

На правах рукописи

КОЗЛОВ

Сергей Николаевич

**ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОПТИМИЗАЦИИ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ В
АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ**

14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Смоленск – 2004

Работа выполнена в Смоленской государственной медицинской академии

Научный консультант:

Член-корреспондент РАМН,
доктор медицинских наук, профессор Страчунский Леонид Соломонович

Официальные оппоненты:

Член-корреспондент РАМН,
доктор медицинских наук, профессор Белоусов Юрий Борисович
Доктор медицинских наук, профессор Верткин Аркадий Львович
Доктор медицинских наук, профессор Ушкалова Елена Андреевна

Ведущая организация:

Волгоградский государственный медицинский университет

Защита состоится 25 октября 2004 г. в _____ часов на заседании
диссертационного совета Д 208.097.02 при Смоленской государственной
медицинской академии (214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Смоленской
государственной медицинской академии.

Автореферат разослан “ _____ ” _____ 2004 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Яйленко А.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Несмотря на совершенствование профилактических и лечебно-диагностических методов, внебольничные инфекции, в особенности инфекции дыхательных путей, такие как острый тонзиллофарингит, острый синусит, острый средний отит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония, продолжают оставаться частой причиной обращения за медицинской помощью как в России, так и во всем мире. Их высокая распространенность подтверждается статистическими данными многих авторитетных специалистов [Богомильский М.Р., Комаров Р.М., 2002; Bisno et al., 2002; File T.M., Tan J.S., 2003; Bartlett J.G., 2004]. Проблема внебольничных инфекций имеет не только медицинское, но и существенное социально-экономическое значение, поскольку они, как правило, вызывают временную, а иногда и стойкую утрату трудоспособности, являются причиной выплат в масштабах государства огромных денежных сумм по листкам нетрудоспособности [Чучалин А.Г. и соавт., 2003; Gwaltney J.M., Bisno A.L., 2000; Brook I., 2001].

За последние годы опубликован целый ряд международных и национальных рекомендаций, направленных на оптимизацию фармакотерапии внебольничных инфекций и выполняющих функцию своеобразного «стандарта» оказания медицинской помощи, который позволяет использовать наиболее эффективную тактику ведения пациентов при оптимальном расходовании ресурсов здравоохранения. Но факт разработки самых современных рекомендаций не является гарантией их строгого выполнения, так как на реализацию рекомендаций в повседневной клинической практике могут влиять разнообразные факторы объективного и субъективного характера (активность маркетинговой политики фармацевтических компаний, доступность источников объективной информации о лекарственных средствах для практических врачей, их некоторые личностные пристрастия, региональные традиции и т.д.).

В ряде исследований были показаны значительные отличия фармакотерапии внебольничных инфекций, практикуемой в реальных клинических условиях, от существующих стандартов [Беликов А.С., 2001; Гиссенс И.К., 2001; Linder J.A.,

Stafford R.S., 2001; McEwen et al., 2003]. Это диктует необходимость проведения фармакоэпидемиологических исследований, направленных на получение данных о реальной практике применения лекарственных средств (ЛС) при внебольничных инфекциях, и прежде всего, врачами амбулаторного звена, к которым пациенты обычно обращаются в первую очередь.

Обращение пациента в поликлинику является основным, но не единственным способом получения консультации по поводу необходимости лечения внебольничной инфекции, рекомендаций по выбору препаратов и режимов их назначения. Нередко пациенты или их родственники обращаются непосредственно в аптеку с целью получения такой информации от фармацевтов. Поэтому советы последних могут существенно повлиять на дальнейшие действия пациентов - обращение к врачу, либо самостоятельное лечение. Однако объективные сведения о том, какие рекомендации по лечению внебольничных инфекций дают фармацевты и насколько распространено самолечение таких инфекций, к настоящему моменту отсутствуют.

В России, в отличие от многих других стран, проблема самолечения внебольничных инфекций усугубляется тем, что население может совершенно свободно приобретать в аптеках антибактериальные препараты (АБП) и использовать их по своему усмотрению. В то же время нерациональное и необоснованное применение АБП может вести к неблагоприятным последствиям как для конкретного пациента, так и для общества в целом. Оно способствует переходу инфекций в хроническую форму, удлинению сроков лечения, развитию осложнений, увеличению затрат на медицинскую помощь, а также является фактором стимуляции роста антибиотикорезистентности микроорганизмов.

Поэтому получение объективных данных о существующей практике лечения и самолечения внебольничных инфекций, а также выявление факторов, способных реально повлиять на выбор ЛС, используемых при таком лечении, и их последующий учет могут способствовать разработке комплекса мер по повышению качества фармакотерапии (обучение врачей, административные меры, образовательные программы для пациентов и т.п.).

Цель исследования

Разработать подходы к оптимизации качества фармакотерапии внебольничных инфекций у взрослых пациентов в амбулаторных условиях на основании данных о существующей практике их лечения и самолечения, полученных при проведении многоцентровых фармаэпидемиологических исследований.

Задачи исследования

1. Изучить структуру назначения лекарственных препаратов при амбулаторном лечении взрослых пациентов со следующими инфекциями:
 - острым тонзиллофарингитом;
 - острым синуситом;
 - острым средним отитом;
 - обострением хронического бронхита;
 - внебольничной пневмонией.
2. Выявить различия в выборе препаратов и тактике лечения внебольничных инфекций дыхательных путей в различных регионах России.
3. Проанализировать адекватность применяющихся режимов терапии внебольничных инфекций дыхательных путей с точки зрения клинико-фармакологических принципов выбора препаратов, рациональности режимов их дозирования, путей введения и длительности курсов лечения.
4. Оценить адекватность рекомендаций фармацевтов посетителям аптек, обращающихся по поводу симптомов внебольничных инфекций.
5. Изучить общие представления населения об антибактериальных препаратах и их применении при лечении внебольничных инфекций.
6. Выработать рекомендации по оптимизации лечения внебольничных инфекций в амбулаторных условиях.

Научная новизна

- Впервые в России проведены многоцентровые фармакоэпидемиологические исследования лечения острого тонзиллофарингита, острого синусита, острого среднего отита и обострения хронического бронхита в амбулаторных условиях, которые позволили получить объективные данные о реально практикующихся

режимах терапии внебольничных инфекций дыхательных путей в различных регионах и их соответствии современным стандартам.

- Впервые в России на основе сопоставления данных многоцентровых фармакоэпидемиологических исследований, проводившихся с интервалом в несколько лет, изучена динамика изменения фармакотерапии обострения хронического бронхита и внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях.
- Впервые проведено многоцентровое исследование по изучению рекомендаций работников аптек посетителям, обращающимся по поводу симптомов инфекций дыхательных путей.
- Впервые изучен уровень знаний населения России об антибактериальных препаратах в зависимости от пола и образования.

Практическая ценность работы

- Проведен анализ качества фармакотерапии острого тонзиллофарингита, острого синусита, острого среднего отита, обострения хронического бронхита и внебольничной пневмонии у взрослых пациентов в амбулаторных условиях с точки зрения современных стандартов.
- Проведен анализ рекомендаций фармацевтов посетителям аптек, обращающимся по поводу симптомов инфекций дыхательных путей.
- Изучены представления населения об антибактериальных препаратах и практика их использования при внебольничных инфекциях.
- Разработана анкета для оценки рекомендаций по лечению инфекций дыхательных путей, которые даются пациентам работниками аптек.
- Разработаны компьютерные программы для обработки данных фармакоэпидемиологических исследований.
- Выявленные отклонения от стандартов терапии внебольничных инфекций позволяют определить аспекты, требующие особого внимания при создании образовательных программ для врачей и фармацевтов, научно-обоснованных информационных материалов для населения.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Реальная практика фармакотерапии острого тонзиллофарингита, острого синусита, острого среднего отита, обострения хронического бронхита и внебольничной пневмонии у взрослых пациентов в амбулаторных условиях в регионах, принимавших участие в многоцентровых исследованиях, во многих случаях не соответствует современным стандартам.
2. Более половины рекомендаций фармацевтов посетителям аптек, обращающимся по поводу симптомов инфекций дыхательных путей, являются некорректными и поощряют их необоснованное и потенциально неэффективное самолечение.
3. Общие представления большинства населения России об антибактериальных препаратах находятся на низком уровне.

Внедрение результатов в практику

Основные положения диссертационной работы представлены на врачебных конференциях городских поликлиник, излагаются при проведении занятий со студентами, клиническими интернами и ординаторами на кафедрах клинической фармакологии медицинских ВУЗов городов, принимавших участие в исследовании.

Материалы работы включены в программу цикла дистанционного образования по антимикробной терапии, разработанного кафедрой клинической фармакологии и НИИ антимикробной химиотерапии СГМА на базе сайта www.antibiotic.ru для проведения врачами информационной и образовательной деятельности среди населения, направленной на улучшение осведомленности об антибактериальных препаратах и сокращение их необоснованного применения.

Разработаны практические рекомендации по оптимизации выбора антибактериальных препаратов при лечении острого тонзиллофарингита, острого синусита, острого среднего отита, обострения хронического бронхита и внебольничной пневмонии в амбулаторных учреждениях городов, принимавших участие в многоцентровых исследованиях.

