). Отмечался также некоторый успех в использовании образовательных кампаний, направленных на то, чтобы лица, назначающие препараты, и пациенты признали, что не все инфекции требуют применения противомикробных препаратов. В одну из таких кампаний было включено послание к родителям, отговаривающее их отправлять своих заболевших детей в дневные учреждения, во избежание передачи инфекции (81).

Недостаток диагностической помощи

Недостаток доступности или использования соответствующего диагностического оборудования и затянутые по времени или неточные результаты диагностики способствуют тому, что лица, назначающие препараты, предусматривают возможность того, что инфекция является причиной заболевания пациента, даже если это не так (58). В частности, отсутствие точных анализов в месте получения помощи для постановки быстрого диагноза – существенная проблема для многих заболеваний, и это – область, в которой будущие исследования могли бы быть очень полезными. Более целесообразным можно считать эмпирическое лечение инфекций с умеренно четким клиническим проявлением, чем инфекций с нераспознаваемым проявлением, т.е. малярии, проявляющейся только лихорадкой. В последней ситуации отличительный диагноз может быть широким, и поэтому протоколы эмпирического лечения обязательно должны быть широкими, и вести к большей вероятности ненужного лечения противомикробными препаратами. Подробная история заболевания и доступ к соответствующему диагностическому оборудованию позволяют сузить отличительный диагноз и сделать лечение более прицельным. Изучение

"невооруженных" врачей в одном районе Бангладеш показало, что противомикробные препараты назначались 60% всех пациентов, осмотренных в районах, без диагностических условий, это – более высокий уровень, чем отмеченный в других районах (82). Другие исследования обнаружили те же результаты (83,84). В развитых странах, эмпирическое лечение противомикробными препаратами иногда считается более рентабельным, чем ожидание лабораторного подтверждения наличия инфекции перед началом лечения.

Для случаев острых респираторных инфекций, диареи и малярии у детей, болезней, передающиеся половым путем у взрослых, были разработаны алгоритмы лечения (55,85,86). Эти диагностические и терапевтические алгоритмы основаны на подробном исследовании, в основном в регионах с малыми ресурсами, в которых клинические проявления у пациентов были сопоставлены с последующим микробиологическим подтверждением заболевания. Этот синдромный подход, в частности, применяется в условиях здравоохранения с ограниченными диагностическими возможностями, поскольку он позволяет применить рациональный подход для определения необходимости лечения противомикробными препаратами и наиболее целесообразные вещества.

Боязнь плохих клинических исходов

Лица, назначающие препараты, могут чрезмерно применять противомикробные препараты из-за того, что они боятся, что их пациенты могут пострадать от плохих последствий при отсутствии такого лечения. Назначение только из предосторожности возрастает, если есть диагностическая неуверенность, недостаток знаний лица, назначающего медикаменты, об оптимальных диагностических подходах, отсутствие возможности проверить исполнение пациентом рекомендаций, или боязнь возможных споров (87,88).

Понимание требований и предпочтений пациента

Понимание лицами, назначающими препараты, ожиданий и требований пациента значительно влияет на практику назначения (22,23,58,87,89). Хотя это понимание может быть неправильным, оно приводит к бесконечному циклу, в котором у пациентов, постоянно получающих ненужные противомикробные препараты, появляется неверное представление о том, что противомикробные препараты часто необходимы при большинстве болезней и, поэтому, они требуют их чрезмерно (22,90). Лица, назначающие препараты, и фармацевты могут также отвечать на спрос на определенные формы противомикробных препаратов у пациентов, например капсулы, вместо таблеток. В некоторых культурных условиях противомикробные препараты, получаемые в виде инъекций, считаются более эффективными, чем пероральные формы. Это чаще связано с чрезмерным назначением инъекционных веществ широкого спектра в случаях, когда пероральное вещество узкого спектра было бы более целесообразным (61).

В попытке снизить повторные визиты пациентов на консультации, Макфарлейн и др. (23) обработали листовки с информацией пациентов о кашле. Среди пациентов, которым не были назначены противомикробные препараты, те, кому были розданы опросные листы, реже приходили на повторную консультацию; хотя этот показатель не был статистически значимым. Было предложено использование техники отложенного назначения, если врачи считали, что пациенты оказывают на них давление, требуя назначить противомикробные препараты (45,87). Некоторые врачи говорят, что они обещали бесплатный повторный визит, если пациенты посчитают, что необходима повторная консультация из-за того, что они не получали противомикробные препараты (87).

Экономические стимулы

Многие работники здравоохранения ведут практику в окружении финансовых стимулов к назначению и изготовлению большего количества медикаментов в целом либо каких-либо определенных видов. Лица, назначающие препараты, могут опасаться потенциальной потери клиентуры и дохода в будущем, если они не отвечают на требования назначить противомикробные препараты (91). Более того, в некоторых странах лица, назначающие препараты, получают прибыль как

от назначения, так и от приготовления противомикробных препаратов, поскольку в их финансовых интересах - назначать противомикробные препараты, даже если они клинически не показаны. Дополнительная прибыль иногда может быть получена при рекомендации новейших более дорогих противомикробных препаратов, в предпочтении более старым и дешевым веществам. Известно, что в странах, где труд врача плохо оплачивается, фармацевтические компании платят комиссионные лицам, назначающим их продукцию (92). На практику назначения могут также влиять и менее прямые стимулы: финансовая помощь для посещения собраний, увеселения или оплата за внесение пациентов в список участвующих в изучении рынка. Даже в системах здравоохранения, где нет открытого стимула назначать, обычно нет и открытого стимула не назначать (8).

Желательно свести к минимуму финансовые конфликты интересов в принятии терапевтических решений поставщиками здравоохранения, такие как: разрешение врачам получать прибыль от изготовления медикаментов, которые они назначают, или разрешение фармацевтам, торгующим медикаментами, еще и назначать их. Коаст и др. (9), а также Смит и Коаст (93) изучили экономические перспективы политики, используемой для уменьшения устойчивости к противомикробным препаратам. Они обсуждают такие меры, как регулирование (контролирование назначений путем политики и руководящих принципов, или ввод в действие глобального лимита на назначение противомикробных препаратов), разрешения (позволить врачам назначать противомикробные препараты в определенном количестве на одно разрешение) и налоги (взимание налогов на противомикробные препараты). В своей модели они полагают, что использование разрешений может стать способом по снижению устойчивости к противомикробным препаратам.

Несколько стран ввели стратегии компенсации поставщикам здравоохранения, которые призваны способствовать тому, чтобы врачи ограничивали общий лимит применения медикаментов, и часто позволяют иметь доли в образующейся финансовой экономии. Примерами таких стратегий являются подушные выплаты, которые включают фармацевтические расходы, владение фондами общей практики (94) и бонусы, связанные с бюджетами практикующих фармацевтов. В

то время, как такие стратегии могут снизить нецелесообразное применение противомикробных препаратов, они также могут снизить и целесообразное применение. Тем не менее, ряд скандинавских исследований предложили сделать надежными и эффективными национальные политики в вопросе антибиотиков совместно с изменениями в политике возмещения (95,96,97).

Равноправное воздействие и социальные нормы

В исследованиях фокусных групп лица, назначающие препараты, выражали беспокойство по поводу того, что, если они не будут назначать противомикробные препараты, пациенты будут искать другие источники лечения, где они смогут получить противомикробные препараты (91). Кроме того, врач, предлагающий последние и часто наиболее дорогие и имеющие широкий спектр антибиотики, может восприниматься как более информированный и подходящий источник здравоохранения.

Понимание моделей назначения – очень важно для определения сфер потенциального вмешательства для улучшения применения (58). Модели применения медикаментов и манеры назначения, включая влияние различных социальных воздействий и давления со стороны пациента, могут быть описаны с использованием показателей и методики в учебнике ВОЗ “Как исследовать применение медикаментов в условиях здравоохранения” (98). После проведения в жизнь вмешательств по улучшению применения медикаментов, для измерения воздействия могут быть использованы те же самые показатели.

Факторы, связанные с рабочим окружением лиц, назначающих препараты

В напряженной клинической практике у поставщиков здравоохранения может не быть достаточно времени для объяснения пациентам, почему они выбрали для назначения или почему не назначают лечение противомикробными препаратами (99). Некоторые клиницисты в такой ситуации считают, что назначать противомикробный препарат просто более рационально по времени. Недостаток конфиденциальности в условиях проведения консультации также может повлиять на манеру назначения, поскольку некоторые случаи, такие как сепсис

мочеполовых путей и болезни, передающиеся половым путем, требуют взятия образцов для диагностики и (или) врачебного осмотра, что трудно осуществить публично. Недостаток возможности для работников здравоохранения следить за своими пациентами для оценки успехов после лечения, а также плохая непрерывность лечения в целом отрицательно влияют на общение и развитие доверия между пациентом и поставщиком здравоохранения. Поэтому часто легче и для лица, назначающего препарат, и для пациента, если противомикробный препарат назначается при первом контакте.

Отсутствие соответствующего законодательства или соблюдения законодательства

Отсутствие соответствующего законодательства или его соблюдения может привести к быстрому увеличению местностей, где необученные или плохо обученные лица, будут приготавливать противомикробные препараты, что приведет к чрезмерному и нецелесообразному применению (смотрите Часть 5).

Несоответствующая инфраструктура обеспечения медикаментами

Во многих частях света способность лиц, назначающих препараты, и фармацевтов обеспечивать соответствующее лечение противомикробными препаратами ограничена недостатком необходимых медикаментов (100).

Часть 3

СТАЦИОНАРЫ

Рекомендации для вмешательства

Руководство:

- 3.1 Создать программы контроля над инфекцией, основанные на лучшей текущей практике, с обязанностями эффективного руководства устойчивостью к противомикробным препаратам в больницах, и обеспечить, чтобы все стационары имели доступ к такого рода программам.
- 3.2 Создать эффективные больничные комитеты по терапии, с обязанностями надзора за применением противомикробных препаратов в больницах.
- 3.3 Развивать и постоянно совершенствовать основные принципы лечения противомикробными препаратами и профилактики, и больничные рецептуры противомикробных препаратов.
- 3.4 Контролировать применение противомикробных препаратов, включая количество и схемы применения, и передавать результаты назад лицам, назначающим препараты.

Диагностические лаборатории:

- 3.5 Обеспечить доступ к услугам микробиологической лаборатории, которая совпадает с уровнем больницы, т.е. вторичным, третичным.
- 3.6 Гарантировать выполнение и качество соответствующих диагностических анализов, микробной идентификации, анализов чувствительности основных патогенов к противомикробным препаратам, а также своевременный и соответствующий отчет о результатах.
- 3.7 Обеспечить, чтобы лабораторные данные регистрировались, предпочтительно в базах данных, и использовались для составления клинически- и эпидемиологически полезных отчетов о наблюдениях над моделями устойчивости среди обычных патогенных микроорганизмов и инфекций в своевременном виде с обратной связью с лицами, назначающими препараты, и с программой контроля над инфекцией.

Взаимодействие с фармацевтической промышленностью:

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

Введение

Стационары – важная составляющая проблемы устойчивости к противомикробным препаратам во всем мире. Сочетание пациентов с высокой восприимчивостью, интенсивным и продолжительным применением противомикробных препаратов, а также перекрестных инфекций, привело к инфекциям с высоко-устойчивыми бактериальными патогенными микроорганизмами, такими как мульти-устойчивые грам-отрицательные палочки, ванкомицин-устойчивые энтерококки (ЭУВ) и метициллин-устойчивые *Staphylococcus aureus* (МУСА), а также устойчивые грибковые инфекции. Некоторые из этих устойчивых штаммов распространились теперь за пределы стационара, вызывая инфекции в обществе. Стационары являются также конечными пунктами лечения для многих пациентов с тяжелыми инфекциями из-за устойчивых патогенных микроорганизмов, приобретенных в обществе, включая пенициллин-устойчивые *Streptococcus pneumoniae*, мульти-устойчивые сальмонеллы и мульти-устойчивые *Mycobacterium tuberculosis*. Во время эпидемии СПИДа, можно ожидать, что распространенность таких инфекций как в обществе, так и в стационаре увеличится. Стационары, таким образом, могут служить и местом возникновения, и источником устойчивых патогенных микроорганизмов, которые могут позднее проникать в общество и в места лечения хронических заболеваний.

Контроль над инфекцией

Передача высокоустойчивых бактерий от пациента к пациенту в пределах стационара (патогенная передача) усиливает проблему устойчивости к противомикробным препаратам и может привести к инфицированию пациентов, не получающих противомикробные препараты. Может также происходить передача устойчивых к противомикробным препаратам штаммов от персонала стационаров к пациентам, либо наоборот. Основным элементом в снижении до

минимума такого рода горизонтальной передачи инфекции внутри стационаров является пристальное внимание к практике контроля над инфекцией (101).

Обычным является неудачи во внедрении простых вариантов контроля над инфекцией, таких как мытье рук и смена перчаток до и после контакта с пациентами (102,103,104,105). В некоторых случаях, в особенности в регионах с малыми ресурсами, это может происходить из-за отсутствия подходящих условий для мытья рук. Однако недостаточное мытье рук, как правило, является следствием отсутствия признания его важности в поддержании хорошего контроля над инфекцией, недоукомплектования штата или забывчивости работника здравоохранения. Независимо от причин, слабая практика контроля над инфекцией приводит к увеличению распространения устойчивых бактериальных штаммов в стационаре и местах здравоохранения. Оказывается, что распространение устойчивости расширяется, поскольку пациенты быстрее передвигаются из палат интенсивного лечения в общие палаты, а затем в общество, или из стационаров в частные лечебницы (51,106,107).

Инфекции также могут передаваться через нестерильное инъекционное и хирургическое оборудование. В результате исследования условий здравоохранения в Танзании, выяснилось, что 40% предположительно стерилизованных игл и шприцев были загрязнены бактериями (61). Плохое обеззараживание или отсутствие стерилизации оборудования может иметь огромное влияние на распространение вирусной инфекции, такой как ВИЧ (108), гепатит В и С. Повторное использование одноразовых игл и шприцев сыграло главную роль в распространении вирусного гепатита, вслед за программами иммунизации в некоторых странах, и среди лиц, применяющих медикаменты внутривенно (109,110,111,112). Любая практика, допускающая распространение инфекции, допускает и распространение устойчивой инфекции.

Деятельность по контролю над инфекцией координируется лучше всего при помощи активной и эффективной программой контроля над инфекцией. Исследование в рамках Программы эпидемиологического контроля над патогенными инфекциями (SENIC) , проведенное Центром контроля над

заболеваемостью (ЦКЗ), и охватывающее большое количество больниц в США, показало, что больницы, в которых работают программы контроля над инфекцией с сильными элементами и наблюдения, и контроля, эффективно снижали показатели патогенной инфицированности (113,114,115). В частности, такие вмешательства, как образовательные и стимулирующие программы, усовершенствование оборудования, и осуществление обратной связи, могут увеличить строгое соблюдение правила мытья рук (104). Барьерные меры предосторожности показали себя эффективными в снижении уровня передачи инфекции и, в связи с этим, распространения устойчивости. Мэйер и др. (116) показали, что улучшенное мытье рук и использование перчаток и халатов снижало уровень инфекции.

Что касается контроля устойчивости к противомикробным препаратам в пределах стационара, основные признаки эффективности происходят из управления вспышками или скоплениями устойчивых инфекций. В таких ситуациях эффективными были различные способы, в том числе: целевое группирование инфицированных пациентов, усовершенствованное наблюдение, изоляция или строгие барьерные меры предосторожности, ранний отказ или перемена в применении противомикробных препаратов.

Ключевыми элементами эффективной программы контроля над инфекцией являются:

- разработка и внедрение соответствующих барьерных мер предосторожности (мытьё рук, ношение перчаток и халатов) и изолирующих процедур
- соответствующая стерилизация и дезинфекция инструментов и оборудования
- применение методов асептики во время медицинских и сестринских процедур
- обучение персонала здравоохранения соответствующим способам стерильности и процедурам контроля над инфекцией
- поддержание соответствующего дезинфекционного и санитарного контроля больничной среды, включая воздух
- активное наблюдение инфекции и устойчивости к противомикробным препаратам, с анализом данных и обратной связью с лицами, назначающими препараты, и другим персоналом

- распознавание и исследование вспышек или скоплений инфекции.

У программы должен быть квалифицированный председатель и штат, а также ресурсы, необходимые для достижения этих целей. Наиболее эффективная команда контроля над инфекцией состоит из: врача (предпочтительно имеющего образование по инфекционным заболеваниям), микробиолога, среднего медперсонала по контролю над инфекцией, фармацевта (ов) и представителей руководства больницы, отвечающих за вопросы повседневного управления устойчивостью. Еще большая эффективность может быть достигнута совмещением членства в команде контроля над инфекцией и больничном комитете по терапии.

В некоторых странах может быть трудным обеспечить соответствующие условия для оптимальной практики контроля над инфекцией, включающие достаточное количество раковин и чистых полотенец для регулярного мытья рук между контактами с пациентами. Тем не менее, такие условия жизненно важны, если необходим контроль над передачей патогенных инфекций. Мытье рук, методы изолирования, достаточное количество коек (и расстояния между ними), а также чистая вентиляция необходимы в стационарах для предотвращения распространения бактерий, включая устойчивые штаммы.

Контроль применения противомикробных препаратов в стационарах

Стационары предоставляют собой важную обучающую площадку для студентов относительно практики назначения лечения. К сожалению, назначение противомикробных препаратов в стационарах – часто нерационально. В результате анализа практики назначения в десяти исследованиях обучающихся больниц по всему миру, от 41% до 91% всех назначений противомикробных препаратов считались нерациональными (117). Модели назначения становятся закрепившимися и, если они не согласуются с руководящими принципами лечения противомикробными препаратами, они могут иметь огромный эффект на возникновение устойчивых патогенных микроорганизмов и на аптечный бюджет стационара, если медикаменты дорогие. Для многих клиницистов обычным источником информации о больничном применении противомикробных

препаратов является литература, предоставляемая представителями фармацевтических фирм. Такая информация может быть менее объективной, чем национальные или региональные руководящие принципы лечения (смотрите Часть 7).

Профилактика противомикробными препаратами перед хирургическими процедурами – обычная причина чрезмерного назначения во многих стационарах. Многочисленные исследования отметили те процедуры, в которых пациенты получили пользу от такой профилактики, и те, в которых не получили (118,119,120,121,122,123,124), но нецелесообразная профилактика все еще широко используется. Другая проблема – это продолжение применения противомикробных препаратов, первоначально назначенных в качестве профилактики, намного дольше необходимого послеоперационного периода от 12 до 24 часов, без четкого медицинского показания, кроме мнения хирурга. Такие модели назначения влекут за собой высокий уровень воздействия противомикробных препаратов среди госпитализированных пациентов, что потенциально ведет к высокому уровню колонизации устойчивых патогенных микроорганизмов и связанной с антибиотиками диареи. По этим причинам были использованы различные подходы для изменения практики назначения противомикробных препаратов в обстановке стационара. Все это имело целью снижение общего потребления противомикробных препаратов и изменение способа применения в пользу режимов, наименее благоприятствующих появлению устойчивых штаммов.

Больничные комитеты по терапии

Действенный и эффективный больничный комитет по терапии считается ключевым элементом контроля применения противомикробных препаратов в стационарах, хотя имеется ограниченное число опубликованных данных, поддерживающих эту точку зрения, также мало данных и о влиянии больничных комитетов по терапии в развивающихся странах. Однако, их благотворная роль в содействии рациональным моделям назначения, контроле над применением медикаментов и сдерживании расходов хорошо известна в развитых странах (125,126). По этой причине организация такого комитета считается важной.

Исходное условие, по которому любому клиницисту может быть позволено применять любой противомикробный препарат, который он считает необходимым, без процесса равноправного обсуждения – как правило, противоречит оптимизации применения противомикробных препаратов. Всем клиницистам следует быть готовыми оправдать свои модели применения противомикробных препаратов.

Следующие действия представляют некоторые из основных ролей эффективного комитета по терапии.

- Разработка в письменном виде политики и руководящих принципов для целесообразного применения противомикробных препаратов в стационаре, основанных на местных данных по наблюдению устойчивости. Политика должна разрабатываться на местах, при широком вкладе и единодушии со стороны поставщиков здравоохранения и микробиологов.
- Отбор и поставка соответствующих противомикробных препаратов в аптеку после обсуждения местных клинических нужд.
- Основание официальных связей с комитетом по контролю над инфекцией, предпочтительно с некоторым совмещением членства.
- Определение обзорной программы по использованию противомикробных препаратов, с регулярным контролем и обратной связью с поставщиками, а также развитие активного наблюдения за характером и количеством применения противомикробных препаратов в стационаре.
- Надзор за применением противомикробных препаратов посредством системы контроля используемого количества и показаний к применению.

Что касается последнего пункта, важно признать, что такой сбор кажущихся базовых данных будет нелегко осуществить с точностью, даже в лучших медицинских центрах. Тем не менее, точная информация о применении противомикробных препаратов существенна для принятия рациональных решений и переработки данных об устойчивости к противомикробным препаратам. В тех системах, где данные о назначениях собираются ежедневно, обзор (или проверка) использования в сочетании с данными обратной связи с лицами, назначающими препараты, стали обычной стратегией влияния на модели практики назначения.

Успех программ проверки и обратной связи разнородный (127). Программы проверки и обратной связи, использующие образцы данных о назначениях, собранные вручную, и простые показатели выполнения, были успешными в улучшении назначения антибиотиков в некоторых развивающихся странах (53). Хотя снижение в распространении устойчивости может быть достигнуто при использовании программ контроля, поскольку контроль ослаблен, распространение устойчивых к медикаментам организмов может снова быстро увеличиться (128).

Формуляры

Больничные формуляры, или списки медикаментов, ежедневно имеющихся на складе больничной аптеки для применения стационарными и амбулаторными пациентами, руководят параллельными процессами выбора, поставки и снабжения противомикробными препаратами, и представляют собой средство для снижения нецелесообразного назначения противомикробных препаратов и уменьшения расходов. В сочетании с клиническими руководящими принципами, формуляры способствуют соответствующему применению предпочтительных медикаментов внутри каждой категории противомикробных препаратов. Формуляры противомикробных препаратов должны соотноситься с местными или региональными принципами лечения и должны в идеале основываться на относительных данных эффективности, рентабельности и местных моделях устойчивости (129). Это, однако, является сложным в некоторых стационарах. В американском обзоре, в котором большинство стационаров внедрили формуляры в качестве метода снижения расходов на противомикробные препараты, многие отметили, что расходы в действительности возросли – обычно считалось, что это благодаря устойчивости к медикаментам (130). Хотя некоторые авторы высказали мнение о том, что ограничивающие формуляры стационаров в действительности могли способствовать селекции устойчивых бактерий путем сужения и концентрации отборочных воздействий, есть некоторые данные, поддерживающие эту точку зрения (131). Таким образом, формуляры полезны для того, чтобы избежать ненужного хранения ряда противомикробных препаратов, которые дублируют свой спектр, и для укрепления важности хорошего понимания клиницистами целесообразного ряда противомикробных препаратов. Однако

непонятна особая эффективность формуляра в снижении возникновения устойчивости к противомикробным препаратам.

Циклирование антибиотиков

Циклирование противомикробных препаратов внутри учреждения здравоохранения было предложено в качестве возможного вмешательства для снижения устойчивости к медикаментам. Данный способ чередует формулярные противомикробные препараты между классами медикаментов каждые два месяца и теоретически снижает отборочное воздействие одного класса противомикробных препаратов (132). Однако в недавнем обзоре этой темы не было доказательства, что циклирование снижает устойчивость к противомикробным препаратам (133). Циклирование может иметь только временный эффект на модели устойчивости и, в конечном счете, может просто заменить одну проблему устойчивости другой (134).

Применение руководств по клинической практике и лечению

Руководства по клинической практике (80) могут улучшить процесс принятия решений и, таким образом, улучшить лечение пациента. Они должны разрабатываться на местах или в регионах при широком участии и согласии, и должны, если возможно, использовать информацию из данных местного наблюдения. Программы, использующие руководства по клинической практике, подкрепленные другими вмешательствами, такими как образование и равноправная рецензирование, более эффективны, чем программы без такой поддержки (135). В обзорном исследовании одного стационара с компьютеризованной системой руководства назначениями, которая способствует целесообразному применению противомикробных препаратов, анализ тенденций показал, что модели устойчивости в отобранных приобретаемых в стационаре инфекциях, становились устойчивыми в течение семилетнего периода (136). Другое исследование отметило снижение в одном типе устойчивости, когда был применен контроль над отобранными веществами, но увеличение устойчивости к другим противомикробным препаратам которые не контролировались, так называемый эффект "сжатия воздушного шара" (137). Тем не менее, руководства по лечению особенно полезны в странах с малыми ресурсами, где они могут быть

использованы для ведения протоколов лечения и ограничения количества ряда противомикробных препаратов, хранящихся на складах аптек. Однако такие руководства по лечению необходимо развивать осторожно и периодически пересматривать их внедрение. Их целесообразность зависит от точности и современности наблюдения над устойчивостью, а также от данных о клинических результатах.

Другие способы контроля или изменения применения противомикробных препаратов в больницах

Были проверены несколько видов новаторских способов руководства назначением и приготовлением противомикробных препаратов; некоторые показали эффективными в изменении применения противомикробных препаратов в обстановке стационара. Формы заказа противомикробных препаратов были использованы со смешанным успехом, показав улучшение назначения противомикробных препаратов в некоторых стационарах, и не показав в других (138,139,140). Автоматический обзор применения отобранных противомикробных препаратов консультантом или автоматическое прекращение приема противомикробного препарата после определенного периода, может также снизить ненужное применение (46). Однако эти методы контроля являются либо трудоемкими, либо требуют довольно сложного компьютеризованного аптечного учета, что не является общедоступным.

Комплексные вмешательства

В качестве решения были предложены многодисциплинарный и комплексный подходы к снижению применения противомикробных препаратов в стационарах (105,141,142,143). Руководители больниц, клиницисты, специалисты по инфекционным болезням, врачи, работающие с контролем над инфекцией, микробиологи, клинические эпидемиологи, больничные фармацевты - все играют свою роль, но координирование их деятельности жизненно важно. Такая деятельность включает отбор формулярных медикаментов, разработку основанных на формуляре руководств, контроль и оценку применения медикаментов, наблюдение и отчеты по моделям бактериальной устойчивости, обнаружение и соответствующее лечение пациентов с устойчивыми

микроорганизмами, а также развитие и наблюдение за практикой контроля над основными инфекциями (143). Может также рассматриваться взаимодействие с фармацевтической промышленностью, в том числе соответствующий контроль доступа представителей сбыта к клиническому штату и контроль за финансируемыми промышленностью образовательными программами для поставщиков. Целевая политика контроля над противомикробными препаратами в сочетании с улучшенной гигиеной и образованием снизили устойчивость к противомикробным препаратам в некоторых условиях (144,145). Однако в одном из исследований, образование лиц, назначающих препараты, в сочетании с больничной политикой контроля над противомикробными препаратами привели к снижению расходов на противомикробные препараты и улучшению назначений, но только ограничили изменения устойчивости (146).

