

**Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Казанский (Приволжский) федеральный университет»**

*На правах рукописи*

**Махмудова Одина Алишеровна**

**ОЦЕНКА РАЦИОНАЛЬНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ  
СРЕДСТВ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ И РИСК ЛЕКАРСТВЕННОГО  
ЗАГРЯЗНЕНИЯ ВОДНЫХ ОБЪЕКТОВ**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Диссертация на соискание ученой  
степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
кандидат медицинских наук,  
доцент В.Н. Хазиахметова

Казань – 2026

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1 Оценка рациональности фармакотерапии – как одна из мер для снижения контаминации окружающей среды лекарственными средствами.....	14
1.2 Контаминация окружающей среды лекарственными средствами – глобальная проблема.....	17
1.3 Последствия контаминации окружающей среды лекарственными средствами.....	23
1.4 Взгляд мирового сообщества на проблему контаминации окружающей среды лекарственными средствами. Принимаемые меры.....	29
1.5 Взгляд России на проблему лекарственной контаминации окружающей среды. Принимаемые меры.....	36
1.6 Химические методы обнаружения лекарственных средств в поверхностных водах.....	38
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1 Оценка рациональности использования лекарственных средств в рамках программы ДЛЮ в условиях городской поликлиники.....	41
2.1.1 ABC/VEN-анализ использования затрат на лекарственные средства в рамках программы ДЛЮ за 2019, 2020, 2021, 2022 годы.....	41
2.1.2 Изучение распространения полипрагазии у пациентов пожилого и старческого возраста.....	42
2.1.3 Изучение рациональности и безопасности назначения лекарственных средств пациентам старше 65 лет по критериям Бирса.....	43
2.2 Изучение осведомленности потребителей о безопасной утилизации просроченных и неиспользованных лекарственных средств.....	44
2.2.1 Изучение осведомленности конечных потребителей и студентов медицинских вузов о надлежащей утилизации лекарственных средств методом анкетирования.....	44
2.2.2 Изучение собранных лекарственных средств путем организации отдельного сбора просроченных и неиспользованных лекарственных средств с использованием АТХ/DDD-методологии.....	44
2.3 Изучение водных объектов г. Казани на наличие остатков лекарственных средств.....	46
2.4 Изучение влияния малых доз лекарственных средств на биологические объекты.....	48
2.4.1 Влияние малых доз диклофенака на острое воспаление, вызванное введением каррагинина.....	49

2.4.2 Изучение гастротоксичности диклофенака в малых дозах.....	50
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ.....	52
3.1 Результаты изучения рациональности использования лекарственных средств по программе ДЛЛО в условиях городской поликлиники.....	52
3.1.1 Результаты ABC/VEN-анализа затрат на лекарственные средства по программе ДЛЛО за 2019, 2020, 2021, 2022 годы.....	52
3.1.2 Результаты по изучению распространения полипрагмазии у пациентов пожилого и старческого возраста.....	58
3.1.3 Результаты изучения рациональности и безопасности назначения лекарственных средств пациентам старше 65 лет по критериям Бирса.....	61
3.2 Результаты изучения осведомленности потребителей о безопасной утилизации просроченных и неиспользованных лекарственных средств .....	66
3.2.1 Результаты анкетирования конечных потребителей и студентов медицинских вузов .....	67
3.2.2 Результаты АТХ/DDD-анализа лекарственных средств, собранных путем организации отдельного сбора просроченных и неиспользованных препаратов .....	73
3.3 Результаты изучения водных объектов г. Казани на наличие остатков лекарственных средств .....	95
3.4 Результаты изучения влияния малых доз нестероидного противовоспалительного средства – диклофенака на биологические объекты.....	99
3.4.1 Влияние диклофенака в концентрациях $1 \cdot 10^{-6}$ М и $1 \cdot 10^{-9}$ М на острое воспаление, вызванное введением каррагенина.....	99
3.4.2 Экспериментальное изучение гастротоксичности диклофенака при введении внутрь в концентрациях $1 \cdot 10^{-6}$ М и $1 \cdot 10^{-9}$ М .....	101
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	104
ВЫВОДЫ .....	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	111
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	112
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	114
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....	131
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	136
ПРИЛОЖЕНИЕ 1 – ПЕРЕЧЕНЬ ВОПРОСОВ ДЛЯ АНКЕТИРОВАНИЯ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ И КОНЕЧНЫХ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ОСВЕДОМЛЕННОСТИ О НАДЛЕЖАЩЕЙ УТИЛИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ .....	136