Апробация

Материалы диссертационной работы представлялись в виде докладов и стендовых сообщений в рамках VIII, IX и X Российского национального конгресса «Человек и лекарство» (Москва, 2001, 2002, 2003 гг.), на VII Всемирном конгрессе по клинической фармакологии и терапии (Флоренция, Италия, 2000 г.), на Конференции Европейского общества по изучению использования лекарственных средств (Прага, Чехия, 2001 г.), на XII Национальном конгрессе пульмонологов (Москва, 2002 г.), на Межобластной конференции по терапии (Смоленск, 2002 г.), на Научно-практической конференции «Стандартизация и программа управления качеством в здравоохранении» (Смоленск, 2003 г.), на V Европейском конгрессе по химиотерапии и инфекциям (Родос, Греция, 2003 г.), на XIV Европейском конгрессе по клинической микробиологии и инфекционным болезням (Прага, Чехия, 2004 г.), на XX Международной конференции по фармакоэпидемиологии (Бордо, Франция, 2004).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 29 научных работ: глав в книгах – 2; статей – 10, из них в центральной печати – 8, в местной – 2; тезисов конференций – 17, из них 9 зарубежных.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 393 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, трех разделов собственных исследований с обсуждением полученных данных, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 315 источников, в том числе 71 отечественный и 244 иностранных. Работа иллюстрирована 97 таблицами и 50 рисунками. Диссертация выполнялась по основному плану научно-исследовательских работ Смоленской государственной медицинской академии (номер государственной регистрации темы 01200106623).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В рамках первого этапа работы были проведены многоцентровые фармакоэпидемиологические исследования по анализу фармакотерапии острого тонзиллофарингита (ОТФ), острого синусита (ОС), острого среднего отита (ОСО), обострения хронического бронхита (ОХБ) и внебольничной пневмонии (ВП). Исследование по анализу фармакотерапии ОТФ проводилось на базе поликлиник Смоленска, Волгограда, Ярославля, Нижнего Новгорода, Тюмени, Рязани и Владивостока. К анализу фармакотерапии ОС и ОСО, кроме перечисленных городов, был дополнительно привлечен Екатеринбург. Исследования по анализу фармакотерапии ОХБ и ВП проводились дважды с интервалом 5 лет. Первые выполнялись на базе поликлиник Смоленска, Санкт-Петербурга, Волгограда, Новосибирска, Москвы, Нижнего Новгорода и Екатеринбурга, вторые – на базе поликлиник Барнаула, Волгограда, Москвы (два исследовательских центра: «Москва-1» - Северный округ, «Москва-2» - Юго-Западный округ), Нижнего Новгорода, Перми, Смоленска и Хабаровска.

Объектом исследования являлись амбулаторные карты пациентов в возрасте ≥ 16 лет, получавших амбулаторное лечение по поводу ОТФ в 2000 г, ОС и ОСО в 2001 г, ОХБ в 1998 г (1-е исследование) и 2003-2004 гг. (2-е исследование), ВП в 1998 г (1-е исследование) и 2003-2004 гг. (2-е исследование). На каждый случай изучавшихся инфекций заполнялись специально разработанные индивидуальные регистрационные карты (ИРК), в которых указывались демографические данные пациента, медицинский анамнез, назначавшиеся ЛС, режимы их применения и длительность лечения. Отмечались проводившиеся хирургические манипуляции, бактериологические исследования, нежелательные явления (НЯ).

Вся информация, внесенная в ИРК, вводилась в электронную базу данных и обрабатывалась с помощью компьютерной программы *“Pharmacotheapeutic Data Analysis”*, разработанной на основе базы управления данными Microsoft Access для Windows 2000. Диагнозы кодировались в соответствии с МКБ-10, ЛС – в соответствии с АТС (Anatomical Therapeutic Chemical)-классификацией.

Второй этап работы заключался в анализе рекомендаций фармацевтов посетителям аптек, обращающимся по поводу симптомов внебольничных инфекций. Исследование выполнялось в 2003-2004 гг. в 9 городах России - Благовещенске, Волгограде, Иркутске, Краснодаре, Москве, Санкт-Петербурге, Смоленске, Челябинске и Якутске. В сборе информации принимали участие предварительно проинструктированные лица, которые наносили визиты в аптечные учреждения и обращались к фармацевтам с просьбой дать совет или порекомендовать лечение родственнику или соседу, предъявлявшему жалобы на один вариант симптомов инфекций дыхательных путей: (1) – «боль в горле и температура» (предположительно ОТФ), (2) «боль в ухе и температура» (ОСО), (3) «насморк с гнойными выделениями, боль около носа, головная боль» (ОС), (4) «кашель с мокротой, повышение температуры и общая слабость» (ОХБ или ВП).

Практиковалось двукратное посещение одной и той же аптеки при условии обслуживания покупателей разными фармацевтами. Данные вносились в ИРК, в начальном разделе которой указывался тип аптеки и дата обращения. Структура карты предусматривала графы для регистрации АБП и ЛС других классов, с учетом рекомендаций фармацевта. «Отрицательный» ответ фармацевта (то есть направление к врачу) также фиксировался в соответствующем пункте. Вся информация, внесенная в ИРК, вводилась в электронную базу данных и обрабатывалась с помощью компьютерной программы "Pharm", разработанной на основе базы управления данными Microsoft Access для Windows 2000.

Заключительный этап работы был посвящен изучению представлений населения России об АБП и проводился в 2003-2004 гг. в форме телефонного опроса в 10 городах России – Волгограде, Калининграде, Калуге, Нижнем Новгороде, Перми, Рязани, Смоленске, Челябинске, Якутске и Ярославле. Из телефонных справочников указанных городов с помощью особой компьютерной программы выбирались квартирные телефонные номера (по 300 для городов с населением менее 1 млн. и по 600 – при населении более 1 млн. человек), по которым предварительно проинструктированные врачи осуществляли звонки и просили ответивших («респондентов») принять участие в анонимном телефонном опросе. На каждый результативный звонок заполнялась специальная ИРК, в которой указывались возраст и пол респондента, его образование, наличие высшего

медицинского образования. Респонденту предлагалось перечислить известные ему АБП, а затем ответить на вопросы, касающиеся некоторых аспектов действия и практического применения антибиотиков. Уровень знаний определялся по согласию или несогласию со следующими утверждениями: «АБП эффективны для лечения простуды, ОРВИ и гриппа», «АБП снижают температуру тела», «У Вас/Вашего ребенка простуда или ОРВИ. Заболевание пройдет без применения АБП», «Расстройство кишечника (диарею) невозможно лечить без применения АБП», «Кашель, длящийся больше недели, нельзя вылечить без применения АБП», «Применение АБП можно прекратить сразу после улучшения состояния». Определение уровня знаний опрашиваемых производилось следующим образом: «высокий уровень» - верный ответ на 5-6 вопросов, «средний уровень» - верный ответ на 3-4 вопроса, «низкий уровень» - верный ответ на ≤ 2 вопросов. Кроме того, выяснялось поведение опрашиваемых в наиболее распространенных клинических ситуациях. Данные обрабатывались с использованием специальной компьютерной программы «*Respondents' opinion about antibiotics*», разработанной на основе базы управления данными Microsoft Access для Windows 2000.

Статистическая обработка данных, полученных на всех этапах работы, проводилась в системе статистического анализа SAS (программный пакет SAS Institute, США, версия 8,2). Описательная статистика была выполнена для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной: при анализе качественных переменных определялась частота и доля (в %) от общего числа случаев, при анализе количественных переменных – среднее арифметическое, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значение, медиана. Расчет параметров по каждому исследованию производился для всей группы в целом и по отдельным центрам. Для сравнения качественных переменных применялись критерий хи-квадрат и точный критерий Фишера. Все статистические тесты выполнялись для уровня статистической значимости (p) 0,05. В целях выяснения влияния таких факторов, как пол, образование, наличие медицинского образования пол, а также их сочетания, на уровень знаний респондентов об АБП был проведен анализ множественной логистической регрессии.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ фармакотерапии внебольничных инфекций

Острый тонзиллофарингит

В ходе исследования был проведен анализ 1333 случаев амбулаторного лечения пациентов с ОТФ в возрасте от 16 до 76 лет (в среднем $32,4 \pm 12,9$ лет), в том числе 37,0% мужчин и 63,0% женщин.

Как известно, ОТФ может иметь как бактериальное, так и вирусное происхождение, поэтому его дифференциальная диагностика должна быть основана не только на клинико-эпидемиологических данных, но и на результатах бактериологических исследований, направленных прежде всего на выявление бета-гемолитического стрептококка группа А (БГСА) как наиболее опасного с точки зрения последствий для пациента. Однако полученные нами результаты показали, что микробиологические исследования как метод уточнения этиологии ОТФ в поликлиниках городов России используются лишь эпизодически (2,0%), причем до назначения антибиотикотерапии они выполнялись лишь у 0,3% пациентов.

Доминирующее положение в структуре фармакотерапии ОТФ занимали системные АБП, частота использования которых составляла в среднем 95,3%, а в Рязани достигала 100%. Эти факты могут указывать на то, что врачи переоценивают либо роль бактериального фактора в этиологии данной инфекции, либо возможности антибиотиков, считая, что спектр их действия включает не только антибактериальную, но и противовирусную активность.

Основным АБП для лечения острого БГСА-тонзиллофарингита считается феноксиметилпенициллин (ФМП). Однако, согласно данным проведенного исследования, на его долю приходится только 0,3% всех назначений (табл. 1) - у 3 пациентов в Смоленске и у 1 в Нижнем Новгороде. В то же время, лидирующие позиции занимал другой антибиотик пенициллиновой группы – ампициллин, выбор которого менее удачен, поскольку, обладая расширенным спектром активности, он может оказывать негативное влияние на нормальную микрофлору организма человека. Кроме того, ампициллин имеет более низкую, чем ФМП, биодоступность при приеме внутрь – 35-40% при условии применения. Но ни в одной из

амбулаторных карт не содержалось рекомендаций об именно таком приеме ампициллина.