Микробиологическая лаборатория и устойчивость к противомикробным препаратам

Замедленные или неправильные данные лабораторной диагностики часто приводят к длительной эмпирической терапии противомикробными препаратами (Смотрите также Части 2 и 5). Стационарная микробиологическая лаборатория играет важную роль в распознавании и наблюдении устойчивости к противомикробным препаратам, как внутри больницы, так и в обществе. Лаборатория обязана предоставлять диагностические анализы высокого качества для правильной идентификации инфекции и точный анализ восприимчивости противомикробных препаратов, для ведения соответствующего лечения. Необходимы: хорошо обученный персонал, достаточное материально-техническое снабжение, и внутренний контроль качества, а также внешние процедуры обеспечения качества. Лаборатория должна производить и распространять значимые данные местного наблюдения о доминирующих патогенных микроорганизмах/синдромах и их моделях устойчивости к противомикробным препаратам. Лаборатория должна работать в тесной связи с персоналом больницы, ответственным за инфекции, с терапевтическим комитетом больницы, и с поставщиками, для обеспечения проверки и отчетности по соответствующим противомикробным препаратам, чтобы распознать вспышки

или необычные инфекции, а также определить тенденции в устойчивости к противомикробным препаратам. Имеется в наличии программное обеспечение, например WHONET (ВОЗНЕТ), для облегчения анализа и обмена данными (147). В зависимости от ресурсов лаборатория также должна проводить специализированные анализы, т.е. молекулярное классифицирование бактериальных штаммов, помогать эпидемиологическим исследованиям.

Взаимодействие между стационаром и обществом

После прекращения приема препаратов в стационаре пациенты все еще могут быть инфицированы или являться носителями устойчивых бактерий, полученных в стационаре. В целом необходимы небольшие объемы действий в таких обстоятельствах, если пациент здоров и прекращает прием, находясь дома. Однако – это вероятный механизм, посредством которого высоко устойчивые, полученные в стационаре патогенные микроорганизмы, распространяются в обществе. Более важен перевод таких пациентов в места лечения хронических заболеваний, где они оказываются источниками штаммов, которые впоследствии распространяются в окружающей их обстановке. Для того, чтобы принять соответствующие меры предосторожности, после перевода в лечебное учреждение пациенты, известные как инфицированные устойчивыми патогенными микроорганизмами или носители, обычно должны быть идентифицированы.

Часть 4

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРОДОВОЛЬСТВЕННОМ ЖИВОТНОВОДСТВЕ

Данная тема была предметом особых консультаций, результатом которых явились "Глобальные принципы ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам у животных, выращиваемых для употребления в пищу"* . Полное описание всех рекомендаций содержится в указанном документе, здесь же воспроизведено только краткое изложение.

Краткое изложение:

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

* http://www.who.int/emc/diseases/zoo/who_global_principles.html

Введение

Применение противомикробных препаратов в продовольственном животноводстве может воздействовать на здоровье человека присутствием осадков медикамента в пище и, в частности отбором устойчивых бактерий у животных. Последствия такого отбора включают:

- возрастающий риск передачи устойчивых патогенных микроорганизмов человеку через прямой контакт с животными или через потребление зараженной пищи или воды
- передачу устойчивых генов от животных бактериальной флоре человека. Все больше данных отмечают, что нецелесообразное применение противомикробных препаратов представляет собой риск здравоохранения (148,149,150,151).

Факторы, связанные с появлением устойчивости к противомикробным препаратам у продовольственных животных и в фермерском производстве оказываются теми же, что отвечают за подобную устойчивость у человека. Обычным является недостаточное понимание и обучение принципам целесообразного применения, а также влияния нецелесообразного применения противомикробных препаратов на устойчивость, среди фермеров, ветеринаров, лиц, назначающих препараты и фармацевтов.

Существует три формы применения противомикробных препаратов у животных – профилактика, лечение и стимулирование роста. В целом наибольшие количества противомикробных препаратов применяются как постоянные добавки для профилактики или стимулирования роста в выкармливании стад животных и стай домашней птицы. Это подвергает большое количество животных, независимо от из состояния, часто субтерапевтическим концентрациям противомикробных препаратов (152). Более того, недостаток диагностических услуг и высоких расходов на них, означает, что большинство случаев терапевтического применения противомикробных препаратов у животных является скорее эмпирическим, чем основанным на подтвержденном в лаборатории заболевании. Для животных или птиц, выращиваемых большими стадами или стаями, обнаружение нескольких больных особей обычно приводит к тому, что лечению подвергается все стадо или стая во избежание быстрого распространения

инфекции и потери поголовья. Очевидно, что это при большинстве болезней человека – ситуация иная, где решение обычно принимается о необходимости скорее индивидуальной терапии, чем эмпирического лечения всего населения. В дополнение к этим темам, ветеринары в некоторых странах зарабатывают до 40 % от своего дохода продажей медикаментов, поэтому отсутствует интерес ограничивать применение противомикробных препаратов (153,154).

Как в медицине человека, неэффективные и недостаточно сильные регулирующие механизмы, касающиеся поставки противомикробных препаратов, способствуют чрезмерному и нецелесообразному применению медикаментов. Расхождение между регулирующими требованиями и реальностью назначений и приготовления для животного применения противомикробных препаратов часто хуже, чем в медицине человека (155). Более того, противомикробные препараты, используемые как стимуляторы роста, в целом даже не считаются медикаментами и либо не лицензируются, либо лицензируются исключительно как пищевые добавки. Плохая гарантия качества производства в некоторых условиях приводит к поставкам не отвечающих стандартам медикаментов. Практика частной промышленности торговли противомикробными препаратами в лечебных, профилактических или стимулирующих рост целях для животных влияет на модели назначений и поведение ветеринаров, производителей питания и фермеров.

Подсчитано, что в Северной Америке и Европе около 50% объема всего выпуска противомикробных препаратов применяется у продовольственных животных и домашней птицы (156). Увеличивающаяся интенсивность производства мяса при условиях перепроизводства способствует увеличению применения противомикробных препаратов, поскольку они используются в субтерапевтических дозировках в качестве стимулятора роста, даются для профилактики и предупреждения заболеваний, и применяются в лечебных целях для лечения зараженных животных. В дополнение, нечистым оказывается воздействие на окружающую среду метаболитов противомикробных препаратов и неметаболизированных медикаментов в сточных водах животноводства.

Применение противомикробных препаратов в качестве стимуляторов роста

Некоторые противомикробные препараты, в частности те, что нацелены на Грам-положительные бактерии, связаны с увеличением темпа роста животных, при их применении в субтерапевтических количествах для кормления у продовольственных животных. Механизм этого эффекта точно не известен. Однако эти медикаменты также изменяют флору подвергшихся лечению животных, так, что она часто содержит бактерии, устойчивые к примененным противомикробным препаратам. Когда такие противомикробные стимуляторы роста принадлежат к классу таких же противомикробных препаратов, применяемых в медицине человека, эти устойчивые животные бактерии часто также устойчивы, т.е. кросс-устойчивы к важным противомикробным препаратам, применяемым для человека (157). Пять стимуляторов роста (бацитрацин, тилозин, спирамицин, виргиниамицин и авопарцин [схожее с ванкомицином вещество]) были недавно запрещены Европейским Союзом из-за опасений такой кросс-устойчивости (158,159).

Научные данные с точностью подтверждают, что применение авопарцина у животных, способствует увеличению совокупности энтерококков устойчивых к ванкомицину (ЭУВ) (160,161). Однако еще хуже определена степень, с которой скопление микробных генов у животных способствует распространению колоний ЭУВ и инфекции. ЭУВ являются причиной серьезных инфекций, в основном у госпитализированных пациентов со слабым иммунитетом. Такие инфекции – трудноизлечимы из-за ограниченного числа вариантов эффективного лечения и, поэтому, они связаны с увеличением заболеваемости и смертности.

Обеспокоенность вызывает также то, что гены, вызывающие устойчивость к ванкомицину, могут распространяться от энтерококков к другим бактериям, например *Staphylococcus aureus*, для которого ванкомицин является одним из медикаментов последней возможности.

Исследования, проведенные в Дании, показали, что запрет на применение ванкомицина у животных привел к снижению распространенности ЭУВ среди домашней птицы и свиней (162,163). Исследования, проведенные в Германии и

Нидерландах, также показывают, что запрещение авопарцина привело к снижению распространенности ЭУВ среди здоровых лиц в обществе (164,165). Швеция запретила применение стимуляторов роста для скота и домашней птицы в 1987 году и сконцентрировалась на внедрении методов предупреждения болезней, которые не действовали противомикробные препараты, а также на благоразумном применении противомикробных препаратов для терапевтических целей. Последующее потребление противомикробных препаратов в масштабе страны снизилось приблизительно на 50% (166,167). Более того, в Швеции распространенность устойчивости к противомикробным препаратам у патогенных бактерий, в отдельности от животных поддерживается на низком уровне распространенности с 1985 года (168).

Применение противомикробных препаратов, воздействующих на патогенные микроорганизмы, находящиеся в пище, например *Salmonella* и виды *Campylobacter*

Нетифоидные виды *Salmonella* и *Campylobacter jejuni* являются одними из наиболее часто распознаваемых причин бактериальной диареи у человека. Такие виды обычно передаются человеку через пищу или прямой контакт с животными (169). Данные показывают, что применение противомикробных препаратов у животных проводит селекцию на устойчивость среди нетифоидных видов *Salmonella*, ограничивая, таким образом, доступные эффективные варианты лечения (170,171,172). Недавним примером служит клон *Salmonella typhimurium* DT104, который распространился во многих странах, включая Соединенное Королевство, Германию и США. Он устойчив к часто применяемым веществам, в том числе ампициллину, тетрациклину, стрептомицину, хлорамфениколу и сульфонидам (171,173,174). Мульти-устойчивость к медикаментам также была отмечена у других видов *Salmonella* (175).

Вслед за внедрением флуороквинолонов для применения у продовольственных животных, появление серотипов *Salmonella* со сниженной восприимчивостью к флуороквинолонам наблюдалось в таких странах, как Франция, Германия, Ирландия, Нидерланды, Российская Федерация, Испания и Соединенное

Королевство (176,177,178). На настоящий момент накопилось мало документальных данных о влиянии этой устойчивости на здоровье человека, но есть озабоченность возможными последствиями на здоровье человека. Это было подтверждено недавней вспышкой *S. typhimurium* DT104, устойчивой к квинолону, в результате чего наблюдались неудачи в лечении у госпитализированных пациентов в Дании (179).

Введение применения флуороквинолона у домашней птицы было связано с впечатляющим ростом распространенности *Campylobacter jejuni*, устойчивой к флуороквинолону, обособленной в домашней птице, мясе птицы и у инфицированных людей (180,181,182). До применения флуороквинолона у домашней птицы не было отмечено случаев устойчивых штаммов у индивидов без предварительного воздействия этими веществами (178,183). Из-за своего широкого антибактериального спектра действия флуороквинолоны часто используются для эмпирического лечения желудочно-кишечных инфекций у тяжело больных пациентов или у пациентов с ослабленным иммунитетом. Устойчивость к флуороквинолону среди видов *Campylobacter* связана с более высоким уровнем неудач клинического лечения, чем с появлением восприимчивых штаммов, когда флуороквинолоны применяются для лечения болезней (184,185,186). Недавний обзор СПБА (187) предоставляет дополнительный материал на эту тему.

Часть 5

НАЦИОНАЛЬНЫЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА И СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Рекомендации для вмешательства

Пропаганда и межсекторные действия:

- 5.1 Придать сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам статус национального приоритета.
- Создать национальную межсекторную группу специалистов для решения задачи (включает профессионалов здравоохранения, ветеринаров, специалистов сельского хозяйства, производителей фармацевтической продукции, правительственных служащих, представителей средств информации, потребителей и другие заинтересованные стороны) для увеличения осведомленности об устойчивости к противомикробным препаратам, организовать сбор данных и надзор за местными группами специалистов. (Для практических целей такого рода группа специалистов может быть правительственной группой, которая получает вклад от многочисленных секторов).
 - Выделить средства для внедрения вмешательств по сдерживанию устойчивости. Эти вмешательства должны включать целесообразное применение противомикробных препаратов, контроль и предупреждение инфекции, а также исследовательскую деятельность.
 - Разработать показатели для контроля и оценки влияния стратегии сдерживания устойчивости к противомикробным препаратам.

Положения:

- 5.2 Ввести эффективную схему регистрации для точек приготовления препаратов.
- 5.3 Ограничить доступность противомикробных препаратов статусом «только по назначению», кроме особых обстоятельств, когда они могут изготавливаться по совету обученного профессионала здравоохранения.
- 5.4 Связать статус «только по назначению» с положениями по продаже, поставкам, приготовлению и допустимой деятельностью по

распространению противомикробных веществ; ввести механизмы для практикующих врачей по облегчению соответствия требованиям, и системы контроля соответствия.

- 5.5 Обеспечить, чтобы только противомикробные препараты, отвечающие международным стандартам качества, безопасности и эффективности, получали разрешение на продажу.
- 5.6 Ввести юридические требования к производителям по сбору данных и отчетности по распространению противомикробных препаратов (включая импорт/экспорт).
- 5.7 Создать экономические стимулы для целесообразного применения противомикробных препаратов.

Политика и руководящие принципы:

- 5.8 Создать и поддерживать современные национальные Принципы стандартного лечения (ПСЛ) и содействовать их внедрению.
- 5.9 Создать Перечень необходимых медикаментов (ПНМ), согласующийся с национальными ПСЛ, и обеспечить доступность и качество этих медикаментов.
- 5.10 Увеличить охват иммунизацией и другими мерами по предупреждению заболеваний, таким образом снижая необходимость в противомикробных препаратах.

Образование:

- 5.11 Увеличить до предела и поддерживать эффективность ПНМ и ПСЛ путем проведения соответствующих обучающих программ и курсов повышения квалификации для профессионалов здравоохранения на тему важности целесообразного применения противомикробных препаратов и сдерживания устойчивости к противомикробным препаратам.
- 5.12 Обеспечить, чтобы лица, назначающие медикаменты, имели доступ к утвержденной литературе по назначению для каждого медикамента.

Наблюдение устойчивости, применение противомикробных препаратов и заболеваемость:

- 5.13 Определить или разработать оборудованную справочную микробиологическую лабораторию для координирования эффективного эпидемиологически сильного наблюдения устойчивости к противомикробным препаратам в среде обычных патогенов в обществе, стационарах и других пунктах сферы здравоохранения. Стандарт таких лабораторных условий должен быть по меньшей мере на уровне рекомендации 3.6.
- 5.14 Приспособить и применять модельные системы ВОЗ по наблюдению над устойчивостью к противомикробным препаратам, обеспечить поток информации к национальным межсекторным группам специалистов, к органам, отвечающим за национальные ПСЛ и политику в сфере медикаментов, а также к лицам, назначающим медикаменты.
- 5.15 Ввести системы контроля над применением противомикробных препаратов в стационарах и в обществе, и связать полученные таким образом данные с информацией наблюдений над устойчивостью и заболеваемостью.
- 5.16 Ввести наблюдение над основными инфекционными заболеваниями и синдромами в соответствии с приоритетами страны, связать эту информацию с данными других наблюдений.

Введение

Необходимость поставить устойчивость к противомикробным препаратам среди первоочередных вопросов в национальной повестке дня является приоритетом в решении проблемы устойчивости. Национальные правительства и системы здравоохранения могут оказывать значительное влияние на ограничение появления и развития устойчивости к противомикробным препаратам посредством введения законодательных актов и политики, касающихся разработки, лицензирования, распределения и торговли противомикробными веществами. Правила здравоохранения и фармацевтики определяют способы применения противомикробных препаратов. Основные распорядительные схемы включают в себя профессиональное лицензирование, способность назначать и

приготавливать медикаменты, регистрацию медикаментов, качество продукта, ценообразование и движение медикаментов в системе снабжения. Хотя фармацевтические правила представляют собой сильное средство, их внедрение для влияния на модели применения противомикробных препаратов могут быть обоюдоострым мечом, и достигать как намеченных, так и не намеченных результатов. Например, активное принуждение, касающееся правил торговли противомикробными препаратами без назначения в аптеках и аптекарских магазинах может снизить ненужное применение, ограничивая, в то же время, доступ к соответствующему лечению, в особенности среди малоимущих. Ненамеченные результаты предложенных правил должны тщательно обдумываться перед внедрением и контролироваться во время их внедрения. Национальные правительства также несут ответственность за координирование сетей наблюдения и за направление образовательных усилий на улучшение понимания целесообразного применения противомикробных препаратов.

Законодательная деятельность – лицензирование медикаментов

Разрешение на торговлю

Во многих странах существуют законы, которые требуют, чтобы все медицинские продукты проходили через лицензирование до того, как они будут допущены к продаже. Разрешение на торговлю обычно следует за подробной оценкой данных, представленных заявителем, обычно отделом, назначенным правительством, а иногда с участием экспертной консультативной группы или групп. Некоторые страны готовы лицензировать новые медикаменты, на основании их первичного одобрения в других странах, таких как США и ЕС. Каким бы ни был процесс, основное требование состоит в том, что данные должны подтверждать качество, безопасность и эффективность продукта (188,189). Применение противомикробных препаратов, не соответствующих стандартам по каждому из этих трех параметров имеет последствия для здоровья человека и для устойчивости к противомикробным препаратам.

Качество

Как и со всеми медицинскими продуктами, контроль качества противомикробных веществ – жизненно важен для выдачи точной дозировки пациентам, т.е. доз,

которые показали себя как безопасные и эффективные во время клинических испытаний (188,189,190). Противомикробные вещества, содержащие дозу, менее указанной, могут быть причиной субоптимальных уровней циркулирования медикамента, что может привести как к терапевтической неудаче, так и к селекции штаммов, устойчивых к медикаментам. Схожие проблемы могут возникнуть в результате фальсифицированных продуктов, которые обычно содержат мало или не содержат вообще активного вещества, указанного на этикетке, и могут даже содержать совершенно другие активные составляющие. Бюро расследований фальсификаций оценило, что в 1991 году 5% всей мировой торговли было занято фальсифицированными товарами, при этом данный процент для фармацевтики, вероятно, был выше, поскольку она легко транспортируется (191). Чрезмерное содержание медикамента может привести к концентрации в организме с определенными неблагоприятными последствиями. Ненужно высокие концентрации могут также привести к заметному разрушению нормальной флоры и к возрастанию риска повышенной инфицированности, такой как грибковое заболевание и энтероколит *C. difficile*.

Необходимыми являются: учрежденная правительством проверка фабрик, производящих медикаменты для строгого соблюдения Надлежащей практики производства (НПП), с выдачей сертификатов на определенные периоды времени, соблюдением спецификаций продукта, установленных на время лицензирования, с устранением неразрешенных медикаментов с рынка. Строгий контроль над импортом и экспортом медикаментов для тех продуктов и производителей, которые были проверены и утверждены, может служить снижению риска, вызываемого не соответствующими стандартам и фальсифицированными медикаментами. Страны, проводящие контроль мест и анализ медикаментов, могут внести основной вклад в снижение производства продукции низкого качества и фальсифицированных продуктов.

Безопасность и эффективность

Масштаб и качество данных, представленных для содействия безопасности и эффективности новых медикаментов, определяются в основном требованиями Администрации Соединенных Штатов по питанию и медикаментам (АПМ),

Европейской Комиссии и Министерства здравоохранения, труда и социального обеспечения Японии (МЗТСО) (188,189,192).

Отдельные правила, изданные этими органами, совместно с деятельностью Международной конференции по гармонизации (193), сильно повлияли на содержание и проведение доклинических и клинических программ развития для производителей фармацевтики. Досье, отвечающие требованиям этих международных стандартов, общеприняты по всему миру, хотя могут быть дополнительные местные оговорки. Таким способом все страны могут получить пользу от программ развития высокого качества, которые лучше определяют безопасность и эффективность новых медикаментов. Одним словом, появление устойчивости, связанное с применением определенного противомикробного препарата, может рассматриваться как неблагоприятный показатель. Однако настоящие распорядительные и лицензирующие органы не рассматривают появление устойчивости в таком виде.

Страны, где нет систем соответствующей оценки безопасности и эффективности до и после лицензирования медикаментов, сталкиваются с повышенным риском воздействия медикаментов плохой эффективности и неприемлемой токсичности, а также с потенциально высоким проникновением на рынок фальсифицированных медикаментов. Образование Систем совместного использования отчетов об оценке облегчило оценку безопасности и эффективности противомикробных веществ странами с малыми ресурсами. Участвующие страны могут запросить подробные отчеты по фармацевтическим, доклиническим и клиническим данным, подготовленным органами, регулирующими медикаменты в других странах. Сеть отчетов об оценке продукта (ООП) и меры, принятые Европейским агентством по оценке медицинских продуктов (ЕАОМ) – это примеры схем, позволяющих странам иметь доступ к информации и помогающих в принятии решения о лицензировании. Более того, региональные ассоциации регулирующих органов, например AFDRAN (Африканская сеть органов по регулированию медикаментов) в Африке, способствовали применению одинаковых стандартов и требований для санкционирования медикаментов во многих странах.

Информация о назначении

Какими бы ни были официальные процедуры лицензирования медикаментов, содержание информации о назначении подлежит утверждению в разрешительных органах. Требования к международному выравниванию необходимого содержания информации о назначении и отчетности по данным о безопасности привели к разработке основной таблицы данных многими фармацевтическими компаниями (194,195). Они описывают минимальную информацию о назначении, в том числе противопоказания, предупреждения и возможные неблагоприятные реакции, что должно быть доступно потребителям во всех странах, где продукт имеется на рынке. Однако для всех компаний, особенно больших и многонациональных, может быть невозможным постоянно контролировать соответствие использования основных таблиц во всех регионах или требовать от национальных или региональных отделений полностью принимать установленные корпоративные стандарты. К тому же, в странах с недостаточным регулированием обеспечения наличия информации о назначении лицам, назначающим препараты, и потребителям, профессионалы здравоохранения могут почти или совсем не иметь доступа к материалам независимой оценки, касающимся противомикробных веществ (смотрите также Части 2 и 7).

Невозможность определить точно в информации о назначении виды инфекции, для которых в клинических испытаниях были выявлены безопасность и эффективность, может привести к применению противомикробных препаратов для еще не изученных состояний. Примером служит использование термина "инфекции нижних дыхательных путей" вместо определения видов пневмонии или бронхита, которые были изучены. Таким образом, без пристального внимания к деталям и к переводу, даже утвержденная информация о назначении может непреднамеренно способствовать нецелесообразному применению противомикробных препаратов.

Литература о продукте обычно отражает режимы приема и дозировки, которые проявили себя эффективными во время клинических испытаний для каждого показания. Важно определить оптимальный режим лечения противомикробными препаратами при различных заболеваниях для того, чтобы убедиться, что медикамент дается в соответствующей дозировке и в течение соответствующего

периода времени для максимизирования вероятности исцеления, в то же время, снижая до минимума риск токсичности. Режимы малой дозировки могут быть связаны с меньшей токсичностью, но могут привести к недостаточной концентрации медикамента для уничтожения бактерий в месте инфицирования, и поэтому могут способствовать развитию устойчивости среди подвергающихся воздействию патогенных микроорганизмов. И наоборот, режимы высокой дозировки могут привести к большему воздействию на нормальную флору организма, повышая вероятность суперинфекций, в том числе тех, что вызываются высокоустойчивыми болезнетворными патогенными микроорганизмами. Однако клинические испытания в поддержку утверждения противомикробного медикамента почти всегда спланированы, чтобы показать равноценность уже лицензированному сравнительному веществу. Поэтому существует тенденция использовать, возможно, без необходимости высокие дозировки или режимы продолжительного периода с тем, чтобы избежать любого риска неудачи лечения (196,197,198). Компании часто неохотно исследуют разнообразие доз и режимов лечения во время клинических испытаний нового медикамента из-за затрат на исследования и риска того, что не будет выполнено оговоренное разрешительное требование (199). Режимы дозировки в клинических испытаниях часто выбираются при помощи сравнения фармакокинетики медикамента у человека с восприимчивостью "in vitro" основных патогенных микроорганизмов. Все больше и больше фармакокинетические и фармакодинамические характеристики новых противомикробных веществ используются в доклинических исследованиях для лучшего прогнозирования оптимальных режимов клинической дозировки для человека (200,201,202). Пока этот подход не заменяет клинических испытаний, но и фармацевтическая промышленность и регулирующие органы признали, что он также может иметь преимущество в смысле снижения риска селекции среди устойчивых к медикаментам организмов.

Государственное законодательство: контроль над поставками, распределением и торговлей медикаментами

Некоторые страны не в состоянии контролировать поставки, распределение и торговлю медикаментами. Во многих регионах существует минимальный контроль над общественным доступом к противомикробным препаратам, их можно купить с прилавка без назначения (34,203). Существуют также отмеченные международные различия в видах розничных торговых точек, которые обеспечивают доступ к медикаментам, продающимся только по назначению и без назначения, а также в том, требуется ли данным точкам государственная регистрация. Там, где есть соответствующее законодательство относительно лицензирования медицинских продуктов, юридическая система классификации обычно определяет способ продажи, поставки и приготовления. В таких странах противомикробные вещества почти все – медикаменты, продающиеся только по назначению (МТН), а приготовление разрешено только в зарегистрированных точках и квалифицированным персоналом (204). В действительности, однако, степень исполнения законодательства и штрафы, налагаемые за нарушения, чрезвычайно отличаются в разных странах. К примеру, все соматические антибактериальные вещества в ЕС по закону подлежат контролю над назначением, хотя их можно приобрести с прилавка в аптеках в нескольких странах-членах ЕС (205). Противомикробные препараты можно купить без назначения во многих странах с малыми ресурсами (59,129,206). В исследовании аптечных магазинов в Найроби, было отмечено, что 64% аптек торговали противомикробными препаратами без назначений врачей, большинство продавали неполные курсы лечения по просьбе пациента (207). В исследовании деревенского района в Бангладеш из 95% всех потребляемых лекарственных веществ, полученных в аптеке, только 8% были назначены дипломированными врачами, одну треть этих медикаментов составляли противомикробные препараты (208). Плохое выполнение правила "только по назначению" почти во всех случаях связано с нецелесообразным применением противомикробных препаратов.

Хотя расходы на противомикробные вещества без назначения обычно покрываются пациентом, в некоторых регионах это может быть в действительности дешевле, чем совокупные расходы на занимающий время визит в отдаленное и(или) очень загруженное учреждение здравоохранения и стоимость

консультации врача. Поэтому, в зависимости от структуры и финансирования национальной системы здравоохранения, ограничение "только по назначению" для противомикробных веществ может в действительности ограничить доступ многих пациентов к этим медикаментам, даже когда они реально необходимы. С другой стороны, требование назначения для доступа к противомикробным веществам дает возможность разубедить пациентов в ненужном лечении противомикробными препаратами и, возможно, приведет к тому, что обученные работники здравоохранения будут выбирать медикамент и режим лечения. Эта потенциальная точка вмешательства должна помочь снизить нецелесообразное применение противомикробных препаратов, особенно если оно сопровождается образовательной программой по целесообразному применению противомикробных веществ (смотрите Часть 2).