ПРИЛОЖЕНИЕ 2 – ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, СОБРАННЫЕ ДЛЯ БЕЗОПАСНОЙ УТИЛИЗАЦИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА, ДЛЯ КОТОРЫХ DDD НЕ ОПРЕДЕЛЕНА ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИЕЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.....	138
ПРИЛОЖЕНИЕ 3 – СОБРАННЫЕ ДЛЯ БЕЗОПАСНОЙ УТИЛИЗАЦИИ КОМБИНИРОВАННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, В ТОМ ЧИСЛЕ ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА, ДЛЯ КОТОРЫХ DDD НЕ ОПРЕДЕЛЕНА ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИЕЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ .....	149
ПРИЛОЖЕНИЕ 4 – БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ, СОБРАННЫЕ ДЛЯ БЕЗОПАСНОЙ УТИЛИЗАЦИИ В РАМКАХ РАЗДЕЛЬНОГО СБОРА ПРОСРОЧЕННЫХ И НЕИСПОЛЬЗОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ .....	160
ПРИЛОЖЕНИЕ 5 – ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, СОБРАННЫЕ ДЛЯ БЕЗОПАСНОЙ УТИЛИЗАЦИИ, С ПРИСВОЕННЫМИ DDD .....	164

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

По данным Всемирной организации здравоохранения значительная доля лекарственных средств назначается, отпускается и используется не по назначению [17]. В результате во всем мире накапливается огромное количество лекарственных средств с истекшим сроком годности, что обусловлено избыточным назначением и перепроизводством лекарственных средств [107].

К причинам нерационального использования лекарственных средств можно отнести недостаточность знаний в области рациональной фармакотерапии, агрессивная рекламная политика фармацевтических компаний и недостаток объективной информации о лекарственных средствах [123].

Следствием нерационального использования лекарственных средств является не только снижение эффективности лечения и возникновение нежелательных лекарственных реакций, но и контаминация окружающей среды фармацевтическими веществами, что может привести к отравлению биологических объектов лекарственными средствами и повышению резистентности микроорганизмов к антибиотикам [113]. В связи с этим необходимо придерживаться принципов рациональной фармакотерапии на всех этапах лечения, избегать избыточного нерационального потребления лекарственных средств, а при возникновении неиспользованных и просроченных лекарственных средств в домашних аптечках утилизировать их надлежащем образом с целью минимизации выбросов в окружающую среду фармацевтических отходов.

Существуют доказательства негативного воздействия лекарственных средств на биологические объекты (водные животные), но нет данных о влиянии малых доз лекарственных средств на организм человека [46, 49].

Не выявлено источников, в которых представлены результаты изучения осведомленности общественности о проблеме лекарственной контаминации окружающей среды на уровне Российской Федерации. Кроме того, в научной

литературе отсутствуют исследования, посвященные оценке эффективности организации раздельного сбора просроченных и неиспользованных лекарственных средств и, следовательно, качественной и количественной оценки утилизируемых лекарственных средств на территории Российской Федерации. Следовательно, изучение роли рационального использования лекарственных средств в снижении лекарственной контаминации окружающей среды и оценка эффективности организации раздельного сбора лекарственных средств для дальнейшей надлежащей утилизации являются глобальной и актуальной темой для исследования.

### **Степень разработанности темы исследования**

Есть зарубежные исследования, посвященные изучению отношения конечных потребителей к практике утилизации неиспользованных и просроченных лекарственных средств. Также проводилось много исследований о влиянии контаминации лекарственных средств в окружающей среде на водных обитателей (влияние эстрогенсодержащих препаратов на репродуктивную систему рыб, влияние антидепрессантов на инстинкт самовывживания рыб) [46, 49]. Однако публикаций об исследовании по ассортиментному анализу, оценке реального количества утилизируемых лекарственных средств и выявления наиболее значимых потенциальных лекарственных загрязнителей с применением фармакоэпидемиологических методов не было найдено. Все это свидетельствует об актуальности темы исследования и подтверждает перспективность последующего внедрения полученных результатов в практическую деятельность.