Таблица 1. Антибиотики, наиболее часто применявшиеся при остром тонзиллофарингите (%)

Препарат	Всего	См	Вол	Яр	НН	Тюм	Ряз	Влад
Ампициллин	45,0	63,7	35,5	45,5	45,6	50,7	46,5	24,1
Эритромицин	19,1	11,4	23,7	22,5	33,0	22,0	12,5	11,7
Ципрофлоксацин	7,0	2,6	14,2	3,2	-	2,0	5,5	22,8
Доксициклин	5,6	6,2	3,6	9,6	2,5	1,3	12,0	1,2
Амоксициллин	5,4	2,6	4,7	8,0	3,8	5,3	5,5	6,8
Мидекамицин	4,4	4,7	3,6	0,5	3,8	0,7	1,0	17,9
Ампициллин/ оксациллин	3,2	0,5	3,0	3,2	0,6	6,0	1,0	9,3
Гентамицин	1,6	1,6	0,6	1,1	3,2	2,7	1,0	1,2
Оксациллин	1,5	0,5	-	0,5	-	-	8,0	-
Ко-тримоксазол	1,4	-	1,8	0,5	3,8	2,0	1,0	1,2
Олететрин	1,1	-	-	-	-	3,3	3,0	1,2
ББП	1,0	1,0	1,2	3,2	-	0,7	0,5	-
Линкомицин	0,9	1,0	3,0	0,5	1,3	-	0,5	-
Цефалексин	0,4	-	1,2	-	-	1,3	-	0,6
ФМП	0,3	1,6	-	-	0,6	-	-	-

Примечание: См – Смоленск, Вол – Волгоград, Яр – Ярославль, НН - Нижний Новгород, Тюм – Тюмень, Ряз – Рязань, Влад – Владивосток; ББП – бензатин бензилпенициллин

Макролиды, рассматриваемые при лечении ОТФ в качестве альтернативных АБП, применялись у 25% пациентов, причем главным образом эритромицин (19,1%), значительно реже – мидекамицин и др. Единственным центром, где мидекамицин назначался более часто, чем эритромицин, был Владивосток. Преобладающий выбор эритромицина скорее всего обусловлен его наиболее низкой стоимостью, которая является по существу единственным достоинством данного препарата. В то же время, для него характерны нестабильная биодоступность, менее высокие концентрации в тканях (включая миндалины) и худшая, чем у других макролидов, переносимость.

У 7,0% пациентов применялся ципрофлоксацин (особенно широко во Владивостоке и Волгограде), у 5,6% - доксициклин (чаще всего в Рязани). Выбор этих АБП представляется явно ошибочным. Ни фторхинолоны, ни тетрациклины не упоминаются в современных руководствах по лечению ОТФ, поскольку не обладают

клинически значимой активностью в отношении БГСА и не обеспечивают его эрадикации. Абсолютно неправомерным следует признать назначение таких АБП, как ко-тримоксазол и гентамицин. Резистентность БГСА к сульфаниламидам в России превышает 60% [Stratchounski L., 1997]. Кроме того, сульфаниламиды и ко-тримоксазол не обеспечивают эрадикации БГСА даже в случае его чувствительности *in vitro*. Аминогликозиды не обладают активностью против БГСА и, с учетом особенностей антимикробного спектра и фармакокинетики, практически не пригодны для лечения внебольничных инфекций дыхательных путей.

Длительность антибиотикотерапии в среднем составила $7,4 \pm 3,4$ суток, что является недостаточным сроком. В современных руководствах подчеркивается, что для полной санации миндалин - одного из главных условий профилактики поздних осложнений БГСА-тонзиллофарингита (острая ревматическая лихорадка, острый гломерулонефрит), необходим 10-дневный курс адекватно выбранного АБП. Исключением является азитромицин, который, благодаря особенностям фармакокинетики, допустимо назначать в течение 5 дней.

У 48,0% пациентов применялись ЛС для местного лечения заболеваний горла, назначение которых при вирусных инфекциях верхних дыхательных путей допустимо, хотя контролируемых исследований, подтверждающих их эффективность, не проводилось. Вряд ли были основания для назначения почти половине (46,5%) пациентов антигистаминных препаратов, а также противогрибковых ЛС (нистатин, леворин), частота применения которых в среднем составляла 6,6%, а в Нижнем Новгороде достигала 35,5%. Используя данные ЛС одновременно с антибиотиками, врачи пытаются таким образом проводить профилактику дисбактериоза, хотя это не соответствует современным принципам антимикробной химиотерапии.

Острый синусит

Было рассмотрено 1529 случаев амбулаторного лечения пациентов с ОС в возрасте от 16 лет до 81 года (в среднем $37,1 \pm 13,2$ лет), в том числе 35,3% мужчин и 64,7% женщин.

Ведущими бактериальными возбудителями ОС являются *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, на долю которых приходится 50-70% случаев заболевания. Микробиологическое исследование при ОС рутинно не проводится, а в тех ситуациях, когда требуется точно идентифицировать возбудителя и определить его чувствительность к антибиотикам, "золотым стандартом" считается исследование содержимого околоносового синуса, полученного при его пункции [Brook I. et al., 2000]. Согласно полученным нами результатам, бактериологическое исследование практиковалось только в поликлиниках Владивостока (в 20,8% обращений), причем в 74,5% материалом для исследования служил мазок из полости носа, имеющий низкую информативность.

Основными АБП при амбулаторном лечении ОС считаются амоксициллин и амоксициллин/клавуланат. Как показали результаты проведенного исследования, на долю амоксициллина приходилось только 16,7% назначений в качестве стартового антибиотика, причем в Екатеринбурге и Тюмени он выписывался врачами менее чем в 4% случаев, в Смоленске, Волгограде и Рязани – в 8-9%. И только в Нижнем Новгороде и Владивостоке назначался значительно чаще – у 42,0% и 30,7% пациентов соответственно (табл. 2).

Рекомендации о приеме амоксициллина/клавуланата встречались среди врачебных назначений всего лишь в 3,1% амбулаторных карт, причем подавляющее большинство из них относится к Нижнему Новгороду и Владивостоку. В Екатеринбурге амоксициллин/клавуланат был использован при лечении только 1 пациента, а в других центрах вообще не применялся.

Из aminopenicillins в качестве стартового препарата довольно часто назначался ампициллин – у 12,0% больных. Более того, в Смоленске и Ярославле он занимал лидирующие позиции по частоте использования (23,0% и 18,0% случаев соответственно). Выбор этого АБП при лечении ОС нельзя считать рациональным, поскольку он слабее, чем амоксициллин, действует на *S.pneumoniae*, имеет в 2 раза более низкую биодоступность при приеме внутрь и, как правило, хуже переносится [Mandell G.L., 1996].

Таблица 2. Антибиотики, наиболее часто применявшиеся при остром синусите (%)

Препарат	Всего	См	Ек	Вол	Яр	НН	Тюм	Ряз	Влад
Линкомицин	18,0	22,4	23,0	21,0	9,4	16,0	29,0	22,0	7,3
Амоксициллин	16,7	8,8	3,4	9,3	17,5	42,0	1,4	8,7	30,7
Ципрофлоксацин	13,5	17,1	33,0	10,0	14,0	-	6,4	24,0	10,2
Ампициллин	12,0	23,0	14,0	9,3	18,0	-	14,0	5,8	9,0
Доксициклин	7,7	7,8	5,7	3,1	9,9	1,7	14,0	13,0	3,9
Мидекамицин	7,3	2,9	11,0	12,0	5,2	8,1	6,4	4,0	13,0
Гентамицин	5,7	6,3	2,3	-	3,1	12,0	7,1	7,5	3,4
Амоксициллин/ клавуланат	3,1	-	1,1	-	-	12,0	-	-	9,0
Ко-тримоксазол	2,7	1,5	1,1	-	2,6	1,7	4,3	0,6	0,6
Ампициллин/ оксациллин	2,6	5,4	-	5,2	4,2	1,7	3,5	-	-
Эритромицин	2,6	1,0	2,3	2,1	6,8	-	3,5	1,2	3,4
Цефазолин	2,2	-	2,3	10,0	0,5	-	0,7	4,0	3,9

Примечание: См – Смоленск, Ек – Екатеринбург, Вол – Волгоград, Яр – Ярославль, НН - Нижний Новгород, Тюм – Тюмень, Ряз – Рязань, Влад – Владивосток

В арсенал альтернативных АБП, используемых при ОС, входят пероральный цефалоспорин II поколения цефуроксим аксетил, макролиды (азитромицин, кларитромицин) и «респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин). Как свидетельствуют полученные данные, перечисленные препараты применялись лишь эпизодически. Цефуроксим был назначен 2 пациентам (во Владивостоке), азитромицин - 4 пациентам (Владивосток – 3, Рязань – 1). Случаев применения «респираторных» фторхинолонов не зарегистрировано. Из макролидов наиболее широко применялся мидекамицин (7,3%), особенно часто во Владивостоке, Волгограде и Екатеринбурге. Обладая хорошей активностью в отношении пневмококка, мидекамицин, в отличие от азитромицина и кларитромицина, слабо действует на *H.influenzae*, что предопределяет нерациональность выбора этого препарата.

У 18,0% пациентов применялся линкомицин, у 13,5% – ципрофлоксацин, у 7,7% - доксициклин, у 5,7% - гентамицин, выбор которых следует расценить как ошибочный. Линкомицин и ципрофлоксацин «в применении» к ОС обладают односторонностью антимикробного спектра: первый не активен в отношении *H.influenzae*, а второй, в отличие от «респираторных» хинолонов, слабо действует на *S.pneumoniae*. Устойчивость *S.pneumoniae* к тетрациклинам в России в настоящее

время составляет 27%, а *H.influenzae* – 6,2% [Страчунский Л.С., Богданович Т.М., 2002]. Общеизвестно, что *S.pneumoniae* устойчив к аминогликозидам, включая гентамицин, а наблюдаемая *in vitro* активность данного препарата в отношении *H.influenzae* не подтверждена клинически. Кроме того, аминогликозиды плохо проникают в носовые пазухи.

Кроме системных АБП назначались и другие ЛС. Так, у 68,5% пациентов применялись интраназальные деконгестанты, что вполне оправданно, поскольку они оказывают не только симптоматический эффект, облегчая носовое дыхание, но и улучшают дренирование синусов. Вместе с тем, для подтверждения целесообразности интраназального применения АБП, практиковавшегося у 26,9% больных, необходимы контролируемые клинические исследования.