С внедрением доступа к противомикробным веществам "только по назначению" или без него, законодательство, ограничивающее продажу противомикробных препаратов зарегистрированными торговыми точками, позволит проводить в жизнь местную политику и предотвращение торговли с прилавка, без назначения. В идеале, такие зарегистрированные места продажи должны быть обеспечены персоналом, имеющим, по меньшей мере, базовые знания о противомикробных препаратах. Законодательство, вынуждающее зарегистрированные точки вести записи об источниках покупки медикаментов, а также о проданных количествах, позволят проводить аудит продажи противомикробных препаратов и, возможно, данных о применении. Такое наблюдение может привести к еще большим ограничениям в торговле фальсифицированными или не отвечающими стандартам медикаментами. Однако в регионах, где лица, назначающие препараты, получают значительную часть своего дохода либо посредством прямого приготовления противомикробных препаратов, либо через последующую аптечную торговлю, такое законодательство вероятнее всего будет менее эффективным. Данные обстоятельства обеспечивают сдерживание целесообразного назначения противомикробных препаратов, и лица, назначающие препараты охотнее рекомендуют применение противомикробных препаратов, в частности более дорогих веществ, не думая о том, что применение

более дешевых медикаментов может быть таким же целесообразным (смотрите также Часть 2).

Государственное законодательство – инспектирование и принуждение

Существование соответствующего законодательства относительно производства, поставки и приготовления противомикробных веществ не может улучшить качество и целесообразное применение этих медикаментов, если только оно не проводится в жизнь. Отдельные страны могут не иметь финансовых или человеческих ресурсов, необходимых для поддержки данной деятельности квалифицированным персоналом. Их правительства могут неохотно предпринимать действия, поскольку введение ограничений может быть непопулярным у пациентов, врачей и фармацевтической промышленности. Возрастающее международное признание инспектирования производящих фабрик командами из других стран, облегчило задачу некоторым правительствам и способствовало контролю над качеством медикаментов и над соблюдением Надлежащей практики производства (НПП), Надлежащей лабораторной практики (НЛП) и Надлежащей клинической практики (НКП). Возможность расширения этих международных усилий по сотрудничеству, с использованием подготовленного персонала из неправительственных организаций (НПО) в помощь этим регулирующим усилиям в других областях соответствия закона в сфере медикаментов, могут требовать серьезного размышления со стороны некоторых стран (смотрите также Часть 8).

Системы здравоохранения и политика в отношении медикаментов

Системы здравоохранения

Организация и финансирование систем здравоохранения различаются в разных странах, представляют собой сочетание учреждений здравоохранения и диагностических лабораторий, обычно финансируемых государством и частным капиталом. Структура и организация этих систем может быть важным фактором в определении надежности и практичности сбора данных о применении противомикробных препаратов, наблюдения устойчивости к противомикробным препаратам и воздействия устойчивости на клинические результаты. В

дополнение, система может иметь прямое влияние на учебный план для студентов медицинских факультетов, на существование и поддержание регистрационных систем для всех профессионалов здравоохранения, и на внимание, уделяемое их постоянному профессиональному образованию и аккредитации. Независимо от того, являются ли противомикробные препараты медикаментами "только по назначению", высшее медицинское и фармакологическое образование и курсы усовершенствования остаются жизненно необходимыми для обучения вопросам, касающимся целесообразного применения противомикробных препаратов (смотрите Часть 2), также важна необходимость основанной на фактах информации о назначении.

Наблюдение устойчивости и применения противомикробных препаратов

Наблюдение как устойчивости к противомикробным препаратам, так и применения противомикробных препаратов является основным для эффективного внедрения любой стратегии по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам, как средство наблюдения эффективности различных вмешательств. Однако проблемой остается планирование и внедрение всесторонних систем наблюдения, являющихся реальными, рентабельными и тесно связанными с национальными системами здравоохранения. Вероятно, что во многих странах с малыми ресурсами, необходимо будет значительно усилить лабораторные условия и информационные сети до того, как можно будет начать проведение надежного наблюдения.

Эпидемиологически правильное наблюдение устойчивости у основных патогенных микроорганизмов с использованием стандартизованных микробиологических методов, может быть развито на основе существующих лабораторных систем наблюдения за устойчивостью к противомикробным препаратам и ежедневной диагностической микробиологии (смотрите Раздел А, Предпосылки). Для помощи в достижении этой цели ВОЗ разрабатывает "Стандарты наблюдения за устойчивостью к противомикробным препаратам", которые предлагают практические эпидемиологические методы для нескольких инфекций и основных патогенных микроорганизмов (209). Там, где возможно, такое наблюдение должно быть объединено с другими национальными и

больничными лабораторными службами для доведения эффективности до максимальных показателей и обеспечения наблюдения клинически релевантных изолированных сред (смотрите Часть 3).

К измерению применения противомикробных препаратов можно подойти через регистрацию точек, приготавливающих противомикробные препараты, требуя от них вести тщательные записи поставок и продажи противомикробных препаратов. Неполное следование пациентом схеме лечения означает, что данные о приготовлении противомикробного препарата не обязательно будут теми же, что и данные о потреблении противомикробного препарата, но, вероятно, это наиболее точные из достижимых данных. Целевые исследования по измерению взаимозависимости между количеством приготовленных и количеством потребленных противомикробных препаратов могут быть использованы для регулирования национальных данных о приготовлении, обеспечивая более точную оценку потребления противомикробных препаратов. Введение систем наблюдения за применением противомикробных препаратов и контроля над поставкой медикаментов и местами приготовления потребует основных усилий от национальных правительств тех стран, в которых нет эффективных обязательных постановлений "только по назначению" для противомикробных препаратов. Внедрение объединенной системы наблюдения за устойчивостью к противомикробным препаратам и применением противомикробных препаратов потребует от национальных правительств переоценить многие регулирующие вопросы их систем здравоохранения, в том числе законодательство, относящееся к лицензированию медикаментов (включая качество, безопасность и эффективность), а также к снабжению, распределению и торговле медикаментами.

Перечни необходимых медикаментов и политика

В 1977 году был разработан первый Примерный перечень необходимых медикаментов ВОЗ для развития доступности избранного ряда медикаментов, в том числе противомикробных препаратов, а также их рационального применения. Примерный перечень регулярно пересматривался и служит для стран руководством по определению национальной политики в вопросах медикаментов.

Сейчас свыше 120 стран ввели Перечень необходимых медикаментов. Ретроспективное исследование практики назначения в Эфиопии обнаружило значительное снижение числа назначений не жизненно важных медикаментов после введения Перечня необходимых медикаментов (210). Исследования показали, что в тех районах, где работает Программа необходимых медикаментов, в наличии имеется значительно больше необходимых препаратов, значительно меньше используются инъекции противомикробных препаратов, и запасов медикаментов хватает на период в три раза дольше, чем в регионах, где такая программа не работает. Поэтому оказалось, что такие программы улучшают доступ к необходимым медикаментам, особенно, когда они поддерживаются образовательными программами и проверкой выполнения.

Введение национальных руководящих принципов лечения

Основанные на фактах национальные руководящие принципы лечения способствуют целесообразному назначению противомикробных препаратов. Используя местные данные лабораторного и клинического наблюдения за устойчивостью к противомикробным препаратам, эти руководящие принципы могут быть соответствующим образом изменены для использования в обществе и стационаре в различных регионах, но должны постоянно обновляться. Использование таких руководящих принципов наиболее эффективно, когда оно сочетается с поддерживающими вмешательствами, такими как программы обучения и наблюдения (83,211).

Часть 6

РАЗРАБОТКА МЕДИКАМЕНТОВ И ВАКЦИНЫ

Рекомендации по вмешательству

- 6.1 Способствовать сотрудничеству производителей, правительственных органов и учебных учреждений в поиске новых медикаментов и вакцин.
- 6.2 Содействовать программам разработки медикаментов, которые направлены на оптимизирование режимов лечения в отношении безопасности, эффективности и риска селекции устойчивых организмов.
- 6.3 Обеспечивать стимулы для промышленности по инвестированию в исследование и разработку новых противомикробных препаратов.
- 6.4 Рассмотреть создание или использование схемы быстрого разрешения на продажу для безопасных новых веществ.
- 6.5 Рассмотреть использование схемы исключения медикамента там, где это возможно и применимо.
- 6.6 Сделать возможной регламентированную исключительность для новых форм и (или) указаний по применению противомикробных препаратов.
- 6.7 Установить права на интеллектуальную собственность для обеспечения соответствующей защищенности пациента перед новыми противомикробными веществами и вакцинами.
- 6.8 Стремиться к передовому партнерству с фармацевтической промышленностью для улучшения доступа к новейшим необходимым медикаментам.

Введение

Фармацевтическая промышленность является преобладающим источником новых противомикробных веществ и новых форм предупреждения болезней, в том числе новых вакцин и иммуномодулирующих методов лечения. Очень важно, чтобы для компаний существовали стимулы для инвестирования средств в исследования и разработки в этих областях, даже если разработка медицинских продуктов других видов будет, в конечном итоге, более прибыльной. Поощрение исследований вакцин и противомикробных веществ, которое должно, прежде всего, использоваться в странах с малыми ресурсами, ставит определенные проблемы, вынуждая фармацевтические компании получать прибыль. Однако продолжение

и расширение исследований противоинфекционных медикаментов и вакцин в настоящее время являются решающим вопросом для всех наций, учитывая появление устойчивости к противомикробным препаратам среди патогенных микроорганизмов у человека.

Разработка новых медикаментов и вакцины

Тот факт, что несколько новых противомикробных веществ и вакцин в настоящее время проходят клинические испытания, отражает осведомленность промышленности в проблеме устойчивости к противомикробным препаратам и то, что некоторые компании инвестируют огромные суммы в разработку противоинфекционных медикаментов. В то же время, однако, в промышленности существует озабоченность тем, что усилия по способствованию более целесообразному применению противомикробных препаратов могут отрицательно сказываться на продажах. Эта озабоченность может в дальнейшем способствовать тому, что компании не будут ни начинать, ни поддерживать инвестирование в исследования и разработку противомикробных препаратов. Общий спад в доходах фармацевтических компаний, принесенных противомикробными препаратами, может также влиять на количество противомикробных веществ и вакцин, финансируемых ими или поставляемых по сниженной цене в некоторые регионы мира.

Поэтому схемы, способствующие инвестированию в исследования противомикробных препаратов и вакцин, должны признавать необходимость для компаний возмещать свои расходы на разработку, а также получать прибыль из постлицензионных продаж. В настоящее время обсуждается ряд стимулов для промышленности, в том числе механизмы поддержки (212). Некоторые страны, например Австралия, придумали условия, по которым компании, ведущие исследования, направленные на обнаружение новых видов лечения, и осуществляющие некоторые разделы программы развития в своей стране, могут пользоваться льготами в налогообложении и стимулирующими выплатами. Такой подход также привлекает некоторые компании, и они организуют

исследовательские службы в поддерживаемых странах, которые получают рабочие места и другие выгоды.

Открытие медикаментов также может быть стимулировано при помощи соглашений о сотрудничестве в исследовании между компаниями и учебными учреждениями. Эти соглашения могут побуждать базовые научные изыскания и обмен знаниями, что может ускорить обнаружение многообещающих соединений или вакцин. Такой подход может потенциально снизить общие затраты при помощи уменьшения дублирования исследовательской деятельности (смотрите Часть 8). Партнерство государство – частный капитал все больше используется для ускорения открытия и разработки медикаментов, а также удовлетворения неудовлетворенных медицинских потребностей там, где возможности рынка менее привлекательны (213).

Вакцины

Вакцины потенциально обеспечивают основные средства ограничения клинического влияния возникновения устойчивости к противомикробным препаратам. Вакцины пневмококков и *Haemophilus influenzae* типа В (Hib) оказали значительное влияние на снижение случаев клинических заболеваний в некоторых возрастных группах и регионах (214,215,216,217). Недавние исследования нонвалентной пневмококковой парной вакцины показали значительное снижение в переносе штаммов *S. pneumoniae*, устойчивых к пенициллину и котримоксазолу, у детей через девять месяцев после вакцинации, в сравнении с контрольными пациентами (214). Таким образом, снижением проявления случаев заболеваемости и переноса устойчивых штаммов, пневмококковая вакцинация может ограничить воздействие устойчивости к противомикробным препаратам. При доступности информации, знание статуса вакцинации пациента по пневмококкам, Hib и другим заболеваниям может способствовать различию диагноза, если пациент страдает от острого заболевания, и, таким образом, позволит применять для эмпирической терапии вещества узкого спектра действия.

Вакцины также показали себя эффективными против некоторых диарейных заболеваний и энтерической лихорадки. В настоящее время в распоряжении имеется ряд препаратов вакцины тифа, но их применение предварительно было ограничено в основном для лиц, отправляющихся в районы эндемии. Более широкое применение теперь может быть возможным при наличии новых соматических препаратов, если только они могут быть произведены по разумной цене. Учитывая недавние вспышки тифозной лихорадки, устойчивой к ципрофлоксацину, вакцинация была предложена как дополнение к мерам санитарной профилактики в некоторых регионах (218,219,220,221). Испытания проходят также вакцины против других диарейных заболеваний, таких как шигеллез, холера, *E. coli* (Enterotoxigenic *Eschenichia coli*. - ЕТЕС) и ротавирус (218).

Поскольку терапевтическое лечение ВИЧ, гепатита В и С становится более распространенным, устойчивость к антивирусным препаратам станет основным ограничивающим фактором. Вакцинация против гепатита В в детском возрасте, всеобщая или ограниченная группами высокого риска, в зависимости от распространенности гепатита В среди населения, - очень рентабельное средство для того, чтобы контролировать заболеваемость и избежать проблем устойчивости (109,222,223). Эффективные вакцины против гепатита С и ВИЧ могли бы также иметь огромное клиническое воздействие.

Лицензирование и защита патента

Некоторыми лицензирующими органами было выдвинуто предложение ускорить лицензирование некоторых новых продуктов, быструю оценку новейших медикаментов (188,224), что позволит действительно прогрессивным продуктам охватывать общественную сферу как можно быстрее. Такие схемы принесут пользу как компаниям, так и обществу, хотя крайне необходимым является послелицензионное наблюдение за неблагоприятными воздействиями. Некоторые продукты могут считаться клинически полезными, но имеющими ограниченную коммерческую ценность из-за нечастого возникновения заболевания, в таких случаях некоторые страны предоставляют специальное лицензирование по схеме единичного медикамента, которая имеет различные требования приемлемости.

Охрана прав интеллектуальной собственности – основной интерес фармацевтической промышленности. Возможности поощрения исследований могут быть расширены путем содействия международным соглашениям и сотрудничеству в вопросах прогрессивно новых подходов к патентам и договоренностям об исключительности, ограниченной во времени. Ограниченная во времени исключительность по новым клинически пригодным формам и (или) дополнительным показаниям к применению некоторых веществ, может служить стимулом дополнительных фармацевтических и клинических исследований, которые необходимы для поддержки лицензирования для этих дополнительных показаний.

Программы клинической разработки

Программы клинической разработки предназначены для проведения испытаний, которые будут способствовать регистрации медикамента. Эти программы предлагают возможности исследовать не только наиболее эффективные режимы лечения, но также и те, которые наименее благоприятны для возникновения устойчивости к противомикробным препаратам. Однако эти доклинические испытания редко оценивают степень соотношения данных восприимчивости в искусственных условиях (*in vitro*) с реальными данными клинических результатов (*in vivo*) у инфицированных пациентов, получающих лечение. Хотя эти соотношения имеют важное клиническое значение, подобные испытания могут быть трудновыполнимы. В большинстве клинических испытаний противомикробных препаратов, предшествовавших регистрации, количество неудач в целом слишком мало, чтобы можно было провести такую оценку и, в любом случае, первоочередная цель этих исследований - в оценке адекватности эффективности или токсичности медикамента, а не в соотношении между результатами "*in vitro*" и "*in vivo*". Более того, ряд запланированных характеристик исследования для лицензирования делает такое соотношение еще более трудным. Во-первых, некоторые протоколы требуют, чтобы, если обнаруживается, что участвующие пациенты инфицированы патогенными микроорганизмами, устойчивыми *in vitro* к одному из испытываемых

медикаментов, они были отозваны из исследования. Однако другие разрешают таким пациентам продолжать получать испытательное лечение, если они чувствуют себя хорошо, несмотря на *in-vitro* устойчивость. Вопросы такого плана имеют важное воздействие на способность к точному анализу данных взаимосвязи. Более того, местонахождение инфекции может влиять на уровень проникновения противомикробного препарата и поэтому вероятные концентрации активного медикамента, при условиях ежедневных дозировок, например концентрации медикамента в спинномозговой жидкости обычно ниже, чем концентрации, получаемые из сыворотки. Поэтому *in vitro* определение устойчивости зависит от потенциально достигаемых концентраций медикамента *in vivo*, это означает, что точки прерывания МИК для отдельных патогенных микроорганизмов могут нуждаться в варьировании, в зависимости от местоположения инфекции.

Поскольку клинические испытания противомикробных препаратов почти исключительно планируются, чтобы показать адекватность уже утвержденному сравнительному веществу, это означает, что результаты не могут использоваться как основа для рекомендации одного лечения в ущерб другому. Поэтому, эти исследования обычно не дают четких свидетельств, на которых можно основывать руководящие принципы для лучшего выбора противомикробного препарата или оптимального способа регулирования отдельной инфекции. Более того, клинические испытания медикамента не рассчитаны на определение наиболее целесообразной продолжительности лечения противомикробными препаратами. Многие ученые и клиницисты считают, что менее продолжительные курсы лечения многих инфекций могут быть такими же эффективными, что и продолжительные курсы (225). Потенциальные выгоды от коротких курсов лечения – в уменьшении нарушения нормальной флоры и выборочного воздействия противомикробных препаратов в пользу устойчивых к медикаментам микроорганизмов. Более короткая длительность лечения также вероятнее способствует строгому соблюдению его со стороны пациента (смотрите Часть 1). Необходимо отметить, что в настоящее время довольно мало клинических исследований противомикробных препаратов проводится в сфере педиатрии, и что в будущем это может стать областью большего внимания.

Вопросы микробиологии и фармакологии

Обнаружилось, что ряд важных микробиологических и фармакологических свойств противомикробных препаратов влияют на вероятность их селекции и развития устойчивых штаммов (51,226). Для того, чтобы помочь определить оптимальную дозировку и интервалы приема для каждого противомикробного препарата могут быть применены фармакодинамические и фармакокинетические параметры (202). Параметры, наиболее приемлемые для способствования возникновению устойчивости, были широко исследованы и обсуждены (132,227,228). Кроме того, против некоторых инфекций было предложено применение противомикробных препаратов в сочетаниях, после того, как было отмечено уменьшение числа проявления устойчивости во время комбинированной терапии (229,230).

Рентабельность

Исследования рентабельности все больше становятся основным компонентом программ клинического развития. Несмотря на то, что они не требуются для лицензирования, они могут быть нужны в некоторых странах для переговоров по контрактам на поставку медикаментов. В то время, как компании, возможно, владеют некоторой информацией о рентабельности, всего несколько из них обнародовали эти данные. Многие опубликованные исследования по рентабельности склонны к предубеждению в пользу нового вещества, поскольку из-за недостаточной финансовой поддержки ведется мало исследований старых веществ, которые часто уже не защищены патентом. Кроме того, исследования концентрируются ни на расходах на устойчивость, ни на клиническом воздействии устойчивости, и существует необходимость в новых подходах к объединению данных оценок с исследованиями по рентабельности (8). Таким образом, текущие программы клинического развития редко поддерживают принятие решений о рентабельности или оптимальной дозировке различных противомикробных препаратов. Однако такие программы могут дать некоторые уникальные возможности получать более полезную информацию в будущем, если в текущие планы испытаний вносятся новаторские изменения.

Часть 7

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРОДВИЖЕНИЕ

Рекомендации по вмешательству

- 7.1 Ввести требования для фармацевтических компаний по соответствию национальному или международному кодексам деятельности в продвижении товара.
- 7.2 Обеспечить, чтобы национальный или международный кодексы ведения деятельности предусматривали рекламу «напрямую - к потребителю», включая рекламу через Интернет.
- 7.3 Ввести системы контроля соответствия с законодательством по вопросу продвижения товара.
- 7.4 Определить и ликвидировать экономические предпосылки, способствующие нецелесообразному применению противомикробных препаратов.
- 7.5 Уведомить лиц, назначающих препараты о том, что продвижение соответственно спецификации может не обязательно составлять целесообразное использование противомикробных препаратов.

Введение

Национальные правительства играют важную законодательную роль в обеспечении соответствующего производства, лицензирования и продажи противомикробных препаратов (смотрите Часть 5), а также имеют важное обязательство гарантировать, чтобы содействие распространению этих медикаментов проходило законным и честным образом. Контроль правительства над деятельностью по распространению медикаментов и соответствие фармацевтической промышленности как законодательству, так и утвержденным кодексам практики, являются важными факторами, если необходимо способствовать целесообразному применению противомикробных препаратов.

Влияние деятельности по распространению

Деятельность по распространению включает рекламу медикаментов в средствах информации или через Интернет, личные контакты во время визитов представителей компании, спонсируемые симпозиумы и приглашенные лекторы, либо поездки лекторов, финансируемые компаниями, а также другие мотивы, побуждающие к назначению определенного продукта или фабричной марки.

Целевая аудитория для деятельности по распространению зависит от продукта и местного регулирующего окружения, но обычно включает врачей, фармацевтов, стоматологов, средний медицинский персонал и общественность. В нескольких исследованиях были отмечены тесные взаимоотношения между продвижением медикаментов, схемами назначения и продажей медикаментов (34,231).

Поскольку продвижение медикаментов увеличивает применение, можно предположить, что оно способствует распространению устойчивости к противомикробным препаратам, особенно если оно приводит к увеличению нецелесообразного применения противомикробных веществ.

Литература по продвижению и информация о назначении

Ряд исследований показал, что реклама и другая литература по продвижению, распространяемая компаниями на конференциях и симпозиумах, являются основными влиятельными источниками информации для профессионалов здравоохранения (231,232). На самом деле в некоторых странах содержание рекламы и литературы, предоставляемой компаниями, может быть единственным готовым и доступным источником информации о противомикробных веществах. В отсутствие законодательства или его соблюдения по вопросам отражения утвержденной информации по назначению в материалах по распространению, компании могут представлять потенциальным лицам, назначающим препараты, поставщикам и потребителям весьма избирательную и пристрастную точку зрения об эффективности и безопасности медикамента. Было высказано мнение о том, что врачи даже могут не знать о такого рода воздействиях. Эворн и другие (232) обнаружил, что большинство лиц, назначающих препараты, считают, что реклама медикаментов и представители от фармацевтики играют маловажную роль в воздействии на модели назначения, тогда как академические источники информации являются очень важными, хотя правдой оказалась противоположная ситуация. Это открытие было подкреплено данными исследования моделей

поведения врачей при назначении в Перу (231). Исследование пришло к заключению, что рекламные материалы, распространяемые фармацевтическими компаниями, оказываются основным источником информации для лиц, назначающих препараты, несмотря на заявления более двух третей опрошенных врачей о том, что их первичным источником информации о медикаменте является медицинская литература. Обзор литературы по взаимодействию между врачами и фармацевтической промышленностью привел к выводу: имеются веские доказательства того, что эти взаимодействия влияют на поведение при назначении (233). Таким образом, фармацевтические материалы по продвижению, содержащие дезинформацию, могут в конечном счете способствовать нецелесообразному применению противомикробных препаратов и возникновению устойчивости.

Материалы по продвижению должны не только верно отражать утвержденную информацию о назначении, но также быть правильными, всесторонними и современными. Определенные трудности могут возникнуть со старыми противомикробными препаратами, для которых первоначально разрешенные показания теперь могут считаться чрезмерно широкими или неопределенными (например, инфекции верхних дыхательных путей), и могут больше не отражать современное мнение об оптимальном, основанном на фактах управлении определенной инфекцией. Хотя фармацевтические компании могут обращаться к современным разделам информации о назначении, маловероятно, что они делают это добровольно, если есть риск отрицательного влияния на продажи.

Лицензирующие органы могут потребовать, чтобы информация о назначении обновлялась и изменялась, но почти не делают этого без веского довода в поддержку изменений, из-за возможности законных возражений со стороны компаний. Более того, тот факт, что многие старые вещества уже не являются защищенными патентом, означает, что владельцы лицензии могут не считать, что рыночная стоимость медикамента оправдывает такого рода старания и усилия.

Лица, назначающие препараты

Продвижение продуктов профессионалам здравоохранения информирует лица,

назначающие препараты, о диапазоне имеющихся в наличии медикаментов, и предупреждает их о наличии новых веществ. Фармацевтический маркетинг приводит к высвечиванию в определенной степени потенциальных выгод и преимуществ новых веществ по сравнению с существующими веществами. При таких обстоятельствах лицам, назначающим препараты, часто трудно определить наиболее подходящую роль новых веществ в контексте существующих протоколов. Материалы по продвижению часто используют простые сообщения в ущерб более сложным, что нередко приводит к чрезмерному назначению.

Также трудно регулировать обеспечение побуждающих мотивов, таких как питание, билеты на мероприятия, и поездки на конференции. Эти привилегии могут служить в качестве вознаграждения за использование продуктов компании и как соблазн назначать вновь введенные медикаменты (234,235). Это может также способствовать тому, чтобы лица, назначающие препараты, делали назначение, используя фирменные марки, а не родовые наименования, что может заметно увеличить продажи определенной компании в тех странах, где фармацевтам не разрешено замещать фирменные марки одного и того же активного вещества, при выполнении приготовления по назначению (смотрите Часть 2).

Пациенты

Профессионалы здравоохранения во всех странах, в том числе подверженных контролю назначений, часто чувствуют, что пациенты вынуждают их назначать противомикробные препараты для незначительных инфекций, для которых не требуется специфическое лечение (смотрите Часть 2). Реклама "напрямую к общественности" в странах с ограничениями "только по назначению" в отношении противомикробных веществ, может увеличить давление на профессионалов здравоохранения, заставляя их назначать тогда, когда их клиническое суждение предполагает, что специфического лечения не требуется. Кроме того, реклама в Интернет все больше проникает на рынок, но ее трудно контролировать при помощи законодательства из-за его плохого соблюдения.

Чтобы противостоять этой проблеме, в некоторых странах, где противомикробные вещества доступны только по назначению, проводятся образовательные кампании, рассчитанные на профессионалов здравоохранения и общественность. Целью такой кампании в Соединенном Королевстве, проходящей в 2000 году, было: информировать все стороны о тех инфекциях, которые меньше всего могут требовать лечение противомикробными препаратами, тем самым, снижая ожидания пациентов в необходимости противомикробного вещества. Данные о результатах таких усилий ожидаются.

Влияние распространения "напрямую к общественности" на общее и отдельное применение противомикробных препаратов, вероятно, будет более высоким в странах, где такие вещества доступны без назначения. При данных условиях, даже продвижение в соответствии с информацией о назначении, скорее всего, приведет к ненужному применению противомикробных препаратов, поскольку покупатели менее способны полностью оценить предоставляемую информацию и взвесить возможные риск и пользу. Нецелесообразное применение противомикробных препаратов в результате их доступности "с прилавка" может, таким образом, быть более усиленным рекламированием "напрямую к общественности".

Продажа

Фармацевтическое продвижение, направленное на профессионалов здравоохранения, продающих противомикробные препараты, может привести к конфликту интересов. Желание получить прибыль от продажи и (или) оказать предпочтение определенному продукту компании в ожидании вознаграждения, может взять верх над клиническим суждением. Таким образом, решение о необходимости лечения и выборе наиболее подходящего вещества, похоже, менее всего отражает целесообразное клиническое управление. Продажа противомикробных медикаментов через торговые точки, не имеющие в штате профессионалов здравоохранения, скорее всего, подчиняется соображениям прибыли, и имеет весьма ограниченный потенциал для контроля над применением противомикробных препаратов.