### **Цель исследования**

Изучить рациональность использования лекарственных средств в амбулаторной практике в сочетании с анализом неиспользованных пациентами

лекарственных препаратов, методами их утилизации и риском лекарственной контаминации водных объектов на примере города Казани.

### **Задачи исследования**

1. Оценить рациональность использования лекарственных средств в рамках программы дополнительного льготного лекарственного обеспечения в условиях городской поликлиники г. Казани по методологии ABC/VEN-анализа, безопасность фармакотерапии у пациентов старше 65 лет по критериям Бирса и распространенность полипрагмазии.

2. Изучить основные методы утилизации просроченных и неиспользованных лекарственных препаратов, которые используют потребители лекарств и оценить их осведомленность о безопасной утилизации.

3. Провести анатомо-химическо-терапевтическая/defined daily dose (ATX/DDD)-анализ неиспользованных лекарственных средств, собранных у пациентов поликлиник г. Казани для выявления наиболее значимых потенциальных лекарственных загрязнителей.

4. Выполнить качественный и количественный анализ поверхностных вод водных объектов г. Казани на наличие остатков лекарственных средств: трициклических антидепрессантов, диклофенака.

5. Оценить наличие фармакологической активности диклофенака в концентрациях, обнаруженных в поверхностных водах водных объектов г. Казани экспериментально на модели острого каррагенинового воспаления.

### **Научная новизна**

Впервые в Российской Федерации была изучена осведомленность конечных потребителей лекарственных средств и студентов медицинских вузов о проблеме контаминации окружающей среды лекарственными средствами, о методах

надлежащей утилизации неиспользованных и просроченных лекарственных средств.

Впервые в г. Казани оценили эффективность внедрения программы раздельного сбора неиспользованных и просроченных лекарственных средств от населения для дальнейшей надлежащей утилизации.

Впервые с помощью ATX/DDD-анализа лекарственных средств, сданных на утилизацию, было выявлено реальное количество неиспользованных лекарственных средств и выявлены наиболее значимые потенциальные лекарственные загрязнители окружающей среды.

Впервые в поверхностных водах г. Казани с помощью метода иммунохимического анализа показано наличие в малых концентрациях нестероидного противовоспалительного средства (диклофенака) и лекарственных средств, содержащих трициклическую группу.

### **Теоретическая и практическая значимость полученных результатов**

Выявлено нерациональное использование денежных средств в рамках программы дополнительного льготного лекарственного обеспечения (2019-2022 гг.): дисбаланс затрат на второстепенные и жизненно важные лекарственные средства. Были установлены случаи полипрагмазии и гиперполипрагмазии у пациентов старше 65 лет, а также назначение лекарственных средств из перечня потенциально не рекомендованных лекарственных средств для назначения пожилым пациентам в соответствии с критериями Бирса.

Установлено, что конечные потребители лекарств и студенты-медики обеспокоены последствиями лекарственной контаминации окружающей среды, заинтересованы в создании специальных пунктов сбора просроченных и неиспользованных лекарственных средств для дальнейшей надлежащей их утилизации и готовы сдавать просроченные лекарства в данные пункты сбора.

В работе показано, что использование ATX/DDD-анализа лекарственных средств, сданных на утилизацию, позволяет выявить реальное количество

неиспользованных лекарств, выделить препараты-лидеры, которые потенциально могут являться наиболее значимыми загрязнителями окружающей среды. В пробах поверхностных вод г. Казани установлено наличие лекарственных средств, содержащих трициклическую группу и нестероидное противовоспалительное средство (диклофенак) в сверхмалых концентрациях.

### **Методология и методы исследования**

Для решения поставленных задач использовали фармакоэпидемиологические, фармакоэкономические и статистические методы исследования.