Вызывает сомнения необходимость применения более чем у половины (59,2%) пациентов антигистаминных препаратов. В доступной литературе упоминается только одно рандомизированное исследование, в котором сравнивали эффективность антигистаминного препарата (бромфенирамина) и плацебо, которые назначались при ОС в качестве дополнения к амоксициллину [McCormick D.P. et al., 1996]. Различий в исходах между группами не наблюдалось. Следует учитывать, что антигистаминные препараты могут вызывать сухость слизистой оболочки полости носа и околоносовых синусов, ухудшая тем самым мукоцилиарный клиренс.

Острый средний отит

Проанализированы 1489 случаев амбулаторного лечения пациентов с ОСО в возрасте от 16 до 83 лет (в среднем $55,6 \pm 14,8$ лет), в том числе 43,5% мужчин и 55,6% женщин. В 0,9% ИРК пол пациента указан не был. Преобладающей формой ОСО была катаральная – 75,8%. Осложнения наблюдались у 4,6% пациентов, преимущественно в виде острой нейросенсорной тугоухости и мастоидита.

Несмотря на то, что необходимость проведения антибактериальной терапии при ОСО остается предметом дискуссии, назначение системных АБП признается оправданным в связи с риском тяжелых осложнений (в том числе внутричерепных), большинство из которых ассоциируется с пневмококковой этиологией заболевания. Другим потенциальным бактериальным возбудителем является *H.influenzae*. Поэтому в качестве основного антибиотика при лечении ОСО рассматривается

амоксициллин. Однако, как свидетельствуют полученные нами данные, на долю амоксициллина в среднем приходится только 17,8% всех стартовых назначений системных АБП. Практически с такой же частотой использовался менее приемлемый ампициллин (19,0%). Наиболее частое применение амоксициллина отмечено в Нижнем Новгороде (44,1%) , в то время как в Тюмени он был назначен только 1 пациенту. Ампициллин чаще всего применялся в Тюмени (45,2%) и Смоленске (41,7%) (табл. 3).

Таблица 3. Антибиотики, наиболее часто применявшиеся при остром среднем отите (%)

Препарат	Всего	См	Ек	Вол	Яр	НН	Тюм	Ряз	Влад
Ампициллин	19,0	41,7	30,3	9,6	10,6	4,0	45,2	9,7	13,3
Амоксициллин	17,8	7,7	17,1	7,4	22,0	44,1	1,0	10,4	19,4
Доксициклин	16,5	14,1	2,6	9,6	31,9	24,9	17,3	22,1	1,2
Ципрофлоксацин	11,4	5,1	15,8	13,8	3,5	9,0	1,0	24,7	17,6
Линкомицин	7,2	3,2	15,8	17,0	0,7	1,1	16,3	11,7	3,6
Ко-тримоксазол	5,8	7,1	5,3	21,3	9,2	–	4,8	5,8	–
Мидекамицин	5,5	1,3	6,6	8,5	6,4	1,7	3,8	2,6	14,5
Эритромицин	2,7	1,3	–	–	3,5	1,7	5,8	2,6	5,5
Амоксициллин/ клавуланат	2,4	–	1,3	–	–	7,9	–	–	6,7
Ампициллин/ оксациллин	2,1	0,6	–	7,4	2,1	–	–	1,3	5,5

Примечание: См – Смоленск, Ек – Екатеринбург, Вол – Волгоград, Яр – Ярославль, НН - Нижний Новгород, Тюм – Тюмень, Ряз – Рязань, Влад – Владивосток

Среди альтернативных АБП для лечения ОСО рассматриваются амоксициллин/клавуланат и макролиды (klarитромицин, азитромицин). В проведенном исследовании выявлено, что макролиды в качестве стартовых препаратов назначались у 9% пациентов, причем преимущественно мидекамицин и эритромицин. Наиболее высокая частота применения мидекамицина была отмечена во Владивостоке (14,5%). Азитромицин использовался при лечении только 4 пациентов (по 2 в Смоленске и Ярославле), а klarитромицин вообще не применялся. Амоксициллин/клавуланат назначался в 2,4% случаев, преимущественно в Нижнем Новгороде и Владивостоке.

В «пятерку» наиболее предпочитаемых препаратов вошли доксициклин (16,5%), ципрофлоксацин (11,4%) и линкомицин (7,2%) – препараты, не

соответствующие «стандарту» терапии ОСО. Доксициклин чаще всего применялся в Нижнем Новгороде и Рязани, ципрофлоксацин – в Рязани, линкомицин – в Волгограде, Тюмени и Екатеринбурге. Ко-тримоксазол, назначавшийся у 5,8% (в Волгограде значительно чаще), ранее рассматривался в качестве одного из АБП для лечения ОСО, однако в настоящее время отношение к нему пересмотрено в связи с высокой резистентностью пневмококков (33%). Кроме того, сульфаниламидный компонент ко-тримоксазола предопределяет риск развития серьезных осложнений (синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла) [Zinner S.H., Mayer K.H., 2000].

У 61,3% пациентов применялись ЛС для местного лечения заболеваний уха (борный спирт), причем в Ярославле они занимали первое место по частоте назначения (85,3%), «оттеснив» на второе системные АБП (71,6%). У 22,3% больных применялись местные ЛС, содержащие антимикробные компоненты (софрадекс, фузафунгин, диоксидин). Однако контролируемых клинических исследований использования ототопических препаратов при ОСО не проводилось, и эффективность такого лечения объективно не доказана. Довольно часто (у 44,1% пациентов) применялись антигистаминные препараты, необходимость использования которых при ОСО, как при других инфекциях дыхательных путей, сомнительна.

Обострение хронического бронхита

При первом исследовании были проанализированы 783 случая лечения за 1998 г. - 49,7% мужчин и 50,3% женщин в возрасте от 16 до 92 лет (в среднем $51,6 \pm 13,7$ лет). При втором – 1166 случаев за 2003-2004 гг. – 48,5% мужчин и 51,5% женщин в возрасте от 16 до 92 лет (в среднем $56,2 \pm 14,8$ лет).

Как свидетельствуют полученные данные, основным компонентом лечения ОХБ являются системные АБП, которые в 1998 г. применялись у 79,3%, а в 2003-2004 гг. – у 87,0% пациентов. В то же время, частота бактериального обострения заболевания обычно не превышает 50% [Donaldson G.S. et al., 1999].

Ведущим АБП для лечения ОХБ (в случае признаков бактериальной инфекции) считается амоксициллин, активный в отношении двух наиболее этиологически значимых патогенов – *S.pneumoniae* и *H.influenzae*. Проведенное исследование показало, что он крайне редко назначался в 1998 г. – у 2,4% пациентов, преимущественно в Новосибирске. Значительно чаще (12,4%)

использовался ампициллин (табл. 4). В 2003-2004 гг. частота применения амоксициллина значительно увеличилась – в среднем до 25,9%, а в Нижнем Новгороде и Смоленске – до 50%. Это сопровождалось сокращением потребления ампициллина (в среднем до 6,9%), хотя в Волгограде его применение, наоборот, возросло в 2,5 раза (табл. 5).

Таблица 4. Антибиотики, наиболее часто применявшиеся при обострении хронического бронхита в 1998 г. (%)

Препарат	Всего	См	СП	Вол	Нов	М	НН	Ек
Ко-тримоксазол	28,8	16,7	77,0	38,1	4,5	32,7	10,7	21,9
Ципрофлоксацин	15,1	13,3	4,8	27,4	25,0	25,0	5,0	21,9
Ампициллин	12,4	18,9	11,5	7,1	13,6	5,8	14,3	9,4
Доксициклин	8,5	22,2	–	8,3	1,1	–	12,9	12,5
Гентамицин	8,3	16,7	–	7,1	9,1	–	13,6	3,1
Ампициллин/ оксациллин	4,1	–	–	1,2	2,3	5,8	12,9	–
Эритромицин	3,7	1,1	3,8	–	3,4	–	8,6	6,3
Мидекамицин	3,2	8,9	1,0	8,3	3,4	–	–	–
Азитромицин	2,9	–	–	–	6,8	19,2	0,7	–
Спирамицин	2,9	–	–	–	10,2	1,9	–	21,9
Амоксициллин	2,4	1,1	–	–	13,6	–	0,7	–
Линкомицин	2,2	–	–	–	–	–	9,3	–

Примечание: См – Смоленск, СП – Санкт-Петербург, Вол – Волгоград, Нов – Новосибирск, М- Москва, НН – Нижний Новгород, Ек – Екатеринбург

Альтернативными АБП при ОХБ являются макролиды (азитромицин, кларитромицин), доксициклин, цефуроксим аксетил, амоксициллин/клавуланат, респираторные фторхинолоны. Из перечисленных антибиотиков в 1998 г. чаще всего применялся доксициклин – у 8,5% пациентов. В 2003-2004 гг. он практически сохранил свои позиции – 7,6%. Следует принять во внимание, что в последние годы существенно возросло распространение устойчивых к тетрациклинам штаммов *S.pneumoniae*. Макролиды в 1998 г. использовались у 14% пациентов, однако на долю азитромицина приходилось только 2,9%. Изменения, произошедшие в 2003-2004 гг., можно расценить как негативные, поскольку они выразились в существенном увеличении использования мидекамицина (до 11,2%) и сокращении применения азитромицина (до 1,3%).