Контроль продвижения медикаментов

Законодательство и принуждение

Там, где уместно законодательство в сферах лицензирования, обеспечения и торговли, регулирование деятельности, способствующей распространению, часто связано с юридической классификацией медикаментов (236,237,238). В таких странах, как Европейский Союз, например, обычны ограничения распространения продуктов "только по назначению" среди профессионалов здравоохранения, тогда как медикаменты, покупаемые "с прилавка", могут распространяться среди общественности. Отдельные страны, например США, приняли промежуточный курс, разрешив прямое распространение среди общественности, в то же время, ужесточая ограниченный доступ к продуктам "только по назначению".

Деятельность по продвижению, которая считается приемлемой, и распоряжения, относящиеся к ней, различны в разных странах. Любое законодательство, приемлемое для деятельности по продвижению, может быть дополнена добровольными кодексами, которые были оговорены в национальном масштабе между компаниями, либо в международном между федерациями фармацевтических компаний.

Рекламные объявления, публикуемые в рецензируемых коллегами журналах и газетах, а также передаваемых по радио и телевидению, могут рецензироваться и подвергаться контролю. Однако выходы рекламы в Интернет обеспечили средство, при помощи которого компании могут обойти правила, оказывая влияние на широкую аудиторию и глобальные рынки, с неограниченными сообщениями о своих продуктах.

Кодексы деятельности

В дополнение к законодательным механизмам контроля существуют различные кодексы деятельности, касающиеся соответствующей деятельности по распространению, разработанные национальными и международными ассоциациями фармацевтических компаний (239,240,241). К сожалению, эти кодексы в разных странах отличаются содержанием и способом их выполнения (235), из условия, что существует много фармацевтических компаний, которые не

согласились ни с каким из подобных кодексов деятельности. Когда эти компании продают продукты в странах, где невелик или отсутствует контроль правительства над деятельностью по распространению, то нет способа контроля над ситуацией и предотвращения дезинформации профессионалов здравоохранения и общественности.

Некоторые фармацевтические ассоциации проводят инспектирование деятельности своих членов по продвижению, для контроля ее соответствия. Компании также могут обратиться с жалобой к этим ассоциациям относительно деятельности конкурентов, когда им кажется, что она выходит за рамки утвержденного кодекса деятельности. Несколько неправительственных организаций проводят ревизии и расследуют жалобы относительно некоторых видов распространения (234). Несмотря на то, что ни один из этих органов не имеет законных полномочий, они могут оказывать значительное давление в целях улучшения соблюдения добровольных кодексов деятельности и принятых международных стандартов. Тем не менее, несмотря на эти кодексы и контрольную деятельность, существует необходимость приложения больших усилий для обеспечения того, чтобы профессионалы здравоохранения получали точную информацию об эффективности и безопасности противомикробных веществ (117) и о проблемах устойчивости к противомикробным препаратам.

Часть 8

МЕЖДУНАРОДНЫЕ ВОПРОСЫ СДЕРЖИВАНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ К ПРОТИВОМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Рекомендации по вмешательству

- 8.1 Поощрять сотрудничество между правительствами, неправительственными организациями, профессиональными обществами и международными агентствами для признания важности вопроса устойчивости к противомикробным препаратам, представить последовательные, простые и точные сообщения о важности вопросов использования противомикробных препаратов, устойчивости к противомикробным препаратам и ее сдерживания, а также внедрять стратегии по сдерживанию устойчивости.
- 8.2 Рассматривать информацию, получаемую из наблюдения над применением противомикробных препаратов и устойчивостью к противомикробным препаратам, включая сдерживание, в качестве мирового общественного товара для здоровья, в который все правительства должны вносить свой вклад.
- 8.3 Способствовать тому, чтобы правительства, неправительственные организации, профессиональные общества и международные агентства поддерживали организации сообществ, с обученным персоналом и соответствующей инфраструктурой, которые могут вести эпидемиологически ценное наблюдение устойчивости к противомикробным препаратам и их применения, для обеспечения оптимального сдерживания устойчивости.
- 8.4 Поддерживать пожертвования медикаментов согласно межведомственным руководящим принципам ООН*.

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

- 8.5 Способствовать организации международных групп инспектирования, готовых проводить обоснованную оценку заводов, производящих фармацевтическую продукцию.
- 8.6 Поддерживать международный подход к надзору над фальсификацией противомикробных препаратов согласно руководящим принципам ВОЗ с рабочей группы 3 ВОЗ/МФСПФ**.
- 8.7 Поощрять новаторские подходы к стимулам для развития новых фармацевтических продуктов и вакцин для пренебрегаемых заболеваний.
- 8.8 Организовать международную базу данных потенциальных агентств, финансирующих исследования, заинтересованных вопросом устойчивости к противомикробным препаратам.
- 8.9 Создать новые и развивать существующие программы для исследователей по улучшению планирования, подготовки и ведения исследований по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам.

Предпосылки: изменение глобального контекста здравоохранения

Многочисленные глобальные факторы влияют на эпидемиологию инфекционных заболеваний, обстановки, в которых ими необходимо управлять, и, таким образом, на требования к системам здравоохранения. Увеличивающаяся урбанизация, связанная с нею перенаселенность и недостаток жилья, плохая санитария и недостаток чистой воды имеют основное влияние на инфекционную заболеваемость. Загрязнение и изменение окружающей среды, включая вырубку лесов, изменение погодных моделей и опустынивание, могут также влиять на возникновение и распространение инфекционных заболеваний. Демографические изменения, приводящие к увеличению доли пожилого населения, и расширение использования современных медицинских вмешательств повышают риск приобретения инфекций, особенно тех, что вызваны мульти-устойчивыми больничными патогенными микроорганизмами. Эпидемия СПИДа увеличила количество пациентов со слабым иммунитетом, подверженных риску инфекции.

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

Воздействует также и изменение моделей стиля жизни, например увеличение табакокурения во многих слоях общества и последующее увеличение связанных с этим респираторных заболеваний, включая пневмонию.

Увеличение случаев инфицирования ведет к большему применению противомикробных препаратов и, следовательно, к большему давлению селекции в пользу устойчивых микроорганизмов. К тому же, увеличенные требования растущего населения к пище может способствовать увеличенному применению противомикробных веществ в сельском хозяйстве, в свою очередь, способствуя возникновению устойчивости к противомикробным препаратам у зоонозных патогенных микроорганизмов. Возрастание мировой торговли и путешествий увеличило скорость, с которой и инфекционные заболевания, и устойчивые микроорганизмы могут распространяться между континентами.

Призыв к международным совместным действиям

Сдерживание устойчивости к противомикробным препаратам должно включать согласованные международные действия, тогда как большинство вмешательств, рекомендованных в предыдущих Частях данного документа направлены на национальный уровень, на международном уровне также необходимо предпринять ряд вмешательств. Для стран больше непозволительно отстраняться от принятия мер по сдерживанию устойчивости, поскольку пассивность имеет как национальные, так и международные последствия.

В то же время важно признать препятствия к действиям и работать над тем, чтобы устранить их. Устойчивость к противомикробным препаратам – многогранная проблема, которая требует многосекторного решения, но она является возможностью привлечь все сектора, когда величина проблемы неизвестна.

Существует недостаток согласованности между различными группами и дисциплинами, работающими в этой сфере, и даже недостаток знаний о том, что существуют разные группы. Таким образом, сообщения, касающиеся применения противомикробных препаратов и устойчивости – часто запутанны и противоречивы. Многие страны ощущают нехватку средств, квалифицированных профессионалов и достаточной лабораторной мощности для того, чтобы определить размеры проблемы устойчивости.

Более тесное сотрудничество между национальными правительствами и агентствами, профессиональными обществами, неправительственными организациями (НПО) и международными агентствами повысит в политической повестке дня важность устойчивости к противомикробным препаратам и ее угрозы здоровью и развитию, и обеспечат дополнительные ресурсы для внедрения стратегии сдерживания. Очень важна разработка последовательных сообщений. Международные организации и НПО, в частности, могут быть эффективными в повышении осведомленности своих членов и общественности о важности устойчивости к противомикробным препаратам и в лоббировании правительств в вопросе того, чтобы устойчивость к противомикробным препаратам рассматривалась правительствами как важная проблема. Включив вопрос устойчивости к противомикробным препаратам в свои цели и задачи, соответствующие НПО и профессиональные общества могли бы обучать своих членов. Более того, такие международные организации могут способствовать тому, чтобы сектора здравоохранения и образования национальных правительств обеспечивали студентам, обучающимся по специальности здравоохранения, предоставление соответствующего образования в вопросах инфекционных заболеваний, применения противомикробных препаратов и контроля над инфекцией.

Опыт успешного осуществления вмешательств для сдерживания устойчивости является тем ресурсом, который не должен быть потерян; обмен информацией между странами должен быть присвоен высокий приоритет, для доведения до максимума успеха национальных стратегий. Это – области, в которых такие организации как ВОЗ, могут и должны играть ведущую роль. Краткое изложение действующих в настоящее время национальных программ и стратегий по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам можно увидеть в Приложении А; некоторые аспекты были проанализированы более тщательно (187,209).

Вопросы законодательства, связанные с устойчивостью к противомикробным препаратам

Существующие законы на международном уровне требуют отчетности по ограниченному ряду инфекционных заболеваний (242), но не предполагают какую-либо систематическую отчетность по устойчивости к противомикробным препаратам. В осмотре МПЗ, находящихся на оценке, можно увидеть потенциальные международные угрозы, возникающие из-за устойчивых инфекций. Некоторые страны теперь создали мульти-устойчивые патогенные микроорганизмы, например МУСА, подлежащие регистрации на национальном уровне. Однако глобальный характер проблемы устойчивости к противомикробным препаратам означает, что недостаточно законодательных мер только в национальном масштабе. В то же время, создание новых международных обязательств будет нарушено, если они не будут включены в национальную правовую систему (88).

Устойчивость к противомикробным препаратам как Глобальный общественный продукт для здоровья

Понятие Глобальных общественных продуктов для здоровья (ГОПЗ) и их развития для помощи в предотвращении и сдерживании заразных болезней становится все более важным (243,244). В контексте текущего обзора Комиссии макроэкономики и здравоохранения, эпидемиологически надежное наблюдение применения противомикробных препаратов, устойчивости и общей инфекционной заболеваемости является важным компонентом ГОПЗ. Именно общественные продукты имеют квазиуниверсальные преимущества для здоровья, в отношении стран, населения и поколений, текущие и будущие, либо, как минимум, отвечают требованиям нынешних поколений, не исключая возможности развития для будущих поколений (243). Рассматривая возрастающую легкость передачи инфекционных болезней среди населения и через национальные границы, а также важность текущего развития устойчивости для будущих поколений, устойчивость к противомикробным препаратам является явно глобальным общественным "несчастьем" для здоровья, и, наоборот, сдерживание устойчивости – глобальным "благом" для здоровья.

Учитывая, что не существует глобального правительства в качестве финального арбитра, проблемой является определение того, как сдерживание устойчивости к

противомикробным препаратам в качестве ГОПЗ может быть внедрено для пользы народа всего мира. Большое число участников, например правительства, частный сектор, НПО и граждане, усложняют координацию усилий, особенно в такого рода областях, как эта, где существует значительная техническая неопределенность.

Существенными соображениями являются: потенциал свободного управления (нации, получающие пользу от действий других без ответных действий) и дилемма несвободы действия (отсутствие общения, ведущее к субоптимальному решению для всех сторон по сравнению с решением, которое бы возникло при улучшенном общении). Таким образом, установление того, кто определяет глобальную политическую повестку дня, приоритеты для размещения ресурсов и наложение взысканий, если необходимо, являются важными международными вопросами, если сдерживание устойчивости к противомикробным препаратам должно успешно стать ГОПЗ.

Существуют также практические проблемы в поиске осуществления глобальных инициатив под знаменем концепции ГОПЗ. Например, при доступе к информации о сдерживании устойчивости к противомикробным препаратам могут существовать финансовые и технологические барьеры. Некоторые страны могут оказаться неспособными сотрудничать в рамках определенных глобальных инициатив, таких как наблюдение и приверженность определенным протоколам лечения, из-за недостатков в инфраструктуре их здравоохранения; в этой ситуации укрепление систем здравоохранения может само по себе стать ГОПЗ.

Тем не менее, проблемы сдерживания в плане ГОПЗ могли бы быть очень полезны. Например, системы наблюдения могли бы включать механизмы для предупреждения правительств об опасности возникновения новых устойчивых штаммов. Поддержание глобальной базы данных об устойчивости к противомикробным препаратам могло бы быть ценным для отдельных стран, хотя в настоящее время проблемой для этой идеи становятся мировые различия в трактовании лабораторных анализов восприимчивости. Доступность базы данных о распространении противомикробных препаратов могла бы помочь странам, особенно с ограниченными ресурсами, заниматься сбором таких данных

самостоятельно. Сбор информации, скорее всего, будет наиболее эффективным, если он координируется, либо, хотя бы, поддерживается в международном масштабе.

Международное наблюдение

Наблюдение устойчивости к противомикробным препаратам и применения противомикробных препаратов должно осуществляться на местном и международном уровнях для того, чтобы вести клиническое управление и контроль над инфекцией, проверять основные принципы лечения и обновлять перечни необходимых медикаментов. Наблюдение является также решающим инструментом для контроля эффективности вмешательств по сдерживанию устойчивости. Международное сотрудничество по наблюдению также может быть ценным, обмен информацией в качестве раннего предупреждения новых или необычных случаев устойчивости. В настоящее время не существует формальных механизмов или международных юридических инструментов, требующих отчетность (смотрите выше); такие случаи устойчивости обнаруживаются в ходе исследовательских изысканий, опубликованных в научных журналах. Более того, наблюдение редких случаев, таких как новый фенотип устойчивости, имеет различия в требованиях относительно размеров популяций для анализа и образцов, и т.п., в отличие от тех, что требуются для ежедневного наблюдения. Учитывая отсутствие стандартизации методов и мировую нехватку национальных систем наблюдения, дающих ценные эпидемиологические данные об устойчивости к противомикробным препаратам, первоочередные приоритеты должны быть на национальном уровне. Международные организации и доноры должны вносить свой вклад в укрепление лабораторной мощности в развивающихся странах с тем, чтобы диагностические услуги и наблюдение устойчивости могли быть обеспечены эффективно. Необходимо развитие международных стандартов наблюдения, например, стандартов ВОЗ по наблюдению устойчивости к противомикробным препаратам (209), руководящих принципов ВОЗ по управлению устойчивого к медикаментам туберкулеза (245) и протоколов ВОЗ по определению устойчивости к противомаларийным медикаментам (14).

Международные агентства, профессиональные общества и фармацевтическая промышленность могут играть роль в определении механизмов по организации и поддержанию международной тревоги по вопросу устойчивости. Кроме того, необходимо искать гарантии от редакционных советов международных научных журналов в том, что официальное уведомление о международной тревоге не подвергнет опасности последующие публикации.

Необходимо искать также пути международного сотрудничества для расширения доступа к Внешним программам гарантии качества для стран с малыми ресурсами, для поддержки улучшения качества данных наблюдения из микробиологических лабораторий.

Качество и доступность противомикробных препаратов

Пожертвования медикаментов

Щедрые пожертвования медикаментов от фармацевтических компаний либо в виде реальных медикаментов, либо в виде выдачи патента, имеют решающее воздействие на доступность лечения в сложных критических ситуациях, а также на программы снижения и уничтожения для отдельных заболеваний, приводящих к нетрудоспособности в обстановке малых ресурсов, например проказы, онкоцерсиоза (речной слепоты), лимфатического филариоза. Необходимо серьезно содействовать таким пожертвованиям, но в отдельных случаях их необходимо лучше координировать для оптимизации выбора предоставляемых медикаментов, их распределения и доступности для того, чтобы избежать дублирования и потерь.

Доноры могут непреднамеренно способствовать нецелесообразному применению противомикробных препаратов, таким образом способствуя проблеме устойчивости посредством пожертвований, которые являются нецелесообразными по виду и количеству медикамента, или из-за того, что недостаток местной инфраструктуры и мощности препятствует целесообразному применению пожертвованных медикаментов. Таким образом, донорские агентства должны гарантировать, чтобы те советы, которые они дают правительствам в составлении национальных планов здравоохранения,

принимали во внимание вопросы устойчивости к противомикробным препаратам. Для гарантии того, что все пожертвования следуют руководящим межведомственным принципам, должны предприниматься международные действия (246). Напротив, более целесообразными могут быть финансовые пожертвования странам для обеспечения покупки наиболее эффективных противомикробных препаратов для их нужд, совместно со стратегией по распространению и применению. Международные программы, относящиеся к пожертвованиям медикаментов, должны содержать мощные компоненты построения, обучения и наблюдения, и должны оцениваться при помощи показателей, относящихся к общественному уровню, т.е. к семьям и учреждениям первичного здравоохранения, где в основном происходит применение противомикробных препаратов.

Международное инспектирование фармацевтических производителей

Национальный контроль качества медикаментов и контроль над соответствием Надлежащей практике производства (НПП) – важны для обеспечения того, чтобы продукты отвечали предусмотренным стандартам. Некоторые страны, например в ЕС, уже признают результаты инспектирования, проводившегося лицами соответствующей квалификации из другой страны. Однако не у всех стран имеются ресурсы для выполнения регулярного подробного инспектирования предприятий-производителей; следовательно они не инспектируются, если только не являются объектом инспектирования для команды из страны, в которую экспортируется продукция. В таких случаях, может существовать сфера более широкого обмена отчетами инспектирования между уполномоченными органами страны-производителя и инспектирующей страны. Возможно также учреждать международные команды для инспектирования НПП, состоящие из работников крупных агентств, которые могут вносить свой вклад, работая на команду ограниченное число часов в год. Команды такого рода могут проводить инспектирование ряда мест производства по приглашению и от имени разрешительных органов в странах с малыми ресурсами.

Схемы обмена отчетами об оценке

Органы, лицензирующие медикаменты во многих странах с малыми ресурсами, часто склонны выдавать разрешение новым медикаментам на основании их первичного утверждения другими регулирующими агентствами, например АПМ США или ЕС. В других странах, где проводится официальная национальная проверка дел заявителей, существование определенных схем обмена отчетами об оценке иногда помогает в оценке безопасности и эффективности новых медицинских продуктов. Распространение таких схем должно приносить пользу регулирующим органам, тем самым, упрощая лицензирование новых медикаментов.

Схема сертифицирования ВОЗ - это международное добровольное соглашение, созданное для того, чтобы страны с ограниченной регулирующей способностью могли получить от экспортирующих стран частичную гарантию безопасности, качества и эффективности продуктов, которые они планируют импортировать. Эти схемы требуют, чтобы регулирующие органы стран-экспортеров выдавали сертификаты по просьбе импортирующих стран.

Фальсификации

Противомикробные препараты находятся среди наиболее часто фальсифицируемых медикаментов (191). Такие медикаменты имеют потенциально большие клинические последствия в смысле неудачи лечения и продолжительности, или даже увеличения страданий. Согласованные действия по снижению распространения фальсифицированных медикаментов не попадают в сферу данного документа, и требуют внедрения отдельного координированного набора вмешательств. Национальные и международные уполномоченные организации должны сотрудничать для обеспечения принуждения к соблюдению соответствующих законов.

Международные кодексы надлежащей практики маркетинга

Следование национальным и международным кодексам практики маркетинга (240) является важным для поддержания и улучшения качества и правильности практики продвижения медикаментов. Эффективное управление строгого

соблюдения этих кодексов практики требует международного обязательства, сотрудничества и наблюдения (смотрите также Часть 7).

Исследование и разработка новых медикаментов и вакцин

Исследование и разработка новых медикаментов и вакцин – дорогие и трудоемкие процессы. Организация международных исследовательских связей и дальнейшее международное сотрудничество по стандартизации новых требований к регистрации медикаментов, могло бы помочь фармацевтическим компаниям в программах разработки медикаментов и, поэтому, облегчить доступность новых медикаментов и вакцин.

Полезным было бы международное сотрудничество по улучшению и стандартизации планов клинических испытаний для оптимизации клинического соответствия полученных данных. Необходимо больше испытаний, нацеленных не только на демонстрацию эквивалентности нового медикамента сравниваемому веществу, но и для определения режимов, оптимизирующих лечение, при снижении возникновения устойчивости до минимума. Такие исследования необходимы для продуктов, уже находящихся на рынке, а также для новых противомикробных препаратов.

В настоящее время отмечается общее отсутствие интереса среди компаний в развитии лечения против инфекции, что в первую очередь влияет на регионы мира с малыми ресурсами. Новаторские стимулы, механизмы подталкивания и тяги, должны тщательно обдумываться в сотрудничестве с фармацевтической промышленностью с тем, чтобы облегчить исследования медикаментов и вакцин, которые могут принести решающую пользу здоровью, но разработка которых, возможно, не будет прибыльной. Международные соглашения и сотрудничество в вопросах прав на интеллектуальную собственность, а также новые подходы к патентам и временным исключительным соглашениям тоже необходимо принимать во внимание, в частности как средство по стимулированию дополнительных фармацевтических и клинических исследований по поддержке лицензирования старых продуктов для дополнительных, ранее не зарегистрированных показаний.

Исследования, направленные на пробелы в знаниях

Понимание всех вопросов, связанных с устойчивостью к противомикробным препаратам, скорее всего, невозможно, но совершенно ясно, что существует ряд пробелов в основных знаниях. Для руководства будущими исследовательскими усилиями необходимо определить четкую программу исследований, освещающую наиболее важные пробелы в знаниях. Таким способом новые данные, которые очень важны для понимания и борьбы с устойчивостью, могут быть направлены снова на улучшение будущих инициатив по сдерживанию. Во избежание потенциально расточительного дублирования усилий и средств, должно поощряться международное сотрудничество для развития общей, совместно используемой исследовательской программы. Краткое определение основных пробелов в текущих знаниях об устойчивости к противомикробным препаратам и ее успешном сдерживании, а также поддержание их обновления, помогут данному процессу.

Различные органы, финансирующие исследования, имеют разные приоритеты на основании географической и научной значимости, и скорее работают с индивидуальными протоколами заявок, чем используют один общий формат. Создание единого пункта ввода, через который исследователи могли бы получить доступ к информации о потенциальных финансирующих органах, включая специфические контактные детали, сферы их интереса и требования к заявителям, могло бы быть чрезвычайно полезным. Это может также помочь координировать усилия между различными органами, предоставляющими гранты, и избежать ненужного дублирования. ВОЗ могла бы помочь в обеспечении такого рода услуг, если организации, предоставляющие гранты готовы к сотрудничеству.

Качество исследовательских предложений – основное условие для получения ими финансирования и производства полезных данных. Поэтому программы, обучающие потенциальных исследователей подготовке высококачественных исследовательских предложений, послужит улучшению общего качества исследований и снижению потери исследовательского времени и денег. Наиболее

полезным было бы четкое согласование международных усилий по предоставлению такого обучения через Интернет либо при помощи целевых семинаров.

Международная поддержка национального сдерживания устойчивости к противомикробным препаратам

Большая ответственность за осуществление вмешательств ложится на правительства стран, и существуют определенные действия, которые могут быть обеспечены только правительствами, в том числе снабжение общественными товарами. Однако многим странам необходима значительная финансовая и техническая поддержка для обращения к проблеме устойчивости к противомикробным препаратам в рамках более широких приоритетов крепких систем здравоохранения и программ контроля и предупреждения заболеваемости. Направляя двустороннюю поддержку на противомикробное сдерживание, международные доноры могут играть главную роль в сдерживании устойчивости к противомикробным препаратам, не только для пользы отдельных стран, но и во благо всего мира.

Раздел С

Внедрение

Глобальной стратегии ВОЗ

ВНЕДРЕНИЕ ГЛОБАЛЬНОЙ СТРАТЕГИИ ВОЗ

Введение

Для контроля наиболее распространенных инфекционных заболеваний, особенно тех, которые относятся к бедности и для которых вакцины недоступны, необходимо более разумно, а в некоторых случаях более широко, использовать противомикробные препараты. Соответствующий доступ к эффективным противомикробным веществам является основной проблемой здравоохранения. Хотя, многие пациенты, особенно в регионах Африки, расположенных около Сахары, продолжают умирать в результате недостаточного доступа к противомикробным препаратам, глобально возникающая проблема – это широко распространенное беспорядочное применение противомикробных препаратов, особенно антибактериальных веществ. В результате этого многие противомикробные препараты стали менее эффективными из-за появления устойчивости. Поэтому, недостаточно просто расширить доступ к противомикробным препаратам; приоритет должен быть также отдан их целесообразному применению.

Устойчивость к противомикробным препаратам имеет влияние на очень широкий спектр болезней человека, в том числе туберкулез, малярию, СПИД и инфекции, вызванные другими бактериальными, вирусными, грибковыми и паразитными патогенными микроорганизмами (12,13,14,43,247,248). Несмотря на этот широкий диапазон патогенных микроорганизмов, факторы, отвечающие за появление устойчивости, очень похожи, при этом основными аспектами являются чрезмерное и нецелесообразное применение медикаментов. Таким образом, широкий управленческий подход к сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам одинаков для каждого из этих патогенных микроорганизмов и заболеваний, хотя существуют некоторые отличия, такие как клиническое проявление, диагностическая трудность, стратегии лечения и распознавание устойчивости, которые описаны в Таблице 1. Эффективное внедрение Глобальной стратегии ВОЗ нуждается в том, чтобы признавать эти различия и согласовываться с ними.

Различные факторы, отвечающие за появление устойчивости к противомикробным препаратам, обсуждались в Разделе В, Вопросы и вмешательства, и на основе этих факторов были разработаны рекомендации для вмешательств. Однако более трудным является определение и расстановка приоритетов для этих факторов, сугубо соответствующих каждой национальной и региональной ситуации. Более того, учитывая большое количество рекомендаций по вмешательству (в дальнейшем именуемых «Вмешательства»), изложенных в Глобальной стратегии ВОЗ, существует практическая необходимость определить приоритеты. Определение основного набора Вмешательств по сдерживанию устойчивости может оказать большую помощь правительствам и работникам здравоохранения, отвечающим за внедрение национальной политики.

Расстановка приоритетов и внедрение

Шаг 1

Болезни, требующие лечения противомикробными препаратами, могут быть использованы как основа для первого шага в расстановке приоритетов. Национальные приоритеты для сдерживания устойчивости к противомикробным препаратам могут руководствоваться распознаванием тех заболеваний, которые являются основными проблемами в стране. На основании данных, используемых для формулирования Глобальной стратегии ВОЗ, могут быть определены факторы, наиболее относящиеся к устойчивости к противомикробным препаратам по отобранным заболеваниям (смотрите Таблицы 2-5). По каждому из этих факторов обозначены те группы вмешательств, которые, вероятно, являются наиболее эффективными. Таким образом, процесс отбора необходимых вмешательств для ограничения появления устойчивости к противомикробным препаратам может быть основан на заболеваниях, наиболее распространенных в этой стране. В некоторых случаях вмешательства могут являться большой проблемой для внедрения. Странам, в которых обычными являются все основные инфекционные заболевания, необходимо обращаться ко всем восьми группам вмешательств.

Бактериальные инфекции (кроме туберкулеза)

Бактериальные инфекции, в наибольшей степени способствующие болезням человека, это также и те, в которых появление устойчивости к противомикробным препаратам наиболее очевидно. В данном документе они сгруппированы по четырем основным заболеваниям:

- диарея (Таблица 2)
- инфекции дыхательных путей и менингит (Таблица 3)
- инфекции, передающиеся половым путем (Таблица 4)
- инфекции, приобретаемые в стационарах (Таблица 5)

Проблемы устойчивости к лечению по выбору для данных заболеваний, представлены подробно в сопутствующих документах (19,20,21,101). Таблицы 2-5 суммируют важные факторы, влияющие на появление и распространение устойчивости, и излагают группы вмешательств, которые необходимо внедрить для получения эффекта.