Объектами исследования служили:

- реестры лекарственных средств, отпущенных в рамках дополнительного льготного лекарственного обеспечения (ДЛЛО) населению, прикрепленному к поликлинике №7 г. Казани Республики Татарстан;
- ответы респондентов, полученные при проведении анкетирования на платформе Google Forms;
- лекарственные средства, собранные у пациентов поликлиник г. Казани путем организации отдельного сбора просроченных и неиспользованных лекарственных средств;
- образцы проб (№9) поверхностных вод г. Казани, отобранные из трех источников в июне 2021 года;
- белые лабораторные мыши-самцы (21 особь), полученные из питомника филиал «Столбовая» Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства».

Дизайн исследования на животных согласуется с принципами проведения экспериментов на лабораторных животных и основывается на принципах биоэтики. Исследование с использованием животных осуществлялось в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ № 199н от 01.04.2016 «Об

утверждении Правил надлежащей лабораторной практики», а также с Международными рекомендациями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997 г.).

Исследования, проведенные в рамках диссертационной работы одобрены локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (протокол № 898а от 26 сентября 2022 г.).

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

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

1. За 4-летний период (2019-2022 гг.) изучения рациональности использования финансовых средств на лекарственное обеспечение выявлен дисбаланс в структуре затрат дополнительного льготного лекарственного обеспечения между финансированием жизненно важных и второстепенных лекарственных средств, при этом в 2022 году прослеживается положительная тенденция к увеличению доли средств, направляемых на закупку жизненно важных препаратов.

2. За 4-летний период (2019-2022 гг.) изучения рациональности использования лекарственных средств у пациентов старше 65 лет были установлены случаи полипрагмазии и гиперполипрагмазии, а также назначение лекарственных средств из перечня потенциально не рекомендованных для назначения пожилым пациентам в соответствии с критериями Бирса.

3. Конечные потребители лекарственных средств и студенты медицинских вузов осознают потенциальные риски лекарственной контаминации окружающей

среды и заинтересованы в организации централизованной системы раздельного сбора просроченных и неиспользованных лекарственных средств для дальнейшей надлежащей утилизации. В результате организации раздельного сбора просроченных и неиспользованных лекарственных средств в поликлиниках г. Казани было собрано 1213 торговых наименований лекарственных средств, что соответствует 707 международным непатентованным наименованиям.

4. Нестероидное противовоспалительное средство – диклофенак, в малых дозах, сопоставимых с концентрациями в поверхностных водах, проявляет противовоспалительное действие на модели острого каррагенинового воспаления и оказывает гастротоксическое действие на слизистую оболочку желудков мышей.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность исследования обусловлена репрезентативным объемом выборки, с использованием адекватных методов исследования, которые позволили корректно провести статистический анализ и сформулировать выводы. В процессе подготовки обзора литературы и обсуждения результатов были использованы актуальные источники литературы по теме диссертационного исследования.

Основные результаты диссертационной работы были представлены и обсуждены на IV Всероссийской с международным участием школе-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Материалы и технологии XXI века» (Казань, 2021), IV Ежегодной всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Безопасность фармакотерапии: *poli nosere!*» (Казань, 2021), VIII Международном научном медицинском форуме «Белые цветы» (Казань, 2021), Поволжском онкологическом форуме (Казань, 2022), Всероссийской научно-практической онлайн-конференции с международным участием «Проблемы общественного здоровья и здравоохранения» (Курск, 2022), Международной конференции The 15<sup>th</sup> congress of the European association for clinical pharmacology and therapeutics (Афины, 2022), VII Межрегиональной научно-практической конференции «От клинических рекомендаций – к клиническим алгоритмам»

(Волгоград, 2022), V Всероссийской с международным участием школьно-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Материалы и технологии XXI века» (Казань, 2022), Межрегиональной научно-образовательной конференции с международным участием «Пациент. Врач. Лекарство.» (Казань, 2023), Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2023» (Москва, 2023), Межрегиональной научно-практической конференции «День психического здоровья. Актуальные вопросы психофармакотерапии» (Казань, 2023), II Российском конгрессе «Безопасность фармакотерапии 360°: Noli nocere!» с международным участием (Москва, 2024).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликованы 22 работы, включая 2 публикации в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно выполнены все этапы диссертационного исследования, включая поиск, анализ литературных источников по теме диссертации. Совместно с научным руководителем были определены цель, задачи и дизайн исследования, а также сформулированы основные выводы. Диссертант самостоятельно провела анализ баз данных аптечной организации, сформировала базу данных по просроченным и неиспользованным лекарственным средствам, полученным от пациентов поликлиник г. Казани, провела экспериментальные исследования и выполнила статистическую обработку полученных результатов.