Таблица 5. Антибиотики, наиболее часто применявшиеся при обострении хронического бронхита в 2003-2004 гг. (%)

Препарат	Всего	Бар	Вол	М-1	М-2	НН	Пер	См	Хаб
Амоксициллин	25,9	32,0	12,7	11,7	22,2	48,9	20,5	53,0	1,5
Ципрофлоксацин	21,4	21,0	21,6	17,5	30,9	12,8	28,7	14,0	41,2
Мидекамицин	11,2	17,0	17,2	10,4	1,2	3,9	12,3	9,0	27,9
Доксициклин	7,6	1,0	5,2	6,5	14,8	13,9	4,7	13,0	1,5
Ампициллин	6,9	4,0	18,7	11,0	6,2	3,9	7,0	–	–
Гентамицин	5,3	–	4,5	5,8	7,4	6,1	5,3	2,0	16,2
Ко-тримоксазол	3,1	–	3,7	1,9	6,2	2,8	5,3	1,0	4,4
Цефазолин	2,8	3,0	5,2	6,5	1,2		5,3	1,0	–
Эритромицин	2,6	9,0	2,2	5,1		2,2	2,9	2,0	1,5
Амоксициллин/ клавуланат	2,4	1,0	2,2	3,8	3,7	1,1	–	1,0	–
Линкомицин	2,3	5,0	5,2	1,3	3,7	2,8	1,8	2,0	–
Азитромицин	1,3	–	–	3,8	–	–	1,2	–	–

Примечание: Бар – Барнаул, Вол – Волгоград, М-1 – Северный округ Москвы, М-2 – Юго-Западный округ Москвы, НН - Нижний Новгород, Пер – Пермь, См – Смоленск, Хаб - Хабаровск

Цефалоспорины и ингибиторозащищенные пенициллины в 1998 г. назначались лишь эпизодически. В 2003-2004 г. несколько возросло потребление амоксициллина/клавуланата (до 2,4%), а также, что неожиданно, цефазолина, который, являясь цефалоспорином I поколения, уступает по активности против *S.pneumoniae* и *H.influenzae* как цефуроксиму аксетилу, так и амоксициллину. Респираторные фторхинолоны в 1998 г. не использовались, в 2003-2004 гг. - применялись в единичных случаях (7 – левофлоксацин, 2 – спарфлоксацин).

Лидирующее место по частоте использования в 1998 г. занимал ко-тримоксазол, который в качестве стартового препарата назначался у 28,8%. По-видимому, негативная информация о ко-тримоксазоле в различных формах стала доступной для поликлинических врачей, поскольку в 2003-2004 гг. отмечено 10-кратное сокращение его использования. И в 1998 г., и в 2003-2004 гг. вторым по частоте применения оказался ципрофлоксацин. Как уже отмечалось, он слабо действует на *S.pneumoniae*, поэтому малопригоден для эмпирической терапии ОХБ у большинства пациентов. В 2003-2004 гг. несколько сократилось применение гентамицина (до 5,3%, по сравнению с 8,3% в 1998 г.).

Вторым по частоте назначения классом ЛС были муколитики и отхаркивающие. В 1998 г. они использовались у 75,5%, а в 2003-2004 гг. – у 87,0%

пациентов. В рандомизированных исследованиях было показано, что муколитики способны сокращать сроки временной нетрудоспособности, связанной с ХБ и его обострениями [Poole P.J., Black P.N., 2000].

Бронхолитики, которым при лечении ОХБ отводится роль базисных ЛС, как в 1998 г., так и в 2003-2004 гг. применялись в среднем менее чем у половины пациентов (48,0% и 39,8% соответственно), причем ведущими являлись препараты теофиллина. М-холинолитики и β_2 -агонисты, имеющие преимущества перед ними как по эффективности, так и безопасности, использовались значительно реже (1998 г. – 15,4% и 13,1% соответственно, 2003-2004 гг. – 12,5% и 13,1% соответственно). Следует отметить, что частота назначения препарата «беродуал» (комбинация М-холинолитика и β_2 -агониста), в 2003-2004 гг. возросла вдвое по сравнению с 1998 г (с 12,2% до 24,8%). Наряду с этим, у ряда пациентов применялись устаревшие эфедринсодержащие препараты - теофедрин, солутан (1998 г. – 14,9%, 2003-2004 гг. – 9,3%).

Антигистаминные препараты, назначавшиеся в 1998 г. у 23,0%, а в 2003-2004 гг. у 16,9% у пациентов, могут при ОХБ вызвать скорее негативный, чем позитивный эффект, поскольку повышают вязкость бронхиального секрета и затрудняют его отхождение.

Внебольничная пневмония

В ходе первого исследования проведен анализ 778 случаев лечения пациентов с ВП в 1998 г. - 49,2% мужчин и 50,8% женщин в возрасте от 16 до 88 лет (в среднем $47,1 \pm 15,2$ лет). При втором - 1110 случаев в 2003-2004 гг., 51,0% мужчин и 49,0% женщин в возрасте от 16 до 89 лет (в среднем $51,6 \pm 15,6$ лет).

Антибактериальная терапия является ключевым звеном в лечении пациентов с ВП. Однако, как свидетельствуют полученные нами данные, многие из АБП, которые рутинно применяются в амбулаторной практике, не соответствуют существующим «стандартам» терапии. Так, в 1998 г. в качестве стартового препарата наиболее широко использовался гентамицин (18,5%), причем частота его назначения в Смоленске достигала почти 50% (табл. 6).

Таблица 6. Антибиотики, наиболее часто применявшиеся при внебольничной пневмонии в 1998 г. (%)

Препарат	Всего	См	СП	Вол	Нов	М	НН	Ек
Гентамицин	18,5	46,4	–	28,4	14,8	2,0	26,6	1,3
Ампициллин	14,5	15,5	24,7	12,5	9,1	12,2	14,8	14,7
Ципрофлоксацин	12,5	11,3	27,4	4,5	20,5	7,1	7,0	16,0
Ко-тримоксазол	9,6	4,1	8,2	13,6	1,1	2,0	9,4	33,3
Спирамицин	5,9	–	8,2	1,1	17,0	13,3	–	4,0
Эритромицин	5,1	2,1	6,8	4,5	3,4	4,1	3,1	14,7
Ампициллин/ оксациллин	4,9	–	1,4	8,0	2,3	6,1	10,2	4,0
Линкомицин	4,6	2,1	1,4	10,2	–	1,0	13,3	–
Азитромицин	4,2	1,0	2,7		4,5	18,4	1,6	–
Доксициклин	3,4	9,3	–	1,1	2,3		4,7	5,3
Рокситромицин	2,8	–	–	2,3	3,4	12,2	–	1,3
Амоксициллин/ клавуланат	2,6	–	2,7	–	4,5	11,2	–	–
Мидекамицин	2,3	1,0	8,2	5,7	2,4	–	0,8	–

Примечание: См – Смоленск, СП – Санкт-Петербург, Вол – Волгоград, Нов – Новосибирск, М- Москва, НН – Нижний Новгород, Ек – Екатеринбург

Известно, что аминогликозиды не действуют на ведущих возбудителей ВП - *S.pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, плохо проникают в бронхиальный секрет и имеют высокую токсичность [Gilbert D.N., 2000]. В 2003-2004 гг. отмечено существенное сокращение использования гентамицина - до 6,7%, причем в Смоленске частота его назначения снизилась до 2,2%. Тем не менее врачи московских поликлиник, а также Перми продолжали применять гентамицин достаточно часто (10-11%) (табл. 7).

Согласно общепринятым рекомендациям, ведущее место среди АБП для лечения нетяжелой ВП занимает амоксициллин, однако в регионах, включенных в исследование в 1998 г., предпочтение отдавалось ампициллину (14,5%). В 2003-2004 гг. ампициллина снизилось почти в 5 раз, а потребление амоксициллина возросло в 20 раз (с 1,0% до 19,1%).

Таблица 7. Антибиотики, наиболее часто применявшиеся при внебольничной пневмонии в 2003-2004 гг. (%)

Препарат	Всего	Бар	Вол	М-1	М-2	НН	Пер	См	Хаб
Ципрофлоксацин	20,4	11,4	19,1	26,1	14,4	16,3	17,5	16,3	49,0
Амоксициллин	19,1	18,2	12,4	7,1	27,8	23,8	15,3	45,7	7,3
Мидекамицин	10,7	21,6	15,2	7,1	–	12,2	9,0	4,3	12,5
Цефазолин	10,2	1,1	20,8	6,0	5,2	8,1	16,9	8,7	–
Гентамицин	6,7	–	5,1	10,7	10,3	9,3	11,3	2,2	–
Амоксициллин/ клавуланат	5,2	4,5	1,7	6,0	4,1	14,5	–	–	10,4
Доксициклин	4,7	–	5,1	4,8	6,2	9,3	2,3	7,6	–
Азитромицин	3,8	12,5	–	8,3	8,2	3,5	1,7	2,2	–
Цефотаксим	3,2	3,4	1,1	6,0	2,1	0,6	6,2	–	7,3
Ампициллин	3,0	–	12,4	2,4	7,2	0,6	0,6	5,4	2,1
Линкомицин	2,4	–	12,4	–	4,1	0,6	2,3	1,1	2,1
Ко-тримоксазол	2,1	–	0,6	4,8	7,2	0,6	1,7	2,2	3,1
Левифлоксацин	1,8	14,8	–	1,2	–	–	2,3	–	–

Примечание: Бар – Барнаул, Вол – Волгоград, М-1 – Северный округ Москвы, М-2 – Юго-Западный округ Москвы, НН - Нижний Новгород, Пер – Пермь, См – Смоленск, Хаб - Хабаровск

Высокая частота стартового использования ципрофлоксацина (в 1998 г. – 12,4%, в 2003-2004 гг. – 20,4%) не оправдана в связи с его низкой активностью в отношении *S.pneumoniae* и *M.pneumoniae*. Среди фторхинолонов безусловными преимуществами при лечении ВП обладают «респираторные». В 1998 г. их случаев их применения не отмечено, в 2003-2004 гг. назначение левифлоксацина практиковалось у 14,8% пациентов в Барнауле, а также у единичных больных в Перми и Северном округе Москвы. В число АБП, чаще многих других применявшихся в 1998 г., вошел ко-тримоксазол (9,6%), малоактивный в отношении основных возбудителей ВП. В качестве позитивного сдвига можно рассматривать существенное (почти в 5 раз) сокращение его использования в 2003-2004 гг.