Туберкулез

Туберкулез – это ведущая причина заболеваемости и смертности по всему миру, и устойчивость к противотуберкулезному лечению существенно увеличилась за последние годы, имеются показатели неудач автономного клинического лечения и увеличение передачи от человека к человеку (12,13,43). Распространение ВИЧ-инфекции, и связанное с ним подавление иммунитета, привело к огромному увеличению случаев ТБ, наиболее часто среди обществ с малыми ресурсами и регионов со слабой системой здравоохранения. Недостаточное лечение, в том числе недостаток медикаментов (недостаточное снабжение или монотерапия), медикаменты плохого качества, и (или) слабое выполнение назначений режима лечения стали основными факторами появления ТБ, устойчивого к мультимедикаментам (УММ-ТБ).

Хотя туберкулез является бактериальной инфекцией, он имеет право рассматриваться с отдельной позиции. Более того, ВОЗ явился инициатором подходов к сдерживанию устойчивости к противотуберкулезным медикаментам. Столкнувшись с глобальным проявлением туберкулеза, ВОЗ одобрила стратегию

вмешательства ЛННК (лечение наблюдаемое непосредственно, короткий курс) для эффективного (245,249). Принципы ЛННК следующие:

- Обязательство государства по отношению к Национальной программе борьбы с туберкулезом
- Распознавание случаев посредством их обнаружения при помощи микроскопического исследования мазка мокроты подозреваемых на ТБ в учреждениях здравоохранения общего профиля
- Стандартизованная краткосрочная химиотерапия, по меньшей мере, для случаев с положительным мазком на ТБ, при лечении, наблюдаемом непосредственно (ЛНН), при условиях надлежащего управления случаями
- Постоянное и непрерывное обеспечение всеми необходимыми противотуберкулезными медикаментами
- Система контроля для наблюдения и оценки программы.

Внедрение ЛННК в настоящее время в 119 странах (12,43) предотвращает возникновение УММ-ТБ посредством излечения ТБ пациентов, восприимчивых к медикаментам, которые развиваются в УММ –ТБ, если они не получают надлежащее лечение в программе, основанной на ЛННК. Однако контроль над существующими УММ-ТБ также является чрезвычайно высоким приоритетом. Глобальный проект наблюдения устойчивости к противотуберкулезным медикаментам (проводимый совместно ВОЗ и Международным союзом против туберкулеза и легочных болезней) выявил высокую распространенность УММ-ТБ в некоторых странах Восточной Европы, Латинской Америки, Африки и Азии (12,245,250). УММ-ТБ не поддается также эффективно, как восприимчивый к медикаментам ТБ, краткосрочной химиотерапии медикаментами первого ряда (48). Поэтому ВОЗ и ее партнеры предприняли программу ЛННК-Плюс (43,247,251) для управления УММ-ТБ медикаментами второго ряда. ЛННК-Плюс включает пять компонентов ЛННК и другие аспекты, касающиеся долгосрочных (18-24 месяца) терапевтических режимов при помощи медикаментов второго ряда, и применение анализов на восприимчивость к медикаментам для диагностики и терапевтического контроля исполнения. Рекомендации по терапевтическим режимам лечения УММ-ТБ были составлены советом специалистов, созданным ВОЗ (245,249). В процессе реализации находятся

опытные проекты с применением некоторых из рекомендованных режимов лечения, для оценки осуществимости и рентабельности применения медикаментов второго ряда в условиях программы. Предварительным условием является наблюдение устойчивости к медикаментам в опытных местах проведения проекта. Полученные данные в ходе этой инициативы будут использованы как основа для разработки политических руководящих принципов для управления УММ-ТБ, которые, в свою очередь, будут играть решающую роль в сдерживании устойчивости к медикаментам при туберкулезе.

Таким образом, многие из вмешательств, которые необходимо внедрить для сдерживания устойчивости при других бактериальных инфекциях, такие как политические обязательства, улучшение национальной регулирующей структуры, распределение медикаментов и образовательные инициативы, касающиеся устойчивости к противомикробным препаратам, согласуются с текущими инициативами по сдерживанию устойчивого к медикаментам туберкулеза, и в дальнейшем поддержат их. Для туберкулеза были определены приоритеты вмешательств (Таблица 6).

Малярия

Большинство случаев смертности в районах распространения малярии продолжают происходить из-за отсутствия медикаментов (252). Однако появление устойчивости также сильно снижает эффективность режимов лечения против малярии во многих районах и может в будущем послужить причиной главной проблемы по всему миру.

По данным Таблицы 7 одной из основных причин появления устойчивости к противомалярийным препаратам является плохое понимание пациентом болезни и ее целесообразного лечения, что приводит к беспорядочной краткосрочной терапии с применением противомалярийных препаратов. Более того, такое поведение поощряется нецелесообразным назначением/приготовлением и неэффективными системами распространения медикаментов. Частое отсутствие соответствующих диагностических условий делает трудным решение о лечении, поскольку малярия часто представляется в недифференцированном виде, как лихорадка, с головной болью или без нее. Таким образом, без возможности

подтвердить диагноз, тенденцией является лечение всех пациентов с лихорадкой противомаларийными препаратами, если они проживают в районе **эпидемии** малярии. Системы наблюдения устойчивости к противомикробным препаратам - часто слабы, и поэтому не способны информировать о необходимости изменить принципы лечения. Несмотря на первые многообещающие данные, оказалось, что вакцины, эффективные против малярии появятся только через несколько лет (253). Приоритетом для сдерживания устойчивости к противомаларийным препаратам, таким образом, является концентрация на внедрении групп вмешательств 1, 2, 5 и 6. Это согласуется с политикой ВОЗ, как выражено в документе, подготовленном Региональным отделом ВОЗ для Африки (254).

Вирусные инфекции

При возрастающем развитии и применении эффективных противоретровирусных веществ, устойчивость становится очевидной. *In vitro* устойчивость к противоретровирусным веществам у штаммов ВИЧ появляется в связи с предшествующим лечением противоретровирусными препаратами и с неудачами клинического лечения (255,256,257,258,259). Считается, что высокоэффективная комбинационная терапия менее связана с появлением устойчивости. Однако это – быстро прогрессирующая область научных исследований, в которой факторы, ведущие к устойчивости, менее различимы, чем для бактериальных инфекций и малярии. По мере расширения базы знаний, расстановка приоритетов по вмешательствам может развиваться. В настоящее время кажется ясным, что необходимым является все: улучшенное образование пациентов и лиц, назначающих препараты (Группы вмешательств 1 и 2); распоряжения правительства относительно лицензирования и наблюдения устойчивости (Группа вмешательств 5); вопросы разработки медикаментов и вакцины (Группа 6).

Шаг 1. Заключение

Учитывая специфичные для заболевания аспекты сдерживания устойчивости к противомикробным препаратам, связанные с туберкулезом, малярией и ВИЧ-инфекцией и действующие программы, предлагается, чтобы первая фаза внедрения Глобальной стратегии ВОЗ была направлена на бактериальные инфекции, кроме туберкулеза. Ценные уроки, которые можно извлечь во время

этой первой фазы, дадут результат подходам к внедрению, используемым для сдерживания устойчивости при туберкулезе, малярии и вирусных инфекциях. Однако из-за общности факторов, ведущих к устойчивости к противомикробным препаратам при всех заболеваниях, многие из вмешательств, направленные на сдерживание устойчивости при бактериальных инфекциях (такие как политическое обязательство, регулирующая схема, усиление лабораторий, наблюдение и образование), также способствуют сдерживанию устойчивости при других заболеваниях на национальном уровне.

Шаг 2

Определение основного ряда вмешательств для сдерживания устойчивости к противобактериальным препаратам

В то время, как расстановка приоритетов по группам заболеваний дает некоторое направление для внедрения, необходимо определение основного набора для национального внедрения, по каждой группе вмешательств. Это, в частности, относится к группам вмешательств 1, 2, 3, 5 и 7. Вопросы, относящиеся к группе 4 (применение противомикробных препаратов в продовольственном животноводстве) недавно стали предметом расширенного консультативного процесса в ВОЗ и, в первую очередь, задействуют вмешательства в сельскохозяйственном производстве (2). Таким образом, они не рассмотрены в данном документе шире. Чрезвычайно важными являются вмешательства, относящиеся к разработке медикаментов и вакцин, и к международным аспектам сдерживания устойчивости к противомикробным препаратам, но, поскольку они зависят от вненациональных факторов, ряд которых задействует фармацевтическую промышленность (многонациональную), основанную на исследованиях, их расстановка по приоритетам на национальном уровне имеет меньшее отношение к делу.

Внедрение Глобальной стратегии ВОЗ на национальном уровне, поэтому, требует расстановки приоритетов среди вмешательств в группах 1, 2, 3, 5 и 7. Расстановка приоритетов, представленная в Шаге 3, основана на доступных данных (кратко

изложенных в Разделе В); при отсутствии данных, она основана на единодушии квалифицированной группы экспертов, созданных ВОЗ для этой цели.

Шаг 3

Расстановка приоритетов по вмешательствам внутри групп

Вмешательства внутри каждой группы были расставлены по приоритетам, согласно относительным достоинствам каждого вмешательства, а также согласно последовательности и важности внедрения. Эта сложная задача требует учета многих факторов, относящихся к каждому вмешательству, в том числе:

- Общей важности вмешательства по улучшению целесообразного применения противомикробных препаратов и сдерживания устойчивости к противомикробным препаратам
- Возможного эффекта, принимая во внимание ожидаемую стоимость внедрения
- Сложности внедрения, с учетом способности различных систем здравоохранения и политической действительности
- Времени, необходимого для внедрения, и ожидаемого периода отставания до момента получения первых результатов
- Точности, с которой большинство систем здравоохранения могли бы оценить эффективность каждого вмешательства
- Взаимозависимости между различными вмешательствами, в том числе необходимости предпринимать некоторые вмешательства в логической последовательности.

Межгрупповая расстановка приоритетов по вмешательствам

Вслед за расстановкой приоритетов внутри каждой группы, вмешательства были расставлены согласно их общей важности и времени (последовательности) внедрения, не принимая во внимание их группу. Хотя было признано, что некоторые приоритеты могут различаться в зависимости от системы здравоохранения, в которой они должны внедряться, обнаружилось, что это утверждение не влияет насколько-нибудь существенно на приоритет, отдаваемый большинству вмешательств очень высокого приоритета.

Результаты Шага 3 приведены в Таблице 8. Вмешательства сгруппированы в соответствии с тем, какие должны быть предприняты первыми, заканчивая теми, что хотя и являются важными, зависят либо от внедрения более ранних вмешательств, либо обладают низшим приоритетом. Внутри каждого приоритета, т.е. первого, второго, третьего, вмешательства не расставлены по значимости, а только перечислены по порядку, и должны рассматриваться как имеющие равную важность. Например, для группы 1 оба вмешательства (1.2 и 1.3) считаются имеющими одинаковый приоритет для внедрения, но и 1.2, и 1.3 имеют более высокий приоритет, чем, к примеру, 1.1 (второй приоритет) или 1.4 и 1.5 (третий приоритет).

Сравнения по группам вмешательств более трудны, но они важны для достижения логического и эффективного внедрения. Учитывая национальную реальность, учет секторов, занятых во внедрении вмешательств, позволит выработать план действий.

Следует отметить, что этот процесс расстановки приоритетов обеспечивает только основной принцип внедрения, а не является неизменным набором правил. Различия в национальных обстоятельствах, системах здравоохранения и заболеваемости по различным инфекциям, могут влиять на пользу от внедрения некоторых вмешательств, и на местную степень важности одного вмешательства перед другим в той мере, которая неточно отражена в Таблице 8. Однако Таблица 8 предоставляет рабочее руководство по расстановке приоритетов и последовательности внедрения вмешательств в группах 1, 2, 3, 5 и 7.

Руководящие принципы внедрения

Эффективное внедрение требует ряда основных характеристик, в том числе: четкий план действий, наделение полномочиями и властью для действия, средства и законные механизмы для оценки эффективности вмешательств, возможность обратной связи по результатам для того, чтобы воздействовать на будущие стратегии внедрения. Таким образом, вмешательства, определенные в процессе расстановки приоритетов как имеющие основной или первый приоритет

(смотрите Таблицу 8), рассматривались более подробно, а именно устанавливались следующие аспекты как важные для успешного внедрения:

- Оптимальный подход к внедрению
- Кто должен начинать вмешательство, предпринимать и управлять вмешательством, а также оценивать вмешательство
- Какие процесс и показатели результата должны быть использованы для оценки.

Предложенные основные принципы для внедрения, подробно описаны в части "Предложенная модельная схема для внедрения основных вмешательств".

Результаты контроля

Способность контролировать процесс для обеспечения того, чтобы вмешательства были соответствующим образом разработаны и нацелены, и их воздействие на применение противомикробных препаратов, а также распространенность устойчивости, должна быть решающей для успешного внедрения Глобальной стратегии ВОЗ. Без точной информации о применении противомикробных препаратов и устойчивости к противомикробным препаратам, а также соответствующих тенденций, влияние вмешательств было бы трудным для понимания. Таким образом, ранним приоритетом во внедрении Глобальной стратегии ВОЗ для всех стран должна быть организация соответствующей схемы точного контроля над применением противомикробных препаратов и устойчивостью к противомикробным препаратам (Группа вмешательств 5).

Резюме

Данная модель плана внедрения Глобальной стратегии ВОЗ – это только руководство. Различия в национальных обстоятельствах, системах здравоохранения и распространенных заболеваниях могут влиять на подходы, предпринимаемые правительствами для сдерживания устойчивости к противомикробным препаратам. Однако эта область сложна, в ней часто трудно увидеть лес за деревьями. Пошаговый подход, описанный выше, делает попытку

осветить вмешательства, являющиеся наиболее важными, и определить логическую последовательность для внедрения. Способ, которым Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам будет внедрена, зависит в основном от решений и действий каждой страны, но последствия будут, вероятнее всего, ощущаться по всему миру.

Рекомендации по вмешательству

1 Пациенты и общество в целом

Образование:

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

2 Лица, назначающие препараты, и фармацевты

Образование:

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

Управление, руководящие принципы и рецептура:

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

Регулирование:

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

3 Больницы

Руководство:

- 3.1 Создать программы контроля над инфекцией, основанные на лучшей текущей практике, с обязанностями эффективного руководства устойчивостью к противомикробным препаратам в больницах, и обеспечить, чтобы все стационары имели доступ к такого рода программам.
- 3.2 Создать эффективные больничные комитеты по терапии, с обязанностями надзора за применением противомикробных препаратов в больницах.
- 3.3 Развивать и постоянно совершенствовать основные принципы лечения противомикробными препаратами и профилактики, и больничные рецепты противомикробных препаратов.
- 3.4 Контролировать применение противомикробных препаратов, включая количество и схемы применения, и передавать результаты назад лицам, назначающим препараты.

Диагностические лаборатории:

- 3.5 Обеспечить доступ к услугам микробиологической лаборатории, которая совпадает с уровнем больницы, т.е. вторичным, третичным.
- 3.6 Гарантировать выполнение и качество соответствующих диагностических анализов, микробной идентификации, анализов чувствительности основных патогенов к противомикробным препаратам, а также своевременный и соответствующий отчет о результатах.
- 3.7 Обеспечить, чтобы лабораторные данные регистрировались, предпочтительно в базах данных, и использовались для составления клинически- и эпидемиологически полезных отчетов о наблюдениях над моделями устойчивости среди обычных патогенных микроорганизмов и инфекций в своевременном виде с обратной связью с лицами, назначающими препараты, и с программой контроля над инфекцией.

Взаимодействие с фармацевтической промышленностью:

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

4 Применение противомикробных препаратов в продовольственном животноводстве

Данная тема была предметом особых консультаций, результатом которых явились "Глобальные принципы ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам у животных, выращиваемых для употребления в пищу"*. Полное описание всех рекомендаций содержится в указанном документе, здесь же воспроизведено только краткое изложение.

Краткое изложение:

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

* http://www.who.int/emc/diseases/zoo/who_global_principles.html

5 Национальные правительства и системы здравоохранения

Пропаганда и межсекторные действия:

- 5.1 Придать сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам статус национального приоритета.
- Создать национальную межсекторную группу специалистов для решения задачи (включает профессионалов здравоохранения, ветеринаров, специалистов сельского хозяйства, производителей фармацевтической продукции, правительственных служащих, представителей средств информации, потребителей и другие заинтересованные стороны) для увеличения осведомленности об устойчивости к противомикробным препаратам, организовать сбор данных и надзор за местными группами специалистов. (Для практических целей такого рода группа специалистов может быть правительственной группой, которая получает вклад от многочисленных секторов).
 - Выделить средства для внедрения вмешательств по сдерживанию устойчивости. Эти вмешательства должны включать целесообразное применение противомикробных препаратов, контроль и предупреждение инфекции, а также исследовательскую деятельность.
 - Разработать показатели для контроля и оценки влияния стратегии сдерживания устойчивости к противомикробным препаратам.

Положения:

- 5.2 Ввести эффективную схему регистрации для точек приготовления препаратов.

- 5.3 Ограничить доступность противомикробных препаратов статусом «только по назначению», кроме особых обстоятельств, когда они могут изготавливаться по совету обученного профессионала здравоохранения.
- 5.4 Связать статус «только по назначению» с положениями по продаже, поставкам, приготовлению и допустимой деятельностью по распространению противомикробных веществ; ввести механизмы для практикующих врачей по облегчению соответствия требованиям, и системы для контроля соответствия.
- 5.5 Обеспечить, чтобы только противомикробные препараты, отвечающие международным стандартам качества, безопасности и эффективности, получали разрешение на продажу.
- 5.6 Ввести юридические требования к производителям по сбору данных и отчетности по распространению противомикробных препаратов (включая импорт/экспорт).
- 5.7 Создать экономические стимулы для целесообразного применения противомикробных препаратов.

Политика и руководящие принципы:

- 5.8 Создать и поддерживать современные национальные Принципы стандартного лечения (ПСЛ) и содействовать их внедрению.
- 5.9 Создать Перечень необходимых медикаментов (ПНМ), согласующийся с национальными ПСЛ, и обеспечить доступность и качество этих медикаментов.
- 5.10 Увеличить охват иммунизацией и другими мерами по предупреждению заболеваний, таким образом снижая необходимость в противомикробных препаратах.

Образование:

- 5.11 Увеличить до предела и поддерживать эффективность ПНМ и ПСЛ путем проведения соответствующих обучающих программ и курсов повышения квалификации для профессионалов здравоохранения на тему важности целесообразного применения противомикробных препаратов и сдерживания устойчивости к противомикробным препаратам.
- 5.12 Обеспечить, чтобы лица, назначающие медикаменты, имели доступ к утвержденной литературе по назначению для каждого медикамента.

Наблюдение устойчивости, применение противомикробных препаратов и заболеваемость:

- 5.13 Определить или разработать оборудованную справочную микробиологическую лабораторию для координирования эффективного эпидемиологически сильного наблюдения устойчивости к противомикробным препаратам в среде обычных патогенов в обществе, стационарах и других пунктах сферы здравоохранения. Стандарт таких лабораторных условий должен быть по меньшей мере на уровне рекомендации 3.6.
- 5.14 Приспособить и применять модельные системы ВОЗ по наблюдению над устойчивостью к противомикробным препаратам, обеспечить поток информации к национальным межсекторным группам специалистов, к органам, отвечающим за национальные ПСЛ и политику в сфере медикаментов, а также к лицам, назначающим медикаменты.
- 5.15 Ввести системы для контроля над применением противомикробных препаратов в стационарах и в обществе, и связать полученные таким образом данные с информацией наблюдений над устойчивостью и заболеваемостью.
- 5.16 Ввести наблюдение над основными инфекционными заболеваниями и синдромами в соответствии с приоритетами страны, связать эту информацию с данными других наблюдений

6 Разработка медикаментов и вакцины

- 6.1 Способствовать сотрудничеству производителей, правительственных органов и учебных учреждений в поиске новых медикаментов и вакцин.
- 6.2 Содействовать программам разработки медикаментов, которые направлены на оптимизирование режимов лечения в отношении безопасности, эффективности и риска селекции устойчивых организмов.
- 6.3 Обеспечивать стимулы для промышленности по инвестированию в исследование и разработку новых противомикробных препаратов.

- 6.4 Рассмотреть создание или использование схемы быстрого разрешения на продажу для безопасных новых веществ.
- 6.5 Рассмотреть использование схемы исключения медикамента там, где это возможно и применимо.
- 6.6 Сделать возможной регламентированную исключительность для новых форм и (или) указаний по применению противомикробных препаратов.
- 6.7 Установить права на интеллектуальную собственность для обеспечения соответствующей защищенности пациента перед новыми противомикробными веществами и вакцинами.
- 6.8 Стремиться к передовому партнерству с фармацевтической промышленностью для улучшения доступа к новейшим необходимым медикаментам.

7 Фармацевтическое продвижение

- 7.1 Ввести требования для фармацевтических компаний по соответствию национальному или международному кодексам деятельности в продвижении товара.
- 7.2 Обеспечить, чтобы национальный или международный кодексы ведения деятельности предусматривали рекламу «напрямую - к потребителю», включая рекламу через Интернет.
- 7.3 Ввести системы контроля соответствия с законодательством по вопросу продвижения товара.
- 7.4 Определить и ликвидировать экономические предпосылки, способствующие нецелесообразному применению противомикробных препаратов.
- 7.5 Уведомить лиц, назначающих препараты о том, что продвижение соответственно спецификации может не обязательно составлять целесообразное использование противомикробных препаратов.

8 Международные вопросы сдерживания устойчивости к антимикробным препаратам

- 8.1 Поощрять сотрудничество между правительствами, неправительственными организациями, профессиональными обществами и международными агентствами для признания важности вопроса устойчивости к противомикробным препаратам, представить последовательные, простые и точные сообщения о важности вопросов использования противомикробных препаратов, устойчивости к противомикробным препаратам и ее сдерживания, а также внедрять стратегии по сдерживанию устойчивости.
- 8.2 Рассматривать информацию, получаемую из наблюдения над применением противомикробных препаратов и устойчивостью к противомикробным препаратам, включая сдерживание, в качестве мирового общественного товара для здоровья, в который все правительства должны вносить свой вклад.
- 8.4 Способствовать тому, чтобы правительства, неправительственные организации, профессиональные общества и международные агентства поддерживали организации сообществ, с обученным персоналом и соответствующей инфраструктурой, которые могут вести эпидемиологически ценное наблюдение устойчивости к противомикробным препаратам и их применения, для обеспечения оптимального сдерживания устойчивости.
- 8.6 Поддерживать пожертвования медикаментов согласно межведомственным руководящим принципам ООН*.
- 8.7 Способствовать организации международных групп инспектирования, готовых проводить обоснованную оценку заводов, производящих фармацевтическую продукцию.

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

- 8.6 Поддерживать международный подход к надзору над фальсификацией противомикробных препаратов согласно руководящим принципам ВОЗ с рабочей группы 3 ВОЗ/МФСПФ**.
- 8.7 Поощрять новаторские подходы к стимулам для развития новых фармацевтических продуктов и вакцин для пренебрегаемых заболеваний.
- 8.8 Организовать международную базу данных потенциальных агентств, финансирующих исследования, заинтересованных вопросом устойчивости к противомикробным препаратам.
- 8.9 Создать новые и развивать существующие программы для исследователей по улучшению планирования, подготовки и ведения исследований по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам.

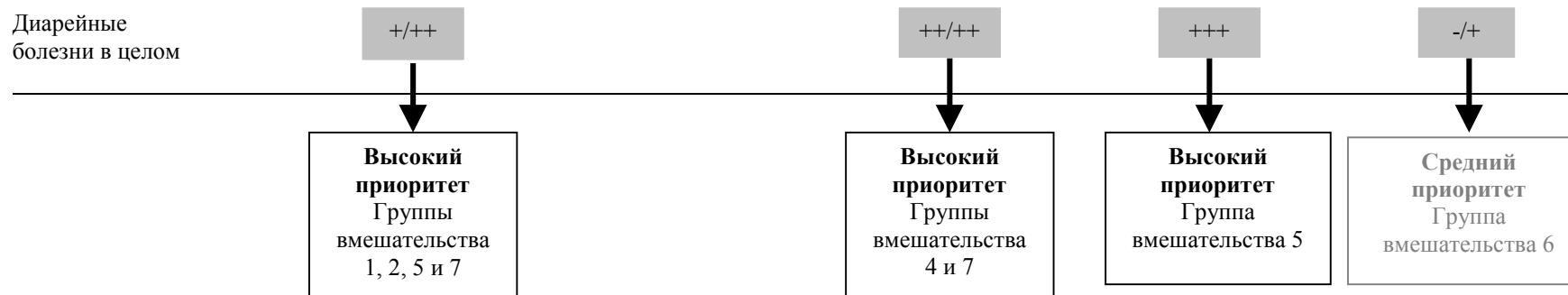
** *Фальсифицированные медикаменты. Руководящие принципы по развитию мер для борьбы с фальсифицированными медикаментами.* Женева, Всемирная организация здравоохранения, 1999. WHO/EDM/QSM/99.1.