Вклад автора является определяющим и заключается в проведении анализа и интерпретации полученных результатов на всех этапах исследования. Все разделы диссертационной работы написаны и оформлены диссертантом самостоятельно.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 171 странице машинописного текста, включает 29 рисунков, 9 таблиц и имеет следующие разделы: введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты и обсуждения, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список литературы (25 отечественных и 104 зарубежных источников) и 5 приложений.

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### **1.1 Оценка рациональности фармакотерапии – как одна из мер для снижения контаминации окружающей среды лекарственными средствами**

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), значительная доля лекарственных средств (ЛС) назначается, отпускается и используется не по назначению [17, 123]. К причинам ненадлежащего (нерационального) использования ЛС можно отнести недостаточность знаний в области рациональной фармакотерапии, коммерческое продвижение ЛС, отсутствие соответствующих регулирующих систем и недостаток объективной информации о лекарственных средствах [23].

Следствием нерационального использования ЛС является не только снижение эффективности лечения и возникновение нежелательных лекарственных реакций, но и контаминация окружающей среды лекарственными средствами, что может привести к отравлению лекарственными средствами и повышению резистентности микроорганизмов к антибиотикам. В связи с этим необходим мониторинг контроля правильности назначения и использования ЛС. Рациональная фармакотерапия должна соблюдаться на всех этапах лечения, начиная от врачебных назначений, закупки ЛС для стационара и заканчивая безрецептурным отпуском ЛС из аптек и самостоятельным использованием ЛС пациентами. Для оценки рациональности использования ЛС существуют различные программы и методологии, предложенные Всемирной Организацией Здравоохранения. К ним относятся индикаторы использования ЛС, ABC/VEN-анализ, методология ATX/DDD и критерии Бирса [23].

ABC/VEN-анализ позволяет при сравнительно небольших усилиях оценить качество фармакотерапии и лекарственного обеспечения медицинского учреждения [22]. На уровне страны результаты ABC/VEN-анализа позволяют провести оценку эффективности реализации государственных программ лекарственного

обеспечения и соблюдение принципов рациональной фармакотерапии. По итогам ABC/VEN-анализа можно определить:

- целесообразность финансовых расходов на приобретение ЛС в конкретном медицинском учреждении или регионе
- категории ЛС, на которые были выделены избыточные или недостаточные средства
- соответствие финансовых затрат данным анализа заболеваемости
- меры, необходимые для рационализации закупок ЛС [22].

Для оптимизации рациональности фармакотерапии и уменьшения попадания лекарственных средств в окружающую среду необходимо оценить назначение и использование лекарственных средств у наиболее уязвимых групп пациентов, одной из которых являются пожилые пациенты. Такие пациенты склонны к полиморбидности, и, как правило, на одного пациента старше 65 лет приходится 4-5 заболеваний, что сопровождается ростом приема различных ЛС и полипрагмазией. В среднем, для одновременного применения, на одного пожилого пациента приходится более 5 ЛС [5]. Необходимо учитывать тот факт, что риск возникновения нежелательных лекарственных реакций и взаимодействия между лекарствами у пациентов старше 65 лет в 1,5 раза выше, чем у молодых. Объясняется это особенностями фармакодинамики и фармакокинетики у пациентов пожилого возраста [19]. Для решения этой глобальной проблемы необходимо рациональное назначение ЛС и использование специальных инструментов, направленных на оптимизацию фармакотерапии. Одним из самых широко применяемых инструментов являются Критерии Бирса (Beers criteria), предназначенные для использования в амбулаторных и стационарных учреждениях здравоохранения для лечения лиц старше 65 лет.

Критерии Бирса – это точный список потенциально не рекомендованных лекарственных средств, назначение которых необходимо избегать пожилым пациентам всегда или в определенных клинических случаях [19, 27].

Критерии Бирса обновляются каждые 5 лет, последнее обновление было опубликовано в 2023 году [27].

Благодаря использованию критериев Бирса можно оптимизировать рациональное