Частота назначения макролидов, составляющих согласно российскому «стандарту» лечения нетяжелой ВП альтернативу амоксициллину, в 1998 г. в среднем не превышала 20%. В 2003-2004 гг. потребление макролидов осталось на прежнем уровне, но произошли изменения в структуре назначаемых препаратов. Если в 1998 г. наиболее широко применялись спирамицин (5,9%) и эритромицин (5,1%), то в 2003-2004 гг. - мидекамицин (10,7%).

В число АБП, довольно часто назначавшихся в 2003-2004 гг., вошел цефазолин (10,2%), который пользовался особой «популярностью» в Волгограде и Перми. С выбором этого препарата трудно согласиться, учитывая особенности его антимикробной активности и необходимость парентерального введения.

Наряду с АБП использовались и ЛС других групп. При этом обращает на себя внимание достаточно широкое применение витаминов и антигистаминных (почти у 25% больных), а также противогрибковых препаратов, НПВС, иммуностимуляторов и минеральных добавок (около 10%). Обоснованность такой тактики вызывает большие сомнения, поскольку отсутствуют контролируемые клинические исследования, которые демонстрировали бы достоверно лучшие исходы лечения пневмонии при назначении этих ЛС в дополнение к антибиотикам. Ни одна из перечисленных групп не рассматривается в современных рекомендациях по лечению ВП.

Комбинированная антибиотикотерапия

АБП при лечении анализировавшихся случаев инфекций применялись преимущественно в виде монотерапии. Тем не менее, имела место и комбинированная антибиотикотерапия. Так, при ОТФ комбинации АБП применялись у 3,8% пациентов, наиболее часто – сочетания эритромицина со стрептоцидом (30,0%) и ампициллина со стрептоцидом (22,0%). При ОС - у 4,5% пациентов, чаще всего доксицилин с метронидазолом (27,3%), амоксициллин с линкомицином (12,1%) и мидекамицин с сульфаэтидолом (10,6%). При ОСО - у 6,4% больных, чаще сочетания доксициклина с метронидазолом (26,0%) и олететрина с метронидазолом (16,4%). При лечении ОХБ в 1998 г. - у 3,9% (чаще всего ампициллин с котримоксазолом – 29,0%), а в 2003-2004 гг. - у 2,0% пациентов (чаще амоксициллин с доксициклином – 17,4%). Наиболее широко комбинированная терапия практиковалась при ВП. В 1998 г. - у 16,4% (чаще всего ампициллин с котримоксазолом – 24,4%), в 2003-2004 гг. - у 12,2% больных (чаще амоксициллин с гентамицином – 9,7%).

Анализируя использовавшиеся комбинации АБП, следует признать, что они не соответствуют существующим «стандартам» лечения рассматриваемых инфекций, основу которых в большинстве ситуаций должна составлять монотерапия.

Комбинированная антибиотикотерапия может быть оправдана только при ВП, в тех случаях, когда наряду с основными бактериальными патогенами предполагается и участие «атипичных» (внутриклеточных) микроорганизмов (*M.pneumoniae* и др).

Пути введения антибиотиков

Современные рекомендации по лечению инфекций в амбулаторных условиях предполагают назначение АБП внутрь, однако, как показали проведенные исследования, в ряде случаев они применялись парентерально (табл. 8).

Таблица 8. Пути введения антибиотиков при лечении внебольничных инфекций (%)

Инфекция	Путь введения		
	Внутрь	Внутримышечно	Внутривенно
Острый тонзиллофарингит	96,4	3,6	–
Острый синусит	70,3	29,1	0,1
Острый средний отит	84,3	13,0	2,7
Обострение хронического бронхита			
	1998 г.	88,0	11,9
2003-2004 гг.	86,5	13,5	–
Внебольничная пневмония			
	1998 г.	71,4	28,5
2003-2004 гг.	72,7	26,8	0,5

Наиболее часто парентеральный путь введения использовался при ОС (29,%), и ВП (в 1998 г. – 28,6%, в 2003-2004 гг. – 27,3%). Следует отметить, что Смоленск был единственным центром, где более чем в половине случаев применения АБП при ОС они вводились внутримышечно (52,6%).

Парентеральное применение АБП при амбулаторном лечении, по всей вероятности, является следствием стереотипов, сложившихся на самых ранних этапах антибактериальной химиотерапии, когда в арсенале врачей не было достаточного количества антибиотиков с высокой биодоступностью при приеме внутрь. Анализ назначений показал, что относительно высокий процент парентерального введения достигнут «благодаря» гентамицину, линкомицину и цефазолину, которые не рассматриваются в современных руководствах по лечению внебольничных инфекций дыхательных путей.

Рекомендации фармацевтов при симптомах инфекций дыхательных путей

Всего было совершено 1367 посещений аптек, в том числе 27,5% государственных и 72,5% коммерческих. В 27,2% случаев были предъявлены «жалобы» на «боль в горле и повышенную температуру тела», в 22,8% - на «боль в ухе и повышенную температуру», в 24,0% - на «насморк с гнойными выделениями, боль около носа, головную боль», в 26,0% - на «кашель с желтоватой мокротой, повышение температуры и общую слабость».

Наиболее квалифицированной рекомендацией фармацевта в любой из таких ситуаций должен был быть совет о как можно скорейшем обращении заболевшего к врачу. В дополнение он мог порекомендовать какое-нибудь симптоматическое ЛС из числа безрецептурных. Однако, как свидетельствуют полученные результаты, обратиться к врачу фармацевты однозначно советовали только в 25,5% случаев (рис. 1).

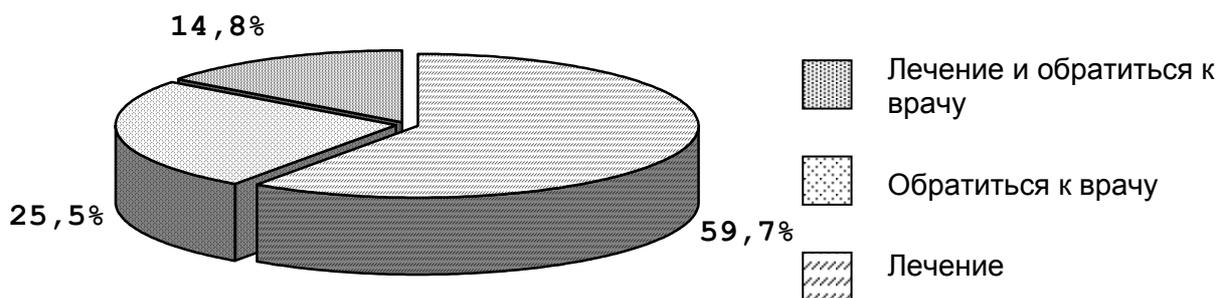


Рисунок 1. Общие рекомендации фармацевтов при симптомах внебольничных инфекций

Несколько чаще так поступали фармацевты государственных аптек (31,0%), чем коммерческих (23,2%). Рекомендации, включавшие как обращение к врачу, так и прием ЛС, были даны еще в 14,8% случаев. В то же время, при 59,7% посещений аптек фармацевты не направляли «пациентов» к врачу, а фактически сами назначали ему лекарственную терапию. От общей картины отличались аптеки Санкт-Петербурга, где было выявлено равное количество рекомендаций о лечении и советов обратиться к врачу (по 38,9%).

Анализ «терапевтических» рекомендаций фармацевтов позволил установить, что в 53,2% случаев они предлагали симптоматические препараты для приема внутрь (анальгетики/антипиретики, муколитики, антигистаминные) или местного

использования (деконгестанты, анестетики, антисептики). Советы 36,9% фармацевтов кроме перечисленных ЛС включали системные АБП. И, наконец, 9,9% предлагали использовать только антибиотики (рис. 2). Следовательно, более 40% фармацевтов, рекомендуя «пациентам» АБП, нарушают тем самым положения Приказа МЗ РФ № 287 от 1999 г. «О перечне лекарственных средств, отпускаемых без рецепта врача», поскольку системные антибиотики в силу своей как медицинской, так и общесоциальной значимости, не входят в этот перечень.

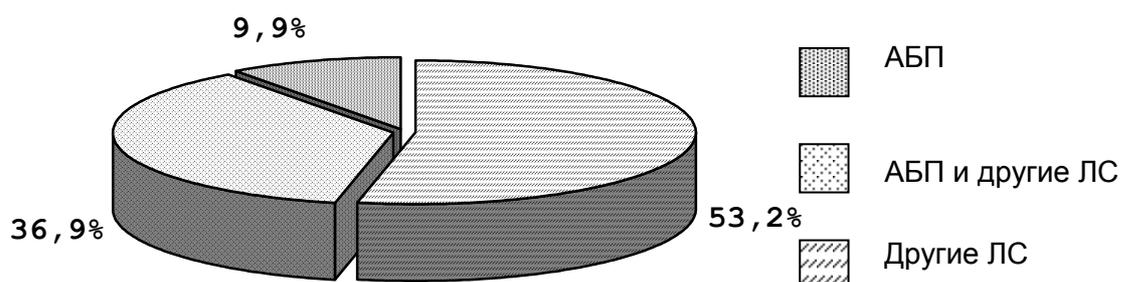


Рисунок 2. Рекомендации фармацевтов по самолечению внебольничных инфекций

Рекомендации конкретных АБП отчасти зависят от характера предъявляемых «жалоб» (табл. 9). Так, при симптомах ОТФ в 27,6% случаев рекомендуется амоксициллин, в 13,0% – ампициллин, в 10,3% - мидекамицин, в 9,2% - ко-тримоксазол и эритромицин. Не выявлено ни одной рекомендации о приеме ФМП – основного антибиотика для лечения БГСА-тонзиллофарингита. При симптомах, напоминающих ОСО, в 23,5% случаев советовали принимать цiproфлоксацин, в 19,6% - амоксициллин, в 9,8% - амоксициллин/клавуланат, в 8,8% - ампициллин. При симптомах ОС – 19,4% фармацевтов рекомендовали доксициклин, 18,1% - цiproфлоксацин, 13,9% - амоксициллин, по 8,3% - амоксициллин/клавуланат и азитромицин. При симптомах, позволяющих предполагать как ОХБ, так и ВП, в 20,0% случаев «назначался» амоксициллин, в 18,0% - цiproфлоксацин, в 12,0% - ко-тримоксазол, в 11,3% - мидекамицин, в 6,7% - ампициллин.