Таблица 1 Сравнение проблем устойчивости, относящихся к заболеваемости

Проблемы	Бактериальные инфекции	Туберкулез	Малярия	ВИЧ
Целесообразное применение важно	Да	Да	Да	Да
Нецелесообразное применение способствует ↑ устойчивости	Да	Да	Да	Да
Необходимость разработки нового медикамента	Да	Да	Да	Да
Определение патогенного микроорганизма	Довольно легко и выполнимо	Легко	Легко	Легко
Определение устойчивости <i>in vitro</i>	Довольно легко и выполнимо	Выполнимо, но дорого	Трудно, дорого, выполнимо изредка	Трудно, дорого, ограниченная доступность
Назначение лечения	Обычно на основании патогена (± устойчивость)	На основании патогена	Часто синдромно	На основании патогена
Наблюдаемое лечение	Нет	Да - ЛНН	Нет	Нет
Лечение противомикробными препаратами	Одиночное вещество Короткая продолжительность	Составные вещества Долгая продолжительность	≥1 вещество Короткая продолжительность	Составные вещества На протяжении всей жизни
ВИЧ взаимодействие	Некоторое: Особенно патогенный риск	Огромное: Личный и патогенный риски	Возможно	—
Потенциальное воздействие одной программы на другую	Да Некоторые антибиотики могут влиять на устойчивость к малярии.	Малое Кроме: Рифампицин, применяемый против видов <i>Staph.</i>	Некоторое Например, доксицилин, сульфадоксин-пириметамин	Да Например, профилактика котримоксазол + изониазид

Таблица 2. Бактериальные инфекции (кроме туберкулеза): диарейные заболевания

Патогены	Важные факторы				
	Неправильное применение для человека в обществе	Неправильное применение для человека в больницах	Неправильное применение в животноводстве и растениеводстве	Наблюдение сопротивляемости к антимикробным веществам важно	Вакцины потенциально полезного будущего выбора
<i>Campylobacter</i> виды	+/-	-	+++	++	-
<i>Shigella</i> виды.	++	-	+/-	++	-
<i>Salmonella</i> виды:					
<i>S. typhi</i> & <i>S. paratyphi</i>	++	-	-	+++	+
Негифоидные сальмонеллы	-/+	-	+++	+++	-
<i>Vibrio cholerae</i>	+	-	-	+++	+

**Вмешательства высокого приоритета:**

- Группа 1 Пациенты и общество в целом
- Группа 2 Лица, назначающие препараты, и фармацевты
- Группа 4 Применение противомикробных препаратов в продовольственном животноводстве.
- Группа 5 Национальные правительства и системы здравоохранения
- Группа 7 Фармацевтическое продвижение

Таблица 3. Бактериальные инфекции (кроме туберкулеза): Респираторные инфекции и менингит

Патогены	Важные факторы				
	Неправильное применение для человека в обществе	Неправильное применение для человека в больницах	Неправильное применение в животноводстве и растениеводстве	Наблюдение сопротивляемости к антимикробным веществам важно	Вакцины потенциально полезного будущего выбора
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+++	+	-	+++	+++
<i>H.aemophilus influenzae</i>	++	-	-	++	+++
<i>Neisseria meningitidis</i>	+	-	-	+	+

Респираторные болезни в целом

**Вмешательства высокого приоритета:**

- Группа 1 Пациенты и общество в целом
- Группа 2 Лица, назначающие препараты, и фармацевты
- Группа 5 Национальные правительства и системы здравоохранения
- Группа 6 Разработка медикаментов и вакцины
- Группа 7 Фармацевтическое продвижение

Таблица 4. Бактериальные инфекции (кроме туберкулеза) : Болезни, передающиеся половым путем

Патогены	Важные факторы				
	Неправильное применение для человека в обществе	Неправильное применение для человека в больницах	Неправильное применение в животноводстве и растениеводстве	Наблюдение сопротивляемости к антимикробным веществам важно	Вакцины потенциально полезного будущего выбора
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	+++	-	-	+++	-
<i>Haemophilus ducreyi</i>	+++	-	-	+++	-
<i>Treponema pallidum</i>	-	-	-	-	-
<i>Chlamydia trachomatis</i>	-	-	-	-	-

Болезни, передающиеся половым путем в целом

+++



Высокий приоритет
Группы вмешательства
1, 2, 5 и 7

+++



Высокий проритет
Группа вмешательства
5

Вмешательства высокого приоритета:

Группа 1	Пациенты и общество в целом
Группа 2	Лица, назначающие препараты, и фармацевты
Группа 5	Национальные правительства и системы здравоохранения
Группа 7	Фармацевтическое продвижение

Таблица 5. Бактериальные инфекции (кроме туберкулеза): Инфекции, приобретаемые в стационарах

Патогены	Важные факторы				
	Неправильное применение для человека в обществе	Неправильное применение для человека в больницах	Неправильное применение в животноводстве и растениеводстве	Наблюдение сопротивляемости к антимикробным веществам важно	Вакцины потенциально полезного будущего выбора
Грам-положительные виды:					
<i>Staphylococcus aureus</i> .	+	+++	-	+++	-
Стрептококки	-	+	-	-	-
Энтерококки	-	+++	+ / +++	++	-
Грам-отрицательные виды:					
<i>Escherichia coli</i>	+	++	+	++	-
<i>Enterobacter</i> виды	+	+++	-	+++	-
<i>Klebsiella</i> виды	+	+++	-	+++	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	5+*			

Таблица 6. Туберкулез

Патогены	Важные факторы				
	Неправильное применение для человека в обществе	Неправильное применение для человека в больницах	Неправильное применение в животноводстве и растениеводстве	Наблюдение сопротивляемости к антимикробным веществам важно	Вакцины потенциально полезного будущего выбора
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	++	-	-	+++	+/-

Туберкулез в целом

**Вмешательства высокого приоритета:**

- Группа 1 Пациенты и общество в целом
- Группа 2 Лица, назначающие препараты, и фармацевты
- Группа 5 Национальные правительства и системы здравоохранения

Таблица 7. Малярия

Патогены	Важные факторы				
	Неправильное применение для человека в обществе	Неправильное применение для человека в больницах	Неправильное применение в животноводстве и растениеводстве	Наблюдение сопротивляемости к антимикробным веществам важно	Вакцины потенциально полезного будущего выбора
<i>Plasmodium vivax / ovale / malariae</i>	+	-	-	+	-
<i>Plasmodium falciparum</i>	+++	-	-	+++	+/-

Малярия в целом	++	+++	+/-
	↓	↓	↓
	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Высокий приоритет Группы вмешательства 1, 2 и 5 </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Высокий приоритет Группа вмешательства 5 </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Средний приоритет Группа вмешательства 6 </div>

Вмешательства высокого приоритета:

Группа 1	Пациенты и общество в целом
Группа 2	Лица, назначающие препараты Ю и фармацевты
Группа 5	Национальные правительства и системы здравоохранения

Таблица 8. Приоритеты вмешательства: Основной набор для национального внедрения (кроме группы 4)

Группа вмешательства	Приоритет внедрения			
	Основной	Первый	Второй	Третий
1. Пациенты и общество в целом		1.2 1.3	1.1	1.4 1.5
2. Лица, назначающие препараты, и фармацевты		2.1 2.2 2.3 2.8	2.6 2.7 2.9	2.4 2.5 2.10
3. Стационары		3.1 3.5 3.6	3.2 3.3 3.4 3.7 3.8	
5. Национальные правительства и системы здравоохранения	5.1 5.13	5.3 5.5 5.8 5.9 5.11	5.2 5.4 5.12 5.14 5.15 5.16	5.6 5.7
7. Фармацевтическое продвижение			7.1 7.2 7.3	7.4 7.5

**ПРЕДЛАГАЕМАЯ СХЕМА МОДЕЛИ ВНЕДРЕНИЯ ОСНОВНЫХ
ВМЕШАТЕЛЬСТВ (кроме группы 4)**

Вмешательства – Приоритет внедрения : Основной

Вмешательство 5.1	<p>Придать сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам статус национального приоритета.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Создать национальную межсекторную группу специалистов для решения задачи (включает профессионалов здравоохранения, ветеринаров, специалистов сельского хозяйства, производителей фармацевтической продукции, правительственных служащих, представителей средств информации, потребителей и другие заинтересованные стороны) для увеличения осведомленности об устойчивости к противомикробным препаратам, организовать сбор данных и надзор за местными группами специалистов. (Для практических целей такого рода группа специалистов может быть правительственной группой, которая получает вклад от многочисленных секторов). • Выделить средства для внедрения вмешательств по сдерживанию устойчивости. Эти вмешательства должны включать целесообразное применение противомикробных препаратов, контроль и предупреждение инфекции, а также исследовательскую деятельность. • Разработать показатели для контроля и оценки влияния стратегии сдерживания устойчивости к противомикробным препаратам.
Внедрение:	<ul style="list-style-type: none"> • Разработать Национальную стратегию и сделать ее национальным приоритетом
Кто должен начинать:	<ul style="list-style-type: none"> • Министерство здравоохранения • Другие заинтересованные стороны должны внести свой вклад (например, Профессиональные общества) • ВОЗ для помощи и внесения вклада
Кто должен выполнять и управлять:	<ul style="list-style-type: none"> • Национальная межсекторная группа специалистов по задаче, назначенная Министерством здравоохранения • Должны быть выделены достаточные ресурсы
Кто должен оценивать:	<ul style="list-style-type: none"> • ВОЗ через региональные отделения
Показатели процесса:	<ul style="list-style-type: none"> • Назначение Национальной межсекторной группы специалистов по задаче • Выделение достаточных средств
Показатели результата:	<ul style="list-style-type: none"> • Была ли разработана Национальная стратегия?

Вмешательство 5.13	Определить или разработать оборудованную справочную микробиологическую лабораторию для координирования эффективного эпидемиологически сильного наблюдения устойчивости к противомикробным препаратам в среде обычных патогенов в обществе, стационарах и других пунктах сферы здравоохранения. Стандарт таких лабораторных условий должен быть по меньшей мере на уровне рекомендации 3.6.
Внедрение:	<ul style="list-style-type: none">• Организация на основании государственного мандата
Кто должен начинать:	<ul style="list-style-type: none">• Министерство здравоохранения• Должны быть выделены достаточные средства
Кто должен выполнять и управлять:	<ul style="list-style-type: none">• Уполномоченные лаборатории – подотчетны Государственному департаменту здравоохранения
Кто должен оценивать:	<ul style="list-style-type: none">• Внутренние и внешние, например международные, программы обеспечения качества и оценка выполнения• Аудит Национальной межсекторной группы специалистов по задаче
Показатели процесса:	<ul style="list-style-type: none">• Факты надзора за национальным наблюдением устойчивости• Документирование данных об устойчивости
Показатели результата	<ul style="list-style-type: none">• Систематическая передача данных об устойчивости в Национальную межсекторную группу специалистов по задаче и в Государственный департамент здравоохранения• Обязательство обучения и тренировки штата лаборатории, включая технологический переход

Вмешательства – Приоритет вмешательства : Первый

Вмешательство 1.2	Обучать пациентов пониманию важности мер по предупреждению инфекции, таких как: иммунизация, контроль над переносчиками инфекции, применение прикроватных сеток, и т.п.
Внедрение:	<ul style="list-style-type: none"> • Разработать Национальную стратегию и сделать ее национальным приоритетом
Кто должен начинать:	<ul style="list-style-type: none"> • Министерство здравоохранения • Другие заинтересованные стороны должны содействовать (например, профессиональные общества) • ВОЗ для помощи и содействия
Кто должен выполнять и управлять:	<ul style="list-style-type: none"> • Национальная межсекторная группа специалистов по заданию (например, назначенная Министерством здравоохранения) • Должны быть выделены достаточные ресурсы
Кто должен оценивать:	<ul style="list-style-type: none"> • ВОЗ через Региональные отделения • Министерство здравоохранения
Показатели процесса:	<ul style="list-style-type: none"> • Назначение Национальной межсекторной группы специалистов по заданию • Выделение достаточных средств
Показатели результата	<ul style="list-style-type: none"> • Была ли разработана Национальная стратегия? • Степень иммунизации

Вмешательство 1.3	Обучать пациентов несложным мерам для снижения передачи инфекции в семье или обществе, а именно: мытье рук, гигиена питания, и т.п.
Внедрение:	<ul style="list-style-type: none"> • Разработать Национальную стратегию и сделать ее национальным приоритетом
Кто должен начинать:	<ul style="list-style-type: none"> • Министерство здравоохранения • Другие заинтересованные стороны должны содействовать (например, профессиональные общества) • ВОЗ для помощи и содействия
Кто должен выполнять и управлять:	<ul style="list-style-type: none"> • Национальная межсекторная группа специалистов по заданию (например, назначенная Министерством здравоохранения) • Должны быть выделены достаточные средства
Кто должен оценивать:	<ul style="list-style-type: none"> • ВОЗ через Региональные отделения • Министерство здравоохранения
Показатели процесса:	<ul style="list-style-type: none"> • Назначение Национальной межсекторной группы специалистов по заданию • Выделение достаточных средств
Показатели результата	<ul style="list-style-type: none"> • Была ли разработана Национальная стратегия?

Вмешательства первого приоритета (продолжение):

Вмешательства 2.1 и 2.2	<p>2.1 Обучать все группы лиц, назначающих препараты, и фармацевтов (включая продавцов лекарств) важности целесообразного применения противомикробных препаратов и сдерживания устойчивости к противомикробным препаратам.</p> <p>2.2 Обучать все группы лиц, назначающих препараты, и фармацевтов вопросам профилактики заболеваний (включая иммунизацию) и контроля над инфекцией.</p>
Внедрение:	<ul style="list-style-type: none">• Разработать Национальную стратегию и сделать ее национальным приоритетом• Определить заинтересованные организации и лидеров общественного мнения, педагогов и источники соответствующей информации
Кто должен начинать:	<ul style="list-style-type: none">• Национальная межсекторная группа специалистов по заданию
Кто должен выполнять и управлять:	<ul style="list-style-type: none">• Организации, наделенные полномочиями Национальной межсекторной группой специалистов по заданию
Кто должен оценивать:	<ul style="list-style-type: none">• Министерство здравоохранения• Национальная межсекторная группа специалистов по заданию• Профессиональные организации, университеты, уполномоченные организации
Показатели процесса:	<ul style="list-style-type: none">• Определены лидеры общественного мнения, количественная и качественная оценка образовательного эффекта
Показатели результата	<ul style="list-style-type: none">• Уровни знания, отношения и мнения о применении антибиотиков, осведомленность о вопросах устойчивости к противомикробным препаратам и предотвращения заболеваемости в целевых слоях населения

Вмешательство 2.3	Развивать целевые программы обучения и повышения квалификации по вопросам точного диагностирования и борьбы с обычными инфекциями для всех работников здравоохранения, ветеринаров, лиц, назначающих препараты, и фармацевтов.
Внедрение:	<ul style="list-style-type: none">• Разработать Национальную стратегию и сделать ее национальным приоритетом• Определить заинтересованные организации и лидеров общественного мнения, педагогов и источники соответствующей информации• Создать и (или) усилить обучение, повышающее квалификацию, профессиональное развитие и продолжающее обучение для всех работников здравоохранения, в соответствии с местной ситуацией и проблемами.
Кто должен начинать:	<ul style="list-style-type: none">• Национальная межсекторная группа специалистов по заданию – передача полномочий подходящим заинтересованным организациям и лидерам общественного мнения
Кто должен выполнять и управлять:	<ul style="list-style-type: none">• Организации, уполномоченные Национальной межсекторной группой специалистов по заданию
Кто должен оценивать:	<ul style="list-style-type: none">• Национальная межсекторная группа специалистов по заданию• Профессиональные организации, университеты и организации, уполномоченные Национальной межсекторной группой специалистов по заданию
Показатели процесса:	<ul style="list-style-type: none">• Определены лидеры общественного мнения• Разработан и внедрен учебный план, количественная и качественная оценка образовательного эффекта
Показатели результата	<ul style="list-style-type: none">• Уровни знания, отношения и навыков по управлению обычными инфекциями и сдерживанием устойчивости к противомикробным препаратам

Вмешательства первого приоритета (продолжение):

Вмешательство 2.8	Поощрять развитие и использование основных направлений и алгоритмов лечения для благоприятствования целесообразному применению противомикробных препаратов.
Внедрение:	<ul style="list-style-type: none"> Национальная межсекторная группа специалистов по заданию – передача полномочий подходящим заинтересованным организациям, лидерам общественного мнения и педагогам Применение принципов эффективного директивного развития, основанных на фактах, в том числе максимальное участие поставщиков здравоохранения, в основном задействованных в управлении ситуацией, вовлечение конечных пользователей, систематические обзор и оценка данных, вовлечение потребителей
Кто должен начинать:	<ul style="list-style-type: none"> Национальная межсекторная группа специалистов по заданию
Кто должен выполнять и управлять:	<ul style="list-style-type: none"> Организации, уполномоченные Национальной межсекторной группой специалистов по заданию
Кто должен оценивать:	<ul style="list-style-type: none"> Национальная межсекторная группа специалистов по заданию Организации, уполномоченные Национальной межсекторной группой специалистов по заданию
Показатели процесса:	<ul style="list-style-type: none"> Выработка руководящих принципов и плана распространения
Показатели результата	<ul style="list-style-type: none"> Уровень понимания и показатели целесообразного применения противомикробных препаратов среди целевых поставщиков здравоохранения

Вмешательство 3.1	Создать программы контроля над инфекцией, основанные на лучшей текущей практике, с обязанностями эффективного руководства устойчивостью к противомикробным препаратам в стационарах, и обеспечить, чтобы все стационары имели доступ к такого рода программам.
Внедрение:	<ul style="list-style-type: none"> Организация на основании государственного мандата Там, где возможно, программа контроля над инфекцией должна быть частью обеспечения стационара (государственного и частного) Для внедрения должны быть выделены достаточные средства
Кто должен начинать:	<ul style="list-style-type: none"> Управление стационаром делегируется комитету контроля над инфекцией
Кто должен выполнять и управлять:	<ul style="list-style-type: none"> Комитет контроля над инфекцией
Кто должен оценивать:	<ul style="list-style-type: none"> Национальная межсекторная группа специалистов по заданию В идеале, внешний аудит компетентным органом, уполномоченным Национальной межсекторной группой специалистов по заданию; при отсутствии внешней оценки, использовать эталонное тестирование в сравнении с другими сопоставимыми учреждениями
Показатели процесса:	<ul style="list-style-type: none"> Документирование стратегии, политики и руководящих принципов контроля над инфекцией Показатели по сбору соответствующих данных
Показатели результата	<ul style="list-style-type: none"> Данные, используемые для снижения случаев приобретаемой в больнице инфекции и устойчивости к противомикробным препаратам, ниже установленной контрольной точки

Вмешательства первого приоритета (продолжение):

Вмешательство 3.5	Обеспечить доступ к услугам микробиологической лаборатории, которая совпадает с уровнем больницы, т.е. вторичным, третичным.
Внедрение:	<ul style="list-style-type: none"> • Руководство стационаром через правительство, где это уместно • Достаточные ресурсы должны быть выделены для организации и содержания лабораторий
Кто должен начинать:	<ul style="list-style-type: none"> • Руководство стационара, после консультаций с обученным соответствующим образом персоналом и научными обществами
Кто должен выполнять и управлять:	<ul style="list-style-type: none"> • Микробиологи, либо медицинский/научный персонал, имеющий соответствующее обучение в микробиологии
Кто должен оценивать:	<ul style="list-style-type: none"> • Контрольное тестирование, проводимое микробиологами и руководством стационара, на основании сравнения с другими лабораториями, обслуживающими подобные учреждения, по анализам диапазона симптомов и восприимчивости
Показатели процесса:	<ul style="list-style-type: none"> • Внедрение Рекомендаций 3.6 и 3.7
Показатели результата	<ul style="list-style-type: none"> • Внедрение Рекомендаций 3.6 и 3.7

Вмешательство 3.6	Гарантировать выполнение и качество соответствующих диагностических анализов, микробной идентификации, анализов чувствительности основных патогенов к противомикробным препаратам, а также своевременный и соответствующий отчет о результатах.
Внедрение:	<ul style="list-style-type: none"> • Микробиологическая лаборатория
Кто должен начинать:	<ul style="list-style-type: none"> • Руководство микробиологической лаборатории
Кто должен выполнять и управлять:	<ul style="list-style-type: none"> • Руководство микробиологической лаборатории
Кто должен оценивать:	<ul style="list-style-type: none"> • Внутренняя и внешняя (национальная или международная) программа гарантирования качества • Национальные схемы лабораторной гарантии, там, где они существуют
Показатели процесса:	<ul style="list-style-type: none"> • Данные об участии в деятельности по гарантированию качества
Показатели результата	<ul style="list-style-type: none"> • Уровень выполнения действий по гарантированию качества • Продолжающаяся лабораторная гарантия, там, где существуют схемы гарантии

Вмешательства первого приоритета (продолжение):

Вмешательства 5.3 и 5.5	<p>5.3. Ограничить доступность противомикробных препаратов статусом «только по назначению», кроме особых обстоятельств, когда они могут изготавливаться по совету обученного профессионала здравоохранения.</p> <p>5.5 Обеспечить, чтобы только противомикробные препараты, отвечающие международным стандартам качества, безопасности и эффективности, получали разрешение на продажу.</p>
Внедрение:	<ul style="list-style-type: none"> • Организация Министерством здравоохранения и наделение полномочиями Правительственного отдела по регулированию медикаментов
Кто должен начинать:	<ul style="list-style-type: none"> • Министерство здравоохранения уполномочивает Правительственный отдел по регулированию медикаментов • Национальная межсекторная группа специалистов по заданию
Кто должен выполнять и управлять:	<ul style="list-style-type: none"> • Правительственный отдел по регулированию медикаментов • Национальная межсекторная группа специалистов по заданию
Кто должен оценивать:	<ul style="list-style-type: none"> • Министерство здравоохранения через Правительственный отдел по регулированию медикаментов • Национальная межсекторная группа специалистов по заданию
Показатели процесса:	<ul style="list-style-type: none"> • Существование соответствующего законодательства • Классификация медикаментов, инспектирование НПП на местах, ограничение продажи медикаментов только в зарегистрированных торговых точках
Показатели результата	<ul style="list-style-type: none"> • Результаты соблюдения Положений – количество инспектирований, предъявлений иска, и т.д.

Вмешательства 5.8 и 5.9	<p>5.8 Создать и поддерживать современные национальные Принципы стандартного лечения (ПСЛ) и содействовать их внедрению.</p> <p>5.9 Создать Перечень необходимых медикаментов (ПНМ), согласующийся с национальными ПСЛ, и обеспечить доступность и качество этих медикаментов.</p>
Внедрение:	<ul style="list-style-type: none"> • Национальная межсекторная группа специалистов по заданию – организовать соответствующий Комитет, состоящий из заинтересованных организаций, лидеров общественного мнения и педагогов • Правительственный отдел по регулированию медикаментов
Кто должен начинать:	<ul style="list-style-type: none"> • Национальная межсекторная группа специалистов по заданию - организовать соответствующий Комитет, состоящий из заинтересованных организаций, лидеров общественного мнения и педагогов • Правительственный отдел по регулированию медикаментов
Кто должен выполнять и управлять:	<ul style="list-style-type: none"> • Министерство здравоохранения • Национальная межсекторная группа специалистов по заданию
Кто должен оценивать:	<ul style="list-style-type: none"> • Министерство здравоохранения • Национальная межсекторная группа специалистов по заданию
Показатели процесса:	<ul style="list-style-type: none"> • Выработка национальных Стандартных принципов лечения и ПНМ • План для внедрения и распространения
Показатели результата	<ul style="list-style-type: none"> • Уровень понимания, в том числе показатели целесообразного применения противомикробных препаратов среди целевых поставщиков здравоохранения и применение ПНМ

Вмешательства первого приоритета (продолжение):

Вмешательство 5.11	Увеличить до предела и поддерживать эффективность ПНМ и ПСЛ путем проведения соответствующих обучающих программ и курсов повышения квалификации для профессионалов здравоохранения на тему важности целесообразного применения противомикробных препаратов и сдерживания устойчивости к противомикробным препаратам.
Внедрение:	<ul style="list-style-type: none"> • Министерство здравоохранения • Национальная межсекторная группа специалистов по заданию – наделение полномочиями университетов и других образовательных учреждений, в том числе подходящих заинтересованных организаций, лидеров общественного мнения и педагогов
Кто должен начинать:	<ul style="list-style-type: none"> • Министерство здравоохранения • Национальная межсекторная группа специалистов по заданию
Кто должен выполнять и управлять:	<ul style="list-style-type: none"> • Образовательные учреждения и организации, наделенные полномочиями Национальной межсекторной группой специалистов по заданию • Профессиональные органы, ответственные за Регистрацию профессионалов здравоохранения
Кто должен оценивать:	<ul style="list-style-type: none"> • Национальная межсекторная группа специалистов по заданию • Образовательные учреждения и организации, наделенные полномочиями Национальной межсекторной группой специалистов по заданию
Показатели процесса:	<ul style="list-style-type: none"> • Учебный план, разработанный и внедренный; количественная и качественная оценка образовательного эффекта • Наличие особых требований к регистрации для профессионалов здравоохранения
Показатели результата	<ul style="list-style-type: none"> • Уровни знания, отношения и навыков по целесообразному применению противомикробных препаратов и сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам • Оценка пригодности регистрации на основе продолжающегося образования по вопросам применения противомикробных препаратов и сдерживания устойчивости к противомикробным препаратам

References

1. World Health Organization. World Health Assembly (fifty-first). *Emerging and other communicable diseases: antimicrobial resistance*. WHA51.17, 1998, agenda item 21.3.
2. World Health Organization. *WHO global principles for the containment of antimicrobial resistance in animals intended for food*. 2000. WHO/CDS/CSR/APH/2000.4. www.who.int/emc/diseases/zoo/who_global_principles.html
3. World Health Organization. *WHO report on infectious diseases: Removing obstacles to healthy development*. Geneva, 1999. WHO/CDS/99.1.
4. Smith RD et al. *Cost effectiveness analysis: interventions against anti-microbial resistance. Interim report to the Global Forum for Health Research*. 2001 (in preparation).
5. Central Intelligence Agency. *The global infectious disease threat and its implications for the United States*. 1999. www.odci.gov/cia/publications/nie/report/nie99-17d.html
6. Rice LB et al. Outbreak of ceftazidime resistance caused by extended-spectrum beta-lactamases at a Massachusetts chronic-care facility. *Antimicrob Agents Chemother*, 1990, 34:2193–2199.
7. Seppälä H et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics of erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. *N Engl J Med*, 1997, 337:441–446.
8. Coast J, Smith RD, Millar MR. Superbugs: should antimicrobial resistance be included as cost in economic evaluation? *Health Econ*, 1996, 5:217–226.
9. Coast J, Smith RD, Millar MR. An economic perspective on policy to reduce antimicrobial resistance. *Soc Sci Med*, 1998, 46:29–38.
10. Ainsworth M, Teokul W. Breaking the silence: setting realistic priorities for AIDS control in less-developed countries. *Lancet*, 2000, 356:55–60.
11. Management Sciences for Health. Managing for rational drug use. In: Quick JD et al., eds. *Managing drug supply*, 2nd ed. USA, Kumarian Press, 1997:422–429.
12. World Health Organization. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Report no. 2. Prevalence and trends. The WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance*. Geneva, 2000. WHO/CDS/TB/2000.278.
13. World Health Organization. *Global tuberculosis control: WHO Report 2000*. Geneva, 2000. WHO/CDS/TB/2000.275.
14. World Health Organization. *Assessment of therapeutic efficacy of antimalarial drugs for uncomplicated falciparum malaria in areas of intense transmission*. Geneva, 1996. WHO/MAL/96.1077.
15. Williams R. Resistance as a worldwide problem. In: Lewis K et al., eds. *Bacterial resistance to antimicrobials*. Marcel Dekker Inc., 2001 (in press).
16. Bloland P. *Drug resistance in malaria*. Geneva, World Health Organization, 2001. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.4.
17. Espinal MA. Epidemiology of multidrug-resistant tuberculosis in low and middle-income countries. In: Bastian I, Portaels F eds. *Multidrug-resistant tuberculosis*. The Netherlands, Kluwer Academic Publishers, 2000.
18. Pablos-Méndez A et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994–1997. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med*, 1998, 338:1641–1649.
19. Sack DA et al. *Antimicrobial resistance in shigellosis, cholera and campylobacteriosis*. Geneva, World Health Organization, 2001. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.8.
20. Schrag S, Beall B, Dowell SF. *Resistant pneumococcal infections: the burden of disease and challenges in monitoring and controlling antimicrobial resistance*. Geneva, World Health Organization, 2001. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.6.
21. Tapsall, J. *Antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae*. Geneva, World Health Organization, 2001. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.3.
22. Macfarlane J et al. Influence of patients' expectations on antibiotic management of acute lower respiratory tract illness in general practice: questionnaire study. *BMJ*, 1997, 315:1211–1214.
23. Macfarlane JT, Holmes WF, Macfarlane RM. Reducing consultations for acute lower respiratory tract illness with an information leaflet: a randomized controlled study of patients in primary care. *Br J Gen Pract*, 1997, 47:719–722.