Таблица 9. Антибиотики, рекомендовавшие фармацевтами при различных «жалобах»

Препарат	«Боль в горле, температура»	«Боль в ухе, температура»	«Симптомы синусита»	«Кашель, температура»
Амоксициллин	27,6	19,6	13,9	20,0
Ципрофлоксацин	4,9	23,5	18,1	18,0
Ампициллин	13,0	8,8	5,6	6,7
Доксициклин	2,2	4,9	19,4	2,7
Мидекамицин	10,3	2,0	4,2	11,3
Ко-тримоксазол	9,2	2,0	4,2	12,0
Амоксициллин/ клавуланат	4,3	9,8	8,3	3,3
Азитромицин	4,3	2,9	8,3	6,0
Эритромицин	9,2	2,9	–	6,7
Ампициллин/ оксациллин	2,2	3,9	–	4,0

Таким образом, особенности рекомендаций фармацевтов отдаленно напоминают структуру назначений поликлинических врачей при соответствующих инфекциях, которая была выявлена нами при проведении многоцентровых исследований по анализу их фармакотерапии. То есть наряду с АБП, входящими в современные «стандарты» лечения внебольничных инфекций дыхательных путей (амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, макролиды), предлагались антибиотики, к которым в настоящее время отмечается высокий уровень устойчивости основных респираторных патогенов (доксицилин, ко-тримоксазол), малопригодные для лечения соответствующих инфекций с учетом антимикробного спектра (ципрофлоксацин), а также устаревшие препараты (ампициллин/оксациллин).

Однако самая главная проблема заключается в том, что фармацевты вообще не вправе назначать лечение, тем более рекомендовать системные АБП. Такая практика не только ошибочна, но и опасна, так как терапия, назначенная по итогам «заочной диагностики» скорее всего окажется неправильным, а несвоевременное обращение пациента за квалифицированной медицинской помощью может привести к тяжелым последствиям (осложнения, инвалидизация). С другой стороны, внебольничные инфекции дыхательных путей довольно часто имеют вирусную этиологию и могут разрешаться самостоятельно без применения АБП. Но если фармацевт в таких случаях рекомендует антибиотики, то у пациента (в случае

благоприятного исхода) может сформироваться неправильный алгоритм последующих действий, и он будет прибегать к приему данных препаратов (скорее всего именно тех, которые советовал фармацевт) при каждом повторении подобной ситуации.

Представление населения об антибактериальных препаратах

В опросе приняли участие 3059 респондентов, средний возраст которых составлял $41,6 \pm 15,9$ лет. Преобладали лица с высшим и средним специальным образованием (40,3% и 29,0% соответственно), причем высшее медицинское образование было у 5,7%. Незаконченное высшее образование имели 11,9%, среднее - 16,3%, неполное среднее – 2,3% опрошенных.

Результаты проведенного исследования показали, что население России не имеет четкого представления об АБП. Среди пользующихся наибольшей «популярностью» у населения, наряду с «традиционными» бензилпенициллином (45,7%) и ампициллином (37,0%), упоминались потенциально токсичные и устаревшие, такие как тетрациклин (26,6%), хлорамфеникол (17,0%), гентамицин (15,1%), ко-тримоксазол (13,5%). Мнение респондентов относительно того, должны ли АБП продаваться в аптеках без рецепта врача, разделилось примерно поровну (45,7% - за, 42,5% - против). Наряду с этим, 72,4% участников опроса считают, что дома нужно иметь антибиотики на случай необходимости, 56,3% имеют их дома в настоящее время, причем в Якутске таких оказалось 90,0%.

Знания об основных эффектах антибиотиков и показаниях к их применению во многих случаях неверны или противоречивы. Так, 54,5% участников опроса считают, что АБП эффективны при лечении простуды, ОРВИ и гриппа, 52,1% уверены, что они способны снижать температуру тела. В то же время, около половины респондентов полагают, что диарея и кашель могут пройти без применения антибиотиков (49,5% и 44,3% соответственно). С утверждением о том, что прием АБП нельзя прекращать сразу же после того, как наступило улучшение самочувствия, согласились 50,5% участников опроса, в то время как 37,4% выразили отрицательное отношение к этому, а 12,0% не дали определенного ответа.

Большинство опрошенных (72,4%) информировано о проблеме роста устойчивости микроорганизмов к АБП, но расценивает ее только как

«персональный» риск и считает смену препарата каждые 3-5 дней наиболее действенной мерой профилактики. При этом только 50,5% респондентов знает о необходимости завершения полного курса антибиотикотерапии, назначенного врачом.

При анализе поведения респондентов в стандартных клинических ситуациях было выявлено, что население в большинстве случаев следует предписанию врача. Так, если врач не выписывает АБП при симптомах ОРВИ или простуды, более 75,5% опрошенных их не принимают. Однако 10,5% покупают их в аптеке по собственной инициативе, а 8,4% прибегают к приему антибиотиков, хранящихся в домашних аптечках. Наибольшая склонность к самолечению была выявлена в Якутске: 29,0% респондентов приобретают их в аптеке, а 31,5% принимают те, которые имеются дома. Одной из возможных причин, обуславливающих довольно высокую частоту самолечения АБП, может являться недостаточное внимание врачей к пациентам. Более половины (52,0%) опрошенных уверены, что врачи не располагают достаточным количеством времени для адекватной оценки состояния каждого пациента, и в качестве перестраховки назначают антибиотики.

Суммированный анализ данных показал, что почти половина респондентов (46,0%) имела низкий уровень знаний об АБП, немногим более 1/3 (37,1%) - средний, и лишь менее 1/5 (16,9%) принимавших участие в опросе отмечался высокий уровень (рис. 3).

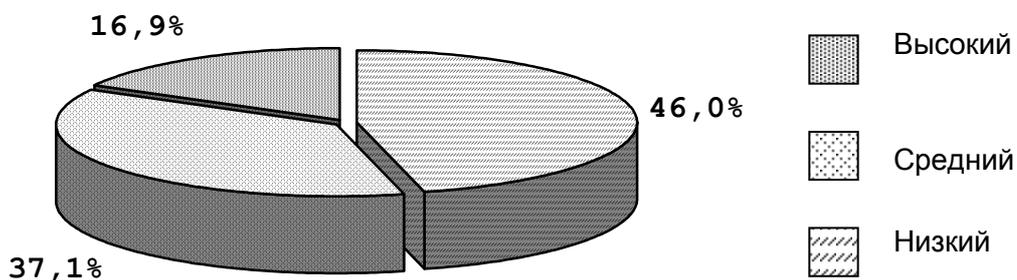


Рисунок 3. Уровень знаний респондентов об антибиотиках

Наибольшее число респондентов с низким уровнем знаний было выявлено в Калуге (73,6%), наименьшее в Рязани (45,0%). В Калининграде, Нижнем Новгороде,

Смоленске и Ярославле большинство принявших участие в опросе (40,3%, 45,8%, 45,0% и 44,5% соответственно) показали средний уровень знаний. Больше всего опрошенных, которые проявили высокий уровень, оказалось в Смоленске (34,0%). При проведении регрессионного анализа была выявлена тенденция к более высокому уровню знаний у женщин, имевших высшее или незаконченное высшее медицинское образование.

ВЫВОДЫ

1. Реальная практика фармакотерапии внебольничных инфекций (острого тонзиллофарингита, острого синусита, острого среднего отита, обострения хронического бронхита, внебольничной пневмонии) в поликлиниках городов России во многих случаях не соответствует современным стандартам.
2. К числу основных проблем, касающихся фармакотерапии перечисленных заболеваний, относятся:
 - Назначение антибактериальных препаратов без учета наиболее вероятных возбудителей соответствующих инфекций и особенностей их антибиотико-резистентности, а также фармакокинетических параметров и профиля безопасности антибиотиков;
 - Высокая частота парентерального применения антибактериальных препаратов вопреки общепринятым рекомендациям;
 - Необоснованное назначение комбинаций антибактериальных препаратов;
 - Широкое использование лекарственных средств с недоказанной при инфекциях дыхательных путей клинической эффективностью - антигистаминных, противогрибковых, витаминов, иммуномодуляторов, минеральных добавок.
3. При остром тонзиллофарингите не проводится бактериологическая диагностика, направленная на идентификацию бета-гемолитического стрептококка группы А, предусмотренная современным стандартом, что является причиной необоснованно частого назначения антибактериальной терапии.
4. При остром тонзиллофарингите практикуется заниженный по длительности курс антибиотикотерапии, не достаточный для эрадикации возбудителя в случае стрептококковой этиологии заболевания – 7 дней вместо 10.
5. При остром синусите для микробиологической диагностики ошибочно используется метод взятия мазка из зева, имеющий низкую информативность.
6. При обострении хронического бронхита антибактериальная терапия назначается неоправданно часто – в 80-90%, хотя роль бактериального фактора доказана не более чем в 50% случаев заболевания.

7. Отмечены позитивные тенденции в структуре антибактериальной терапии обострения хронического бронхита и внебольничной пневмонии в 2003-2004 гг. по сравнению с 1998 г.:
 - При обострении хронического бронхита в 10 раз возросла частота назначения амоксициллина – препарата, соответствующего современному стандарту, в то время как использование менее приемлемого ампициллина сократилось в 2 раза, а потенциально токсичного ко-тримоксазола – в 10 раз.
 - При внебольничной пневмонии частота назначения амоксициллина увеличилась в 20 раз при сокращении применения ампициллина и ко-тримоксазола в 5 раз, а гентамицина – в 2,5 раза.
8. Рекомендации фармацевтов посетителям аптек, обращающимся по поводу симптомов инфекций дыхательных путей, во многих случаях являются некорректными:
 - Менее чем в 50% таких ситуаций даются советы об обращении к врачу;
 - Почти в половине случаев предлагается самолечение с использованием антибактериальных препаратов.
9. В результате проведения телефонного опроса населения 10 городов России у 46% респондентов выявлен низкий уровень знаний об антибактериальных препаратах, у 37% - средний, и только у 17% - высокий.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Низкий уровень качества фармакотерапии внебольничных инфекций в амбулаторных условиях является основанием к активному внедрению и доведению до каждого поликлинического врача в указанных регионах национальных стандартов и рекомендаций по диагностике и лечению этих заболеваний и разработке эффективных мер контроля их выполнения.
- В целях дальнейшей оптимизации фармакотерапии внебольничных инфекций необходимо периодически повторять проведение региональных и многоцентровых фармакоэпидемиологических исследований.
- Необходимо пересмотреть меры государственного контроля за рецептурной продажей антибактериальных препаратов в аптечных учреждениях.
- Необходимо разработать на федеральном уровне регламентирующие меры для запрета рекламы антибактериальных препаратов в средствах массовой информации.
- Выявленные отклонения от стандартов терапии внебольничных инфекций позволяют определить главные направления методических рекомендаций на федеральном и региональном уровне, создания образовательных программ для врачей и фармацевтов, научно-обоснованных информационных материалов для населения.

**СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ,
ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Структура назначения антибактериальных препаратов у взрослых пациентов с острым средним отитом // Тезисы докладов VI Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва; 19-23 апреля, 1999.- С. 322. (Соавт. Отвагин И.В., Каманин Е.И., Демко С.И.)
2. Фармакоэпидемиологический анализ применения антибактериальных препаратов при острых синуситах // Тезисы докладов VII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, 11-15 апреля, 2000:- С. 453. (Соавт. Каманин Е.И., Беликов А.С.)
3. Проблемы проведения ретроспективных фармакоэпидемиологических исследований // Проблемы стандартизации в здравоохранении.- 2000.- №4.- С. 85-86.
4. Доля макролидов в лечении внебольничных инфекций дыхательных путей // Проблемы стандартизации в здравоохранении.- 2000.- №4.- С. 101.
5. Фармакоэпидемиологический анализ лечения внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.- 2000.- №3.- С. 74-81. (Соавт. Рачина С.А., Домникова Н.П., Карпов О.И., Кузин В.Б., Лещенко И.В., Лихачева Р.Я., Недогода С.В., Страчунский Л.С.)
6. Antimicrobials prescription pattern in outpatient adults with community-acquired pneumonia // Proceedings of the VII World conference on clinical pharmacology and therapeutics, 4th Congress of the European association for clinical pharmacology and therapeutics. Florence, 2000.- Abstr. 351. (Соавт. Ratchina S., Stratchounski L.)
7. Pattern of Drug Prescribing in Outpatient Adults with Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis (AECB) // Pharmacoepidemiology and Drug Safety.- 2000.- Vol. 9.- Suppl. 1.- S126. (Соавт. Stratchounski L., Ratchina S., Karpov O., Nedogoda S., Domnikova N., Lihatcheva R., Kuzin V., Leschenko I.)
8. Фармакотерапия обострения хронического бронхита в амбулаторной практике: результаты фармакоэпидемиологического исследования // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.- 2001.- №2.- С. 148-155. (Соавт. Рачина С.А., Домникова Н.П., Карпов О.И., Кузин В.Б., Лещенко И.В., Лихачева Р.Я., Недогода С.В., Страчунский Л.С.)

9. Фармакоэпидемиология: основные понятия и практическое применение // Клиническая фармакология и терапия.- 2001.- №4.- С. 48-53. (Соавт. Страчунский Л.С., Рачина С.А.)
10. Анализ фармакотерапии острого синусита и острого среднего отита у взрослых пациентов // Клиническая фармакология и терапия.- 2001.- №5.- С. 48-51. (Соавт. Беликов А.С.)
11. Фармакоэпидемиологический анализ применения антибактериальных препаратов при остром среднем отите // Тезисы докладов VIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва; 2-6 апреля, 2001.- С. 525. (Соавт. Каманин Е.И., Беликов А.С.)
12. Фармакоэпидемиологический анализ применения лекарственных средств при внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях / Сборник научных трудов, посвященный 80-летию кафедры фармакологии СГМА. Под ред. В.Е. Новикова.- Смоленск, 2001.- С. 82-84. (Соавт. Рачина С.А., Сивая О.В., Карякина Е.С.)
13. Фармакологический анализ антибиотикотерапии острых тонзиллитов в условиях поликлиники // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.- 2001.- Том 3.- Прилож. 1.- С. 20. (Соавт. Рачина С.А., Карякина Е.С., Лебедева Н.Н.)
14. Patterns of drug prescribing in adults with acute otitis media and acute sinusitis // Eurodrug meeting 2001 "Integrating Drug Utilization Studies in Wider Europe".- Prague, 2001.- P. 32. (Соавт. Belikov A., Kamanin E.)
15. Анализ качества антибактериальной терапии острого тонзиллофарингита у взрослых в амбулаторной практике // Тезисы докладов IX Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва; 8-12 апреля, 2002.- С. 215-216. (Соавт. Рачина С.А., Лебедева Н.Н., Илющенко Л.Н., Кузин В.Б., Палютин Ш.Х., Сасонная Н.А.)
16. Фармакоэпидемиология антибактериальных химиопрепаратов / Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Руководство для врачей. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова.- М.: Боргес, 2002.- С. 40-42. (Соавт. Рачина С.А., Андреева И.В., Страчунский Л.С.)
17. Antimicrobial prescribing patterns for outpatients adults with acute tonsillopharyngitis // Pharmacoepidemiology and Drug Safety.- 2002.- Vol. 11.- Suppl. 1.- S83-84. (Соавт. Ratchina S.A., Ilushenko L.N., Kuzin V.B., Hohlov A.L., Sasonnaya N.A.)

18. Patterns of Antimicrobial prescribing for outpatient adults with acute sinusitis // Programme Abstract Book of 5th European Congress of Chemotherapy and Infection, Rhodes-Greece, 2003.- P. 116. (Соавт. Ratchina S., Tarasov A., Dobrovolskaya T., Kuzin V., Alenkina O., Karamisheva A., Ortenberg E., Dmitrenok O., Stratchounski L.)
19. Представления населения об антибиотиках: результаты телефонного опроса в 7 городах России // Ремедиум.- 2003.- №10.- С. 16-20. (Соавт. Рачина С.А., Андреева И.В., Иделевич Е.А., Страчунский Л.С.)
20. Фармакоэпидемиология / Клиническая фармакология и фармакотерапия. Учебник для ВУЗов. Под ред. В.Г. Кукеса, А.К. Стародубцева.- М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003.- С. 134-136. (Соавт. Рачина С.А.)
21. Фармакотерапия острого тонзиллофарингита в амбулаторной практике: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования // Терапевтический архив.- 2004.- №5.- С. 45-51. (Соавт. Рачина С.А., Дмитренко О.В., Илющенко Л.А., Кузин В.Б., Ортенберг Э.А., Палютин Ш.Х., Сосонная Н.А.)
22. Позитивные тенденции и проблемы в амбулаторном лечении обострения хронического бронхита: результаты фармакоэпидемиологического исследования // Пульмонология.- 2004.- №3.- С. 60-64.
23. Фармакотерапия острого синусита в амбулаторной практике: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования // Клиническая фармакология и терапия.- 2004.- №2.- С. 32-38. (Соавт. Страчунский Л.С., Рачина С.А., Тарасов А.А., Аленкина О.А., Дмитренко О.В., Добровольская Т.Ф., Емельянова Л.А., Карамышева А.А., Кузин В.Б., Ортенберг Э.А., Чемезов С.А.)
24. Анализ антибактериальной терапии острого среднего отита у взрослых: результаты многоцентрового исследования // Антибиотики и химиотерапия.- 2004.- №1.- С. 30-34. (Соавт. Страчунский Л.С., Рачина С.А., Егорова О.А., Палютин Ш.Х., Емельянова Л.А., Дмитренко О.В., Добровольская Т.Ф., Карамышева А.А., Кузин В.Б., Ортенберг Э.А., Чемезов С.А.)
25. Анализ антибактериальной терапии острого синусита у взрослых в амбулаторных условиях // Тезисы докладов XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, 19-23 апреля, 2004.- С. 27-28. (Соавт. Рачина С.А., Тарасов А.А., Егорова О.А., Козлова Т.Д.)
26. Antimicrobial prescribing for outpatients adults with acute otitis media // Clinical Microbiology and Infectious Diseases.- 2004.- Vol. 10.- Suppl. 3: 14th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Prague.- Abstr. R1909.

(Соавт. Ratchina S., Tarasov A., Stratchounski L., Egorova O., Dobrovolskaya T., Kuzin V., Paljutin S., Karamisheva A., Chemesov S.)

27. Dispensing antimicrobials for acute respiratory tract infections in adults by drug store personnel // *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*.- 2004.- Vol.13.- Suppl.- S. 19.
(Соавт. S. Ratchina, A. Belokhvostova, B. Makushkin, L. Stratchounski)
28. Фармакотерапия острого среднего отита у взрослых в амбулаторной практике: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*.- 2004.- №1.- С. 150-158. (Соавт. Рачина С.А., Егорова О.А., Гудков И.В., Емельянова Л.А., Дмитренко О.В., Добровольская Т.Ф., Карамышева А.А., Кузин В.Б., Ортенберг Э.А., Палютин Ш.Х., Чемезов С.А., Страчунский Л.С.)
29. Лечение обострения хронического бронхита в поликлиниках Смоленска: результаты фармакоэпидемиологического сравнения / *Вестник Смоленской государственной медицинской академии. Терапевтический выпуск*.- 2004.- №1.- С. 65-69. (Соавт. Иделевич Е.А., Рачина С.А., Страчунский Л.С.)