24. Branthwaite A, Pechère J-C. Pan-European survey of patients' attitudes to antibiotics and antibiotic use. *J Int Med Res*, 1996, 24:229–238.
25. Querubin MP, Tan ML. Old roles, new roles: women, primary health care, and pharmaceuticals in the Philippines. In: McDonnell K, ed. *Adverse effects: women and the pharmaceutical industry*. Toronto, Women's Education Press/Penang International Organization of Consumers' Unions, 1986.
26. Nichter M, Vuckovic N. Agenda for an anthropology of pharmaceutical practice. *Soc Sci Med*, 1994, 39:1509–1525.
27. t'Hoen E. Direct-to-consumer advertising: for better profits or for better health? *Am J Health Syst Pharm*, 1998, 55:594–597.
28. World Health Organization. *Public education in rational drug use. Report of an informal consultation, Geneva, 23–26 November 1993*. Geneva, 1994. WHO/DAP/94.1.
29. World Health Organization. *Rational drug use: consumer education and information*. Geneva, 1996. DAP/MAC/(8)96.6.
30. Paredes P et al. *Intervention trial to decrease unjustified use of pharmaceuticals drugs in the treatment of childhood diarrhoea, Lima, Peru*. Presented at ICIUM Chang Mai 1997. http://www.who.int/dap-icium/posters/3a2_text.html
31. Vuckovic N, Nichter M. Changing patterns of pharmaceutical practice in the United States. *Soc Sci Med*, 1997, 44:1285–1302.
32. Haak H. Pharmaceuticals in two Brazilian villages: lay practices and perceptions. *Soc Sci Med*, 1988, 27:1415–1427.
33. Guillemot D et al. Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA*, 1998, 279:365–370.
34. Kunin CM et al. Social, behavioral, and practical factors affecting antibiotic use worldwide: report of Task Force 4. *Rev Infect Dis*, 1987, 9(Suppl 3):S270–S285.
35. Shapiro MF. Regulating pharmaceutical advertising: what will work? *CMAJ*, 1997, 156:359–361.
36. Lipsky MS, Taylor CA. The opinions and experiences of family physicians regarding direct-to-consumer advertising. *J Fam Pract*, 1997, 45:495–499.
37. Morris LA et al. The attitudes of consumers towards direct advertising of prescription drugs. *Public Health Rep*, 1986, 101:82–89.
38. Trostle JA. Medical compliance as an ideology. *Soc Sci Med*, 1988, 27:1299–1308.
39. Sackett D, Snow JC. The magnitude of compliance and non-compliance. In: Haynes RB, Taylor DW, Sackett D, eds. *Compliance in Health Care*. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1979.
40. Buckalew LW, Sallis RE. Patient compliance and medication perception. *J Clin Psychol*, 1986, 42:49–53.
41. Bloom BR, Murray CJ. Tuberculosis: commentary on a reemerged killer. *Science*, 1992, 257:1055–1064.
42. Harbath S et al. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effects on surgical site infections and antimicrobial resistance. *Circulation*, 2000, 101:2916–2921.
43. World Health Organization. *Guidelines for establishing DOTS-Plus pilot projects for the management of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB)*. Geneva, 2000. WHO/CDS/TB/2000.279.
44. Frieden TR et al. Tuberculosis in New York City—turning the tide. *N Engl J Med*, 1995, 333:229–233.
45. Cockburn J et al. Effects of intervention on antibiotic compliance in patients in general practice. *Med J Aust*, 1987, 147:324–328.
46. Avorn J, Solomon DH. Cultural and economic factors that (mis)shape antibiotic use: the nonpharmacologic basis of therapeutics. *Ann Intern Med*, 2000, 133:128–135.
47. Weis SE et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med*, 1994, 330:1179–1184.
48. Espinal MA et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. *JAMA*, 2000, 283:2537–2545.
49. Sharpe TR, Mikeal RL. Patient compliance with antibiotic regimens. *Am J Hosp Pharm*, 1974, 31:479–484.
50. Couper, MR. Strategies for the rational use of antimicrobials. *Clin Infect Dis*, 1997, 24 (Suppl 1):S154–S156.
51. Standing Medical Advisory Committee, Sub-Group on Antimicrobial Resistance. *Main report: The path of least resistance*. London, UK Department of Health, September 1998.
52. Wilson WR et al. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. *JAMA*, 1995, 274:1706–1713.
53. Ross-Degnan D et al. *Improving pharmaceutical use in primary care in developing countries: a critical review of experience and lack of experience*. Washington, DC, International Network for Rational Use of Drugs, 1997. (Presented at the International Conference on Improving Use of Medicines, April 1997).
54. York University NHS Centre for Reviews and Dissemination. *Effective health care: getting evidence into practice. Bulletin on the Effectiveness of Health Service Interventions for Decision Makers*, 1999, 5:1–16.

55. World Health Organization. *Management of the child with a serious infection or severe malnutrition: guidelines for care at the first-referral level in developing countries*. Geneva, 2000. WHO/FCH/CAH/00.1.
56. Management Sciences for Health, Drug Management Project. *Interventions and strategies to improve the use of antimicrobials in developing countries: a review*. Geneva, World Health Organization, 2001. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.9.
57. Tomasz A. Multiple-antibiotic-resistant pathogenic bacteria: a report on the Rockefeller University Workshop. *N Engl J Med*, 1994, 300:1247–1251.
58. Bosu WK, Ofori-Adjei D. Survey of antibiotic prescribing pattern in government health facilities of the Wassa west district of Ghana. *East Afr Med J*, 1997, 74:138–142.
59. Hui L et al. Patterns and determinants of use of antibiotics for acute respiratory tract infection in children in China. *Pediatr Infect Dis J*, 1997, 16:560–564.
60. Chalker J, Phuong NK. *Combating the growth of resistance to antibiotics: antibiotic dose as an indicator for rational drug use*. Presented at ICIUM Chang Mai 1997. http://www.who.int/dap-icium/posters/2E1_txtf.html
61. Gumodoka B et al. Injection practices in Mwanza region, Tanzania: prescriptions, patient demand and sterility. *Trop Med Int Health*, 1996, 1:874–880.
62. Nyquist A-C et al. Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis. *JAMA*, 1998, 279:875–877.
63. Soumerai SB, McLaughlin T, Avorn J. Improving drug prescribing in primary care: a critical analysis of the experimental literature. *Milbank*, 1989, 67:268–317.
64. Mabadeje AFB, Taylor O, Abiose AK. *Intervention study to reduce prescription cost in the Lagos University Teaching Hospital*. Presented at ICIUM Chang Mai 1997. http://www.who.int/dap-icium/posters/2a3_txt.html
65. Freemantle N et al. Printed educational materials: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database of Syst Rev* [computer file], 2000, (2):CD000172.
66. Davis D et al. Impact of formal continuing medical education: Do conferences, workshops, rounds, and other traditional continuing education activities change physician behavior or health care outcomes? *JAMA*, 1999, 282:867–874.
67. Avorn J, Soumerai SB. Improving drug-therapy decisions through educational outreach. A randomized controlled trial of academically based “detailing”. *N Engl J Med*, 1983, 308:1457–1463.
68. Harvey KJ et al. Educational antibiotic advertising. *Med J Aust*, 1986, 145:28–32.
69. Mölstad S et al. Antibiotics prescription in primary care: a 5-year follow-up of an educational programme. *Fam Pract*, 1994, 11:282–286.
70. Gani L, Tangkilisan A, Pujilestari L. *Improving rational prescribing of physicians: an educational approach for acute diarrhoea in children in Jakarta*. Presented at ICIUM Chang Mai 1997. http://www.who.int/dap-icium/posters/2b2_text.html
71. May FW et al. Outcomes of an educational-outreach service for community medical practitioners: non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Med J Aust*, 1999, 170:471–474.
72. Thomson O’Brien MA et al. Educational outreach visits: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database of Syst Rev* [computer file], 2000, (2):CD000409.
73. Soumerai SB et al. Effect of local medical opinion leaders on quality of care for acute myocardial infarction. A randomized controlled trial. *JAMA*, 1998, 279:1358–1363.
74. Thomson O’Brien MA et al. Local opinion leaders: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database of Syst Rev* [computer file], 2000, (2):CD000125.
75. de Vries TP et al. *Guide to good prescribing*. Geneva, World Health Organization, 1994. WHO/DAP/94.11.
76. de Vries TP et al. Impact of short course in pharmacotherapy for undergraduate medical students: an international randomised controlled study. *Lancet*, 1995, 346:1454–1457.
77. Ameyaw MM, Ofori-Adjei D. *The impact of three forms of educational interventions on dispensing practices*. Presented at ICIUM Chang Mai 1997. http://www.who.int/dap-icium/posters/2b1_txt1.html
78. Bruneton C, Maritoux J, Fontaine D. *Assessment in 7 African countries of the advice given in private drugstores through local researchers role playing customers*. Presented at ICIUM Chang Mai 1997. http://www.who.int/dap-icium/posters/1b2_fin.html
79. Sia IC, Valerio J. *The effects of an intervention on the selling behaviour of sarsari (variety) store keepers in some villages in the Philippines*. Presented at ICIUM Chang Mai 1997. http://www.who.int/dap-icium/posters/3c4_txtf.html
80. Grimshaw JM, Russell IT. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *Lancet*, 1993, 342:1317–1322.
81. Kristinsson KG. Epidemiology of penicillin resistant pneumococci in Iceland. *Microbial Drug Resist*, 1995, 1:121–125.
82. Mamun KZ. *Prevalence and genetics of resistance to commonly used antimicrobial agents in faecal enterobacteriaceae from children in Bangladesh* [PhD thesis]. University of Liverpool, 1991.



83. Hogerzeil HV et al. Impact of an essential drugs programme on the availability and rational use of drugs. *Lancet*, 1989, i:141–142.
84. Hogerzeil HV et al. Field tests for rational drug use in twelve developing countries. *Lancet*, 1993, 342:1408–1410.
85. World Health Organization. *Management of patients with sexually transmitted diseases: Report of a WHO Study Group, 1991*. Geneva, 1991 (WHO Technical Report Series, No. 810).
86. World Health Organization. Integrated management of childhood illness: a WHO/UNICEF initiative. *WHO Bulletin*, 1997, 75, Supplement 1.
87. Butler CC et al. Understanding the culture of prescribing: qualitative study of general practitioners' and patients' perceptions of antibiotics for sore throats. *BMJ*, 1998, 317:637–642.
88. Fidler DP. Legal issues associated with antimicrobial drug resistance. *Emerg Infect Dis*, 1998, 4:169–177.
89. Bauchner H. Parents' impact on antibiotic use. *APUA Newsletter*, 1997, 15:1–3.
90. Little P et al. Open randomised trial of prescribing strategies in managing sore throat. *BMJ*, 1997, 314:722–727.
91. Barden LS et al. Current attitudes regarding use of antimicrobial agents: results from physician's and parents' focus group discussions. *Clin Pediatr*, 1998, 37:665–671.
92. Norrby SR. Antibiotic resistance: a self-inflicted problem. *J Intern Med*, 1996, 239:373–375 (editorial).
93. Smith RD, Coast J. Controlling antimicrobial resistance: a proposed transferable permit market. *Health Policy*, 1998, 43:219–232.
94. Rafferty T, Wilson-Davis K, McGavock H. How has fundholding in Northern Ireland affected prescribing patterns? A longitudinal study. *BMJ*, 1997, 315:166–170.
95. Friis H et al. The effect of reimbursement on the use of antibiotics. *Scand J Prim Health Care*, 1993, 11:247–251.
96. Steffensen FH et al. Changes in reimbursement policy for antibiotics and prescribing patterns in general practice. *Clin Microbiol Infect*, 1997, 3:653–657.
97. Monnet DL, Sørensen TL. Interpreting the effectiveness of a national antibiotic policy and comparing antimicrobial use between countries. *J Hosp Infect*, 1999, 43:239–242 (letter).
98. World Health Organization. *How to investigate drug use in health facilities: selected drug use indicators*. Geneva, 1993. WHO/DAP/93.1.
99. Hutchinson JM, Foley RN. Method of physician remuneration and rates of antibiotic prescription. *CMAJ*, 1999, 160:1013–1017.
100. World Health Organization. *Progress of WHO Member States in developing national drug policies and in revising essential drug lists, September 1998, WHO Action Programme on Essential Drugs*. Geneva, 1998. WHO/DAP/98.7.
101. Nicolle L. *Infection control programmes to contain antimicrobial resistance*. Geneva, World Health Organization, 2001. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.7.
102. Albert RK, Condie F. Hand-washing patterns in medical intensive-care units. *N Engl J Med*, 1981, 304:1465–1466.
103. Graham M. Frequency and duration of hand-washing in an intensive care unit. *Am J Infect Control*, 1990, 18:77–81.
104. Larson E, Kretzer EK. Compliance with hand-washing and barrier precautions. *J Hosp Infect*, 1995, 30(Suppl):88–106.
105. Goldmann DA, Huskins WC. Control of nosocomial antimicrobial-resistant bacteria: a strategic priority for hospitals worldwide. *Clin Infect Dis*, 1997, 24(Suppl 1):S139–S145.
106. Riley LW et al. The significance of hospitals as reservoirs for endemic multiresistant *Salmonella typhimurium* causing infection in urban Brazilian children. *J Infect Dis*, 1984, 150:236–241.
107. Ayliffe GAJ. The progressive intercontinental spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*, 1997, 24(suppl 1):S74–S79.
108. Pratt RD et al. Virologic characterization of primary human immunodeficiency virus type 1 infection in a health care worker following needlestick injury. *J Infect Dis*, 1995, 172:851–854.
109. Centers for Disease Control and Prevention. Immunization of health-care workers: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *Morb Mortal Wkly Rep*, 1997, 46(RR-18):1–42.
110. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *Morb Mortal Wkly Rep*, 1998, 47(RR-19):1–39.
111. Centers for Disease Control and Prevention. Leads from the MMWR. Acquired immunodeficiency syndrome associated with intravenous-drug use—United States, 1988. *JAMA*, 1989, 261:2314–2316.
112. Beltrami E et al. Risk and management of blood-borne infections in health care workers. *Clin Microbiol Rev*, 2000, 13:385–407.
113. Haley RW et al. The SENIC Project. Study on the efficacy of nosocomial infection control

- (SENIC Project). Summary of study design. *Am J Epidemiol*, 1980, 111:472–485.
114. SENIC finds that hospitals' IC programs reduce infections. *Hosp Infect Control*, 1982, 9:149–154.
 115. Hughes JM. Nosocomial infection surveillance in the United States: historical perspective. *Infect Control*, 1987, 8:450–453.
 116. Mayer JA et al. Increasing handwashing in an intensive care unit. *Infect Control*, 1986, 7:259–262.
 117. Hogerzeil HV. Promoting rational prescribing: an international perspective. *Br J Clin Pharmacol*, 1995, 39:1–6.
 118. Woods RK, Dellinger EP. Current guidelines for antibiotic prophylaxis of surgical wounds. *Am Fam Physician*, 1998, 57:2731–2740.
 119. Swedish-Norwegian Consensus Group. Antibiotic prophylaxis in surgery: summary of a Swedish-Norwegian Consensus Conference. *Scand J Infect Dis*, 1998, 30:547–557.
 120. Leaper DJ. Use of antibiotic prophylaxis in clean non-implant wounds. *J Antimicrob Chemother*, 1998, 41:501–504.
 121. McDonald M et al. Single- versus multiple-dose antimicrobial prophylaxis for major surgery: a systematic review. *Aust N Z J Surg*, 1998, 68:388–396.
 122. Song F, Glenny A-M. Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Surg*, 1998, 85:1232–1241.
 123. Polk HC Jr, Christmas AB. Prophylactic antibiotics in surgery and surgical wound infections. *Am Surg*, 2000, 66:105–111.
 124. Smaill F, Hofmeyer GJ. Antibiotic prophylaxis for cesarean section. *Cochrane Database of Syst Rev* [computer file], 2000, (2):CD000933.
 125. Soumerai SB, Avorn J. Efficacy and cost-containment in hospital pharmacotherapy: state of the art and future directions. *Milbank Mem Fund Q Health Soc*, 1984, 62:447–474.
 126. Weekes LM, Brooks C. Drugs and therapeutics committees in Australia: expected and actual performance. *Br J Clin Pharmacol*, 1996, 42:551–557.
 127. Thomson O'Brien MA et al. Audit and feedback: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database of Syst Rev* [computer file], 2000, (2):CD000259.
 128. US Congress Report. Office of Technology Assessment. *Impacts of antibiotic resistant bacteria*. Washington, DC, US Government Printing Office, 1995. OTA-H-629.
 129. Levy SB, Burke JP, Wallace CK. Epilogue. *Rev Infect Dis*, 1987, 9(Suppl 3):S313–S316.
 130. Rifenburg RP et al. Benchmark analysis of strategies hospitals use to control antimicrobial expenditures. *Am J Health Syst Pharm*, 1996, 53:2054–2062.
 131. Schentag JJ. Understanding and managing microbial resistance in institutional settings. *Am J Health Syst Pharm*, 1995, 52(6 Suppl 2):S9–S14.
 132. Schentag JJ et al. Genesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), how treatment of MRSA infections has selected for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, and the importance of antibiotic management and infection control. *Clin Infect Dis*, 1998, 26:1204–1214.
 133. Kucers A, Street A. Rotation of antimicrobials: possibilities for success. *WHO Drug Information*, 1999, 13(2):67–71.
 134. Urban C et al. Effect of sulbactam on infections caused by imipenen-resistant *Acinetobacter calcoaceticus* biotype *anitratus*. *J Infect Dis*, 1993, 167:448–451.
 135. Goldmann DA et al. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals. A challenge to hospital leadership. *JAMA*, 1996, 275:234–240.
 136. Pestotnik SL et al. Implementing antibiotic practice guidelines through computer-assisted decision support: clinical and financial outcomes. *Ann Intern Med*, 1996, 124:884–890.
 137. Rahal JJ et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA*, 1998, 280:1233–1237.
 138. Avorn J et al. Reduction of incorrect antibiotic dosing through a structured educational order form. *Arch Intern Med*, 1988, 148:1720–1724.
 139. Aswapokee N, Vaithayapichet S, Komoltri C. The failure of a preprinted order form to alter physicians' antimicrobial prescribing patterns. *J Med Assoc Thai*, 1992, 75:223–230.
 140. Gyssens IC et al. Implementation of an educational program and an antibiotic order form to optimize quality of antimicrobial drug use in a department of internal medicine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1997, 16:904–912.
 141. Hughes JM, Tenover FC. Approaches to limiting emergence of antimicrobial resistance in bacteria in human populations. *Clin Infect Dis*, 1997, 24(Suppl 1):S131–S135.
 142. Acar JF, Goldstein FW. Consequences of increasing resistance to antimicrobial agents. *Clin Infect Dis*, 1998, 27(Suppl 1):S125–S130.
 143. Struelens MJ. The epidemiology of antimicrobial resistance in hospital acquired infections: problems and possible solutions. *BMJ*, 1998, 317:652–654.



144. Barber M et al. Reversal of antibiotic resistance in hospital staphylococcal infection. *BMJ*, 1960, 1:11–17.
145. Giamarellou H, Antoniadou A. The effect of monitoring of antibiotic use on decreasing antibiotic resistance in the hospital. In: *Antibiotic resistance: origins, evolution, selection and spread*. Ciba Found Symp, Chichester, Wiley, 1997, 207:76–92.
146. Recco R et al. Antibiotic control in a municipal hospital. *JAMA*, 1979, 241:2283–2286.
147. World Health Organization. WHONET 5. *Microbiology laboratory database software*. Geneva, 1999. WHO/CDS/CSR/DRS/99.1.
148. Levy SB, FitzGerald GG, Macone AB. Changes in the intestinal flora of farm personnel after introduction of tetracycline-supplemented feed on a farm. *N Engl J Med*, 1976, 295:583–588.
149. Levy SB. Antibiotic use for growth promotion in animals: ecologic and public health consequences. *J Food Protection*, 1987, 50:616–620.
150. Stöhr K. Impact of zoonotic salmonella on public health and economics. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 1995, 26(Suppl. 2):7–13.
151. Piddock J. Does the use of antimicrobial agents in veterinary medicine and animal husbandry select antibiotic-resistant bacteria that infect man and compromise antimicrobial chemotherapy? *J Antimicrob Chemother*, 1996, 38:1–3.
152. Dupont HL, Steele JH. Use of antimicrobial agents in animal feeds: implications for human health. *Rev Infect Dis*, 1987, 9:447–460.
153. Advisory Committee on the Microbiological Safety of Food. *Report on microbial antibiotic resistance in relation to food safety*. London, UK Department of Health, 1999.
154. Advisory Committee on the Microbiological Safety of Food. Antibiotic resistance: Government accepts the recommendations from the ACMSE. *Vet Rec*, 2000, 146:478–479.
155. World Health Organization. *The medical impact of the use of antimicrobials in food animals: Report of a WHO meeting, Berlin, Germany, 13–17 October 1997*. Geneva, 1997. WHO/EMC/ZOO/97.4.
156. European Federation of Animal Health. *Survey of antimicrobial usage in animal health in the European Union and Switzerland*. 1998 (unpublished).
157. Aarestrup FM et al. Surveillance of antimicrobial resistance in bacteria isolated from food animals to antimicrobial growth promoters and related therapeutic agents in Denmark. *APMIS*, 1998, 106:606–622.
158. Hammerum AM, Jensen LB, Aarestrup FM. Detection of the satA gene and transferability of virginiamycin resistance in *Enterococcus faecium* from food-animals. *FEMS Microbiol Letter*, 1998, 168:145–151.
159. Welton LA et al. Antimicrobial resistance in enterococci isolated from Turkey flocks fed virginiamycin. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, 42:705–708.
160. van den Bogaard AE et al. High prevalence of colonization with vancomycin- and pristinamycin-resistant enterococci in healthy humans and pigs in The Netherlands: is the addition of antibiotics to animal feeds to blame? *J Antimicrob Chemother*, 1997, 40:454–456.
161. Wegener HC et al. Use of antimicrobial growth promoters in food animals and *Enterococcus faecium* resistance to therapeutic antimicrobial drugs in Europe. *J Emerg Infect Dis*, 1999, 5:329–335.
162. Bager F et al. Glycopeptide resistance in *Enterococcus faecium* from broilers and pigs following discontinued use of avoparcin. *Microb Drug Resist*, 1999, 5:53–56.
163. Danish Integrated Resistance Monitoring and Research Programme. *DANMAP 99—Consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark*. Statens Serum Institut, Danish Veterinary and Food Administration, Danish Medicines Agency and Danish Veterinary Laboratory, July 2000.
164. Klare I et al. Decreased incidence of VanA-type vancomycin-resistant enterococci isolated from poultry meat and from fecal samples of humans in the community after discontinuation of avoparcin usage in animal husbandry. *Microb Drug Resist*, 1999, 5:45–52.
165. van den Bogaard AE, Bruinsma N, Stobberingh EE. The effect of banning avoparcin on VRE carriage in The Netherlands. *J Antimicrob Chemother*, 2000, 46:146–147.
166. Wierup M et al. Animal consumption of antibiotics and chemotherapeutic drugs in Sweden during 1980, 1982 and 1984. *Vet Res Commun*, 1987, 11:397–405.
167. Wierup M. Ten years without antibiotic growth promoters—results from Sweden with special reference to production results, alternative disease preventive methods and the usage of antibacterial drugs. In: *The medical impact of the use of antimicrobials in food animals. Report and proceedings of a WHO meeting, Berlin, Germany 13–17 October 1997*. Geneva, World Health Organization, 1997:229–235. WHO/EMC/ZOO/97.4.
168. Franklin A. Current status of antibiotic resistance in animal production in Sweden. In: *The medical impact of the use of antimicrobials in food animals. Report and proceedings of a WHO meeting, Berlin, Germany 13–17 October 1997*. Geneva, World Health Organization, 1997:223–227. WHO/EMC/ZOO/97.4.

169. Ryan CA et al. Massive outbreak of antimicrobial-resistant salmonellosis traced to pasteurized milk. *JAMA*, 1987, 258:3269–3279.
170. Holmberg SD et al. Drug-resistant Salmonella from animals fed antimicrobials. *N Engl J Med*, 1987, 311:617–622.
171. Glynn MK et al. Emergence of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype typhimurium DT104 infections in the United States. *N Engl J Med*, 1998, 338:1333–1338.
172. Vasallo FJ et al. Failure of ciprofloxacin therapy for invasive nontyphoidal salmonellosis. *Clin Infect Dis*, 1998, 26:535–536.
173. Wall PG et al. A case control study of infection with an epidemic strain of multiresistant *Salmonella typhimurium* DT104 in England and Wales. *Comm Dis Rep CDR Rev*, 1994, 4:R130–R135.
174. Ridley A, Threlfall EJ. Molecular epidemiology of antibiotic resistance genes in multiresistant epidemic *Salmonella typhimurium* DT 104. *Microb Drug Resist*, 1998, 4:113–118.
175. Ramos JM et al. Changes in susceptibility of *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium*, and *Salmonella virchow* to six antimicrobial agents in a Spanish hospital, 1980–1994. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1996, 15:85–88.
176. Frost JA, Kelleher A, Rowe B. Increasing ciprofloxacin resistance in salmonellas in England and Wales 1991–1994. *J Antimicrob Chemother*, 1996, 37:85–91.
177. Threlfall EJ, Ward LR, Rowe B. Increasing incidence of resistance to trimethoprim and ciprofloxacin in epidemic *Salmonella typhimurium* DT104 in England and Wales. *Eurosurveillance*, 1997, 2:81–84.
178. World Health Organization. *Use of quinolones in food animals and potential impact on human health. Report and proceedings of a WHO meeting, Geneva, Switzerland, 2–5 June 1998*. Geneva, 1998. WHO/EMC/ZDI/98.12.
179. Molbak K et al. An outbreak of multidrug-resistant, quinolone-resistant *Salmonella enterica* serotype typhimurium DT104. *N Engl J Med*, 1999, 341:1420–1425.
180. Endtz HP et al. Quinolone resistance in campylobacter isolated from man and poultry following the introduction of fluoroquinolones in veterinary medicine. *J Antimicrob Chemother*, 1991, 27:199–208.
181. Tee W et al. Emergence of multidrug resistance in *Campylobacter jejuni* isolates from three patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*, 1995, 21:634–638.
182. Smith KE et al. Quinolone-resistant *Campylobacter jejuni* infections in Minnesota, 1992–1998. *N Engl J Med*, 1999, 340:1525–1532.
183. Piddock LJV. Quinolone resistance and *Campylobacter*. In: *The medical impact of the use of antimicrobials in food animals. Report and proceedings of a WHO meeting, Berlin, Germany 13–17 October 1997*. Geneva, World Health Organization, 1997:191–199. WHO/EMC/ZOO/97.4.
184. Bowler I, Day D. Emerging quinolone resistance in campylobacters. *Lancet*, 1992, 340:245 (letter).
185. Sánchez R et al. Evolution of susceptibilities of *Campylobacter* spp. to quinolones and macrolides. *Antimicrob Agents Chemother*, 1994, 38:1879–1882.
186. Food and Drug Administration. *Draft risk assessment on the human health impact of fluoroquinolone resistant Campylobacter associated with the consumption of chicken*. 2000. <http://www.fda.gov/cvm/antimicrobial/ra/risk.html>
187. Alliance for the Prudent Use of Antibiotics. *Antibiotic resistance: synthesis of recommendations by expert policy groups*. Geneva, World Health Organization, 2001. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.10.
188. Food and Drug Administration. US New Drug Application—NDA. 21 CFR section 314.50.
189. European Union. *Guidelines on the safety, quality and efficacy of medicinal products. The rules governing medicinal products in the European Union*. Vol. III, 1996.
190. Bryant R. *The pharmaceutical quality control handbook*. Aster Publishing Corporation, 1989.
191. World Health Organization. *Counterfeit drugs: report of a joint WHO/IFPMA workshop 1–3 April 1992*. Geneva, 1992. WHO/DMP/CFD/92.
192. Hvidberg EF. Regulatory implications of good clinical practice. Towards harmonisation. *Drugs*, 1993, 45:171–176.
193. de Crémières F. ICH M4/ The common technical document (CTD); comparison of clinical documents and summaries of assessment practices in the United States, Europe and Japan. *Drug Inf J*, 1999, 33:601–614.
194. Council for International Organizations of Medical Sciences. *Report of the CIOMS Working Group III. Guidelines for preparing core clinical safety information on drugs*. 1995.
195. t’Hoen E. ISDB: dedicated to ensuring reliable drug information. *Essential Drugs Monitor*, 1997, 24:11.
196. British Society of Antimicrobial Chemotherapy. The clinical evaluation of antibacterial drugs. Report of a Working Party of the British Society of Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*, 1989, 23(Suppl B):1–42.



197. Beam TR Jr, Gilbert DN, Kunin CM. European guidelines for anti-infective drug products. *Clin Infect Dis*, 1993, 17:787–788.
198. Jones B et al. Trials to assess equivalence: the importance of rigorous methods. *BMJ*, 1996, 313:36–39.
199. DiMasi JA et al. Research and development costs for new drugs by therapeutic category. A study of the US pharmaceutical industry. *Pharmacoeconomics*, 1995, 7:152–169.
200. Craig WA. Pharmacokinetic / pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis*, 1998, 26:1–12.
201. MacGowan A. Concentration controlled and concentration defined clinical trials: do they offer any advantages for antimicrobial chemotherapy? *J Antimicrob Chemother*, 1996, 37:1–5.
202. Committee for Proprietary Medicinal Products. *Points to consider on pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of antibacterial medicinal products*. July 2000. CPMP/EWP/2655/99.
203. Kennedy JG. Over-the-counter drugs: changing the roles of doctors and pharmacists. *BMJ*, 1996, 312:593–594.
204. The Council of European Communities. European Council Directive concerning the classification for the supply of medicinal products for human use. *Council Directive 92/26/EEC*, 1992.
205. Commission of the European Communities. *Opinion of the scientific steering committee on antimicrobial resistance*. European Commission DG XXIV, 1999. www.europa.eu.int/comm/dg24/health/sc/ssc/out50_en.html
206. Hart CA, Kariuki S. Antimicrobial resistance in developing countries. *BMJ*, 1998, 317:647–650.
207. Indalo AA. Antibiotic sale behaviour in Nairobi: a contributing factor to antimicrobial drug resistance. *East Afr Med J*, 1997, 74:171–173.
208. Hossain MM, Glass RI, Khan MR. Antibiotic use in a rural community in Bangladesh. *Int J Epidemiol*, 1982, 11:402–405.
209. World Health Organization. *Surveillance standards for antimicrobial resistance*. Geneva, 2001. CDS/CSR/DRS 2001.5 (in preparation).
210. Lindtjorn B. Essential drugs list in a rural hospital. Does it have any influence on drug prescription? *Trop Doct*, 1987, 17:151–155.
211. Kafuko JM, Zirabamuzaale C, Bagenda D. *Rational drug use in rural health units of Uganda: effect of national standard treatment guidelines on rational drug use*. Presented at ICIUM Chang Mai 1997. http://www.who.int/dap-icium/posters/2f3_text.html
212. Kettler H. *Narrowing the gap between provision and need for medicines in developing countries*. London, The Office of Health Economics, 2000.
213. World Health Organization. MMV comes of age. *TDR News*, 1999, 60:6.
214. Mbelle N et al. Immunogenicity and impact on nasopharyngeal carriage of a nonavalent pneumococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis*, 1999, 180:1171–1176.
215. Mulholland K. Strategies for the control of pneumococcal diseases. *Vaccine*, 1999, 17(Suppl 1):S79–S84.
216. Mulholland K. Evaluation of vaccines to prevent childhood pneumonia: lessons relevant to planning tuberculosis vaccine trials. *Clin Infect Dis*, 2000, 30(Suppl 3):S206–S209.
217. Mulholland K et al. A randomised trial of a Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in a developing country for the prevention of pneumonia—ethical considerations. *Int J Tuberc Lung Dis*, 1999, 3:749–755.
218. Ivanoff B, Neira M. Vaccination against diarrheal diseases and typhoid fever. Current status and prospects. *Ann Med Interne (Paris)*, 1998, 149:340–350.
219. Licciardone J. Emerging drug resistance and vaccination for typhoid fever. *JAMA*, 1998, 279:579–580 (letter).
220. Zenilman JM. Emerging drug resistance and vaccination for typhoid fever. *JAMA*, 1998, 279:580.
221. Tarr PE et al. Considerations regarding mass vaccination against typhoid fever as an adjunct to sanitation and public health measures: potential use in an epidemic in Tajikistan. *Am J Trop Med Hyg*, 1999, 61:163–170.
222. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep*, 1991, 40(RR-13):1–25.
223. Chen WN, Oon CJ. Human hepatitis B virus mutants: significance of molecular changes. *FEBS Lett*, 1999, 453:237–242.
224. Committee for Proprietary Medicinal Products. Accelerated evaluation of products indicated for serious diseases (life-threatening or heavy disabling diseases). *CPMP*, 1996, 495/96.
225. Pichichero ME, Cohen R. Shortened course of antibiotic therapy for acute otitis media, sinusitis and tonsillopharyngitis. *Ped Infect Dis J*, 1997, 16:680–695.
226. Loulergue J et al. Changes in microbial ecology and use of cloxacillin. *J Hosp Infect*, 1994, 27:275–283.
227. Drusano GL. Infection in the intensive care unit: β -lactamase-mediated resistance among enterobacteriaceae and optimal antimicrobial dosing. *Clin Infect Dis*, 1998, 27(suppl 1):S111–S116.

228. Thomas JK et al. Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, 42:521–527.
229. Milatovic D, Braveny I. Development of resistance during antibiotic therapy. *Eur J Clin Microbiol*, 1987, 6:234–244.
230. Hilf M et al. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med*, 1989, 87:540–546.
231. Zarate CE, Llosa IL. Prescribing habits of Peruvian physicians and factors influencing them. *Bull Pan Am Health Organ*, 1995, 29:328–337.
232. Avorn J, Chen M, Hartley R. Scientific versus commercial sources of influence on the prescribing behavior of physicians. *Am J Med*, 1982, 73:4–8.
233. Lexchin J. Interactions between physicians and the pharmaceutical industry: what does the literature say? *CMAJ*, 1993, 149:1401–1407.
234. Mansfield P, Lexchin J. MaLAM: networking for scientific integrity in drug promotion. *Essential Drugs Monitor*, 1997, 24:5.
235. Lexchin J. Enforcement of codes governing pharmaceutical promotion: what happens when companies breach advertising guidelines? *CMAJ*, 1997, 156:351–356.
236. The Council of European Communities. European council directive on the advertising of medicinal products for human use. *Council Directive 92/28/EEC*, 1992.
237. Food and Drug Administration. Draft policy statement on industry-supported scientific and educational activities (notice). *Federal Register*, 1992, 57:56412–56414.
238. Food and Drug Administration. Advertising and promotion; guidances (notice). *Federal Register*, 1996, 61:52800–52801.
239. World Health Organization. *Ethical criteria for medicinal drug promotion*. Geneva, 1988.
240. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations. *IFPMA code of pharmaceutical marketing practices*. 1994.
241. Association of the British Pharmaceutical Industry. ABPI code of practice for the pharmaceutical industry. In: *ABPI Compendium*. Datapharm Publications Limited, 1998.
242. World Health Organization. *International health regulations* (1969), 3rd annotated ed. Geneva, 1983.
243. The United Nations Development Programme. *Global public goods. International cooperation in the 21st century*. Oxford, Oxford University Press, 1999.
244. Commission of the European Communities. Communication from the Commission to the Council and the European Parliament. Programme for Action: accelerated action on HIV/AIDS, malaria and tuberculosis in the context of poverty reduction. *COM(2001)96 final*, 2001.
245. World Health Organization. *Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis*. Geneva, 1997. WHO/TB/96.210.
246. World Health Organization. *Interagency Guidelines. Guidelines for Drug Donations*, revised 1999. Geneva, 1999. WHO/EDM/PAR/99.4.
247. World Health Organization. *Multidrug resistant tuberculosis. Basis for the development of an evidence-based case-management strategy for MDR-TB within the WHO's DOTS strategy. Proceedings of 1998 meetings and protocol recommendations*. Geneva, 1999. WHO/TB/99.260.
248. World Health Organization. *WHO report on infectious diseases 2000. Overcoming antimicrobial resistance*. Geneva, 2000. WHO/CDS/2000.2.
249. World Health Organization. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 2nd ed. Geneva, 1997. WHO/TB/97.220.
250. World Health Organization. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world. The WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance*. Geneva, 1997. WHO/TB/97.229.
251. Espinal MA et al. Rational 'DOTS Plus' for the control of MDR-TB. *Int J Tuberc Lung Dis*, 1999, 3:561–563.
252. Kidane G, Morrow RH. Teaching mothers to provide home treatment of malaria in Tigray, Ethiopia: a randomised trial. *Lancet*, 2000, 356:550–555.
253. Nosten F et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of SPf66 malaria vaccine in children in northwestern Thailand. *Lancet*, 1996, 348:701–707.
254. World Health Organization. *Framework for developing, implementing and updating antimalarial treatment policy in Africa. A guide for country malaria control programmes*. Harare, 2001 (in preparation).
255. Hammer SM, Yeni P. Antiretroviral therapy: where are we? *AIDS*, 1998, 12(Suppl A):S181–S188.
256. Erickson JW, Gulnik SV, Markowitz M. Protease inhibitors: resistance, cross-resistance, fitness and the choice of initial and salvage therapies. *AIDS*, 1999, 13(Suppl A):S189–S204.
257. Condra JH et al. Drug resistance and predicted virologic responses to human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor therapy. *J Infect Dis*, 2000, 182:758–765.



258. Swanstrom R, Eron J. Human immunodeficiency virus type-1 protease inhibitors: therapeutic successes and failures, suppression and resistance. *Pharmacol Ther*, 2000, 86:145–170.
259. Vella S, Palmisano L. Antiretroviral therapy: state of the HAART. *Antiviral Res*, 2000, 45:1–7.
260. World Health Organization. *Containing antimicrobial resistance. Review of the literature and report of a WHO workshop on the development of a global strategy for the containment of antimicrobial resistance. Geneva, Switzerland, 4–5 February 1999.* Geneva, 1999. WHO/CDS/CSR/DRS/99.2.

Приложения

Приложение А
Национальные планы действия

Канада:

<http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/bid/nosocom/fact1.html>

Европейский Союз:

<http://www.earss.rivm.nl/>

Франция:

<http://www.invs.sante.fr/>

Норвегия:

<http://odin.dep.no/shd/norsk/publ/handlingsplaner/030005-990326/index-dok000-b-n-a.html>

Швеция:

<http://www.sos.se/FULLTEXT/0000-044/0000-044.htm>

Соединенное Королевство:

<http://www.doh.gov.uk/publications/pointh.htm>

США (Центры контроля над заболеваемостью, Атланта):

<http://www.cdc.gov/drugresistance/actionplan/>

Приложение В

Участие в консультациях ВОЗ

**Семинар по разработке структуры документа
Глобальной стратегии ВОЗ по сдерживанию устойчивости
к противомикробным препаратам (260)
Женева, 4-5 февраля 1999, Зал А**

Список участников

Доктор Таслим Ахтар, Совет медицинских исследований Пакистана, Сектор Шахнаки-е-Джамурайт G5/2, Исламабад, Пакистан

Доктор Сьюзан Бачеллер, Отдел здравоохранения и питания, ЮСАИД/Группа "Население, здравоохранение, питание", Вашингтон, США

Доктор Ричард Бэкс, Директор и Вице-президент, Терапевтический противомикробный отдел, Клинические исследования и развитие, Смит Кляйн Бичам Фармасьютикалз, Гарлоу, Эссекс, Соединенное Королевство

Доктор Том Берган, Президент Международного общества химиотерапии, Институт медицинской микробиологии, Риксхоспиталет (Национальная больница), Осло, Норвегия

Доктор Нэнси Блам, Юнайтед Стейтс Фармакопея, Роквилл, США

Доктор Отто Карс, Отдел инфекционных болезней, Больница университета Упсалы, Упсала, Швеция

Доктор Керин Христиансен, Клинический микробиолог, Отдел микробиологии и инфекционных болезней, Больница Ройал Перт, Западная Австралия

Доктор Андрес де Франциско, Специалист международного здравоохранения, Всемирный форум санитарных исследований, для Всемирной организации здравоохранения, 1211 Женева 27, Швейцария

Доктор Дэвид Фидлер, Юридический факультет университета Индианы, 211 Саут Индиана Авеню, Блумингтон IN 47405-1001, США

Профессор Уидхосено Гарджито, Отделение хирургии, Больница доктора Соетомо, Джалан профессор доктор Моестопо 6-8, Сурабая 60286, Индонезия

Доктор Джуди Джилли, (Британская медицинская ассоциация), Хирургия Корнуэлл Хаус, Корнуэлл Роуд, Лондон N3 1LD, Соединённое Королевство

Доктор Нил Халси, Директор отдела контроля над заболеваемостью, Университет Джона Хопкинса, Балтимор, США

Профессор Пентти Хувинен, Лаборатории противомикробных исследований,
Национальный институт здравоохранения, Турку, Финляндия

Доктор Кейт Клагмэн, Южно-африканский институт медицинских исследований, п/я
1038, Йоханнесбург 2000, Южная Африка

Доктор Ричард Лэйнг, адъюнкт-профессор, Отдел международного здоровья,
факультет здравоохранения университета Бостона, 715 Албани Стрит, Бостон, МА
02118-2526, США

Доктор Дэвид Ли, Заместитель директора, Программа управления медикаментами,
Наука управления для здравоохранения, Арлингтон, США

Доктор Джоэл Лексчин, 121 Уолмер Роуд, Торонто, Канада

Доктор Дональд Е Лоу, Главный микробиолог, Больница Маунт Синай, Больница
Торонто, Торонто, Канада

Доктор Питер Мэнсфилд, Директор, MaLAM, Австралия

Доктор Шахин Мехтар, Уэстерн Кейп, Южная Африка

Доктор Ле Ван Фунг, Центральная биомедицинская лаборатория, Медицинская школа
Ханоя, Ханой, Вьетнам

Доктор Мэйр Пауэлл, Агентство по контролю над медикаментами, Маркет Тауэрс,
Комната 1534, 1 Найн Элмз Лейн, Лондон, Соединенное Королевство

Доктор Гро Рамстер Везенберг, Норвежский отдел медицинского контроля, Свен
Офтедсалсвей 6, Осло 0950, Норвегия

Доктор Деннис Росс-Дегнан, ДАЛП, Исследовательская группа медикаментозной
политики, Департамент амбулаторного лечения и профилактики, Медицинский
факультет Гарвардского университета, Бостон, США

Доктор Будионо Сантозо, Департамент клинической фармакологии, Медицинский
факультет, Университет Гаджа Мада Секип, Джокьякарта, Индонезия

Доктор Энтони Савелли, Директор, Рациональное фармацевтическое управление,
Науки управления для здравоохранения, Арлингтон, США

Доктор Бен Шварц, Национальный центр инфекционных болезней, Центры
профилактики и контроля над заболеваемостью, Атланта, США

Доктор Винг Хонг Сето, Отдел микробиологии, Больница Куин Мэри, Гонконг

Доктор Уолтер Стамм, Глава отделения аллергических и инфекционных болезней,
Университет Вашингтона, Сиэтл, США

Профессор Марк Штайнхофф, Департамент международного здравоохранения, Факультет гигиены и здравоохранения, Университет Джона Хопкинса, Балтимор, США

Доктор Дж. Тодд Уэбер, Национальный центр инфекционных болезней, Центры профилактики и контроля над заболеваемостью, Атланта, США

Доктор Х. Вегенер, Датский центр зооноза, Национальная ветеринарная лаборатория, Копенгаген, Дания

Профессор М. Вируп, Шведская служба здоровья животных, Йоханнесхоф, Швеция

Представители от ЮСАИД:

Доктор Сьюзан Бачеллер

Доктор Энтони Бони

Доктор Кэрин Миллер

**Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию
устойчивости к противомикробным препаратам
Семинар по расстановке приоритетов и внедрению
12-14 сентября 2000 года**

Список участников

Доктор Самуэль Азатян, Глава отдела фармакологической настроженности и рационального использования медикаментов, Армянское агентство лекарственной и медицинской технологий (ААЛМТ), Ереван, Армения

Доктор Луис Бавестрелло, Специалист по инфекционным болезням и клинический фармаколог, Джефе, Унидад де инфектология, Больница доктора Густаво Фрике, Винья-дель-Мар, Чили

Доктор Майк Бенниш, Директор африканского центра здравоохранения и изучения населения, Мтубатуба, Южная Африка

Доктор Ричард Э. Бессер, Отделение респираторных заболеваний (С-23), Центры профилактики и контроля над заболеваемостью, Атланта, США

Доктор Кристофер С. Батлер, Старший преподаватель, Отдел общей практики, медицинский факультет Университета Уэльса, Центр здравоохранения Лланедейрна, Кардиф, Соединенное Королевство

Доктор Джон Чокер, Науки управления для здравоохранения, Арлингтон, США

Профессор Ранджит Рой Чодхари, Национальный институт иммунологии, Шахид Джит Синг Марг, Нью-Дели, Индия

Доктор Наронг Чаюкула, Генеральный секретарь, Управление питания и медикаментов, Министерство здравоохранения, Муанг, Нонтабури, Таиланд

Профессор Томас Чериан, Христианский медицинский колледж, Веллор, Индия

Госпожа Паричард Чирачанакул, Управление питания и медикаментов, Министерство здравоохранения, Муанг, Нонтабури, Таиланд

Доктор Скотт Фридкин, Эпидемиолог, Программа больничных инфекций (Е-55), Центры профилактики и контроля над заболеваемостью, Атланта, США

Доктор Марсело Ф Галас, Профессионал противомикробной службы, Национальный институт инфекционных заболеваний, ANLIS, "Доктор Карлос Г. Малбран", Буэнос-Айрес, Аргентина

Доктор Мануэль Гузман-Бланко, Президент комитета по антибиотикам Сосьедад Панамерикана де Инфектолоджиа, (Панамериканское общество по инфекционным болезням), Союз по микробиологии и инфекционным болезням, Хоспитал Варгас, Сентро Медико де Каракас, Каракас, Венесуэлла

Профессор Кинг Холмс, Университет Вашингтона, Медицинский центр Харборвью, Сиэтл, США

Доктор Абдулрахман Хассан Исхаг, Управление больницами, Отдел целительной медицины, Министерство здравоохранения, Рияд, Королевство Саудовской Аравии

Профессор КК Кафле, Медицинский институт, ПС обучающая больница, Катманду, Непал

Доктор Адиба Камарулзаман, адъюнкт-профессор, глава отдела инфекционных болезней, Медицинское отделение, Университет Малайя, Куала-Лумпур, Малайзия

Доктор Гёран Кронваль, клиническая микробиология – МТС, Больница Каролинска, Стокгольм, Швеция

Доктор Дэвид Ли, Заместитель директора Программы управления медикаментами, Науки управления для здравоохранения, Арлингтон, США

Доктор Алина Ллоп, Директор национальной лаборатории микробиологии, Заместитель директора Института тропической медицины "Педро Кури", Гавана, Куба

Госпожа Прейшес Матсозо, Департамент здравоохранения, Претория, Южная Африка

Доктор Томас О'Брайен, Лаборатория микробиологии, Больница Брайэм энд Уименс, Бостон, США

Доктор Дэвид Офори Аджей, Директор, Институт медицинских исследований Ногучи Мемориал, Университет Ганы, Легон, Аккра, Гана

Доктор Филип Оньебуджо, Департамент здравоохранения, Претория, Южная Африка,

Адъюнкт-профессор Нил Паджет, Королевский медицинский колледж Австралии, Сидней, Австралия

Доктор Рикардо Перез-Кувас, исследователь, Общество эпидемиологических исследований и здравоохранения, XXI век, Мексиканский институт социального страхования, Мехико, Мексика

Доктор Мэйр Пауэлл, Медицинский консультант, отдел лицензирования Департамента здравоохранения, Агентство контроля над медикаментами, Лондон, Соединенное Королевство

Доктор Деннис Рос-Дегнан, Адъюнкт-профессор, Исследовательская группа медикаментозной политики, Департамент амбулаторного лечения и профилактики, Медицинский факультет Гарвардского университета, Бостон, США

Профессор Сидоренко Сергей, Отдел микробиологии, Российская медицинская академия усовершенствования специалистов, Национальный исследовательский центр антибиотиков, Москва, Россия

Доктор Ричард Смит, Старший преподаватель, Группа экономики здравоохранения, факультет политики и практики здравоохранения Университета Ист Англиа, Норидж, Соединенное Королевство

Соепарманто, Доктор Шри Астути С, Кепала Бадан Литбанг Кесехатан, глава Национального института исследований здравоохранения и развития, Джакарта, Индонезия

Доктор Кристиан Тригозо, Глава департамента бактериологии, Института лабораторий здравоохранения, Ла-Пас, Боливия

Доктор Пит Тюл, медицинский директор, отдел контроля над заразными болезнями, Национальный совет здравоохранения и благосостояния, Стокгольм, Швеция

Адъюнкт-профессор Джон Тернидж, Больница для женщин и детей, Северная Аделаида, Австралия

Доктор Крис Уирасурья, Профессор фармакологии и секретарь подкомитета по оценке лекарств (ПКОЛ), Министерство здравоохранения, департамент фармакологии, медицинский факультет университета Коломбо, Коломбо, Шри-Ланка

Представители региональных отделений ВОЗ:

Доктор Массимо Циотти, Заразные заболевания, Региональный офис ВОЗ по Европе, Копенгаген

Доктор Сударшан Кумари, Региональный консультант, Безопасность крови и клиническая технология, Региональный офис ВОЗ по Юго-Восточной Азии, Нью-Дели, Индия

**Совещание ВОЗ по международным вопросам
сдерживания устойчивости к противомикробным препаратам
Международный конференц-центр, Женева
11-12 января 2001 года**

Список участников

Союз Благоразумного Применения Антибиотиков (СБПА)

Кэтлин Т. Янг, Исполнительный директор, Бостон, США

Американский Международный Союз Здравоохранения

Томас О.Брайен, Глава департамента микробиологии, Больница Брайэм энд Уименс, Бостон, США

Джеймс П. Смит, Исполнительный директор, Вашингтон, США

Центры по профилактике и контролю над заболеваемостью (ЦКЗ)

Дэвид Белл, заместитель директора по устойчивости к противомикробным препаратам, Национальный центр инфекционных заболеваний, Атланта, США

Всемирная Конфедерация Индустрии Здравоохранения Животных (ВКИЗЖ)

Энтони Дж. Мадд, Вице-президент/Генеральный секретарь, Представительство Всемирной индустрии здравоохранения животных, Брюссель, Бельгия

Европейская Комиссия - Люксембург

Хартмут Бушоу, Здание Еврофорума, Люксембург

Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных болезней (ЕОКМИБ)

Петер Шох, ЕОКМИБ, Базель, Швейцария

Глобальный Форум исследований здоровья

Андрес де Франциско, старший специалист здравоохранения, для Всемирной Организации Здравоохранения, Женева, Швейцария

Международная ассоциация медицинских лабораторных технологов (МАМЛТ)

Марта А. Хьялмарсдоттир, Президент, Рейкьявик, Исландия

Международный комитет Красного Креста

Энн Аертс, Глава службы здравоохранения, Женева, Швейцария

Международный Совет среднего медперсонала

Тесфамикаель Гебрехивет, консультант МССМ, Политика ухода и здравоохранения, Женева, Швейцария

Международный Совет Женщин

Прина Херцог Ф. СМР Фарм С., Президент, Иерусалим, Израиль

Международная Федерация инфекционного контроля (МФИК)

Анна Хамбреус, Отдел больничного контроля, больница университета, Упсала, Швеция

Международная Федерация сообщества производителей фармацевтики (МФСПФ)

Петер Холь, Фармакологическое исследование доклинических инфекционных болезней, Ф. Хоффманн – Ла Рош Лтд., Базель, Швейцария

Патриция Хоган, старший менеджер, Пфизер инк., Нью-Йорк, США

Тони Уайт, Развитие противои инфекционного стратегического продукта, Смиткляйн Бичам Фармасьютикалз, Гарлоу, Эссекс, Соединенное Королевство

Международная федерация фармацевтов (МФФ)

Диан Гал, Координатор проектов МФФ, Ден Хааг, Нидерланды

Международное общество химиотерапии

Жан-Клод Пешер, Генеральный секретарь, Университет генетики и микробиологии, Университет Женевы CHU, Женева 4, Швейцария

Международное общество инфекционных заболеваний (МОИЗ)

Керин Кристиансен, сопредседатель, Группа специалистов МОИЗ по антибиотикам, Департамент микробиологии и инфекционных заболеваний, больница Роял Перт, Перт, Австралия

Постоянное представительство Норвегии в офисе Организации Объединенных Наций и другие международные организации в Женеве

О. Христиансен, Советник, Женева, Швейцария

Уелком Траст

Роберт Э. Хоуэллс, Директор научных программ, Лондон, Соединенное Королевство

Ричард Лейн, Руководитель международных программ, Лондон, Соединенное Королевство

ЮНИСЕФ

Абдель У. Эль Абасси, ЮНИСЕФ, Нью-Йорк, США

Проект управления рациональной фармацевтики ЮСАИД

Джон Чокер, Арлингтон, США

Департамент здравоохранения Соединенного Королевства

Джейн Лизи, старший медицинский служащий, Скиптон Хаус, Лондон, Соединенное Королевство

Департамент здравоохранения и услуг для человека США/Национальный институт аллергии и инфекционных заболеваний

Мариса А. Миллер, служащий программы по устойчивости к противомикробным препаратам, Бетесда, Мэриленд, США

Всемирная индустрия самолечения (ВИСЛ)

Джером А. Рейнштейн, Генеральный директор, Лондон, Соединенное Королевство

Всемирная Торговая Организация

Джоайо Магалхаес, советник отдела сельского хозяйства и предметов потребления, Центр Уильяма Раппар, Женева, Швейцария

Всемирная Ветеринарная Ассоциация

Херберт П. Шнайдер, Вице-президент, Консультанты АГРИВЕТ, Виндхук, Намибия

Временные советники ВОЗ:

М. Линдсей Грейсон, Медицинский центр Остин энд Репатриэйшн, Мельбурн, Австралия

Стюарт Б. Леви, Президент СБПА, Бостон, США

Жан-Клод Пешер, также представляет Международное общество химиотерапии

Мэйр Пауэлл, Агентство контроля над медикаментами, Лондон, Соединенное Королевство

Ричард Смит, факультет политики и практики здравоохранения Университета Ист Англии, Норидж, Соединенное Королевство

Представители из ВОЗ:

Дэвид Хейманн, Исполнительный директор, заразные заболевания

Гуэнэл Родиер, директор CSR

Ханс Трудссон, директор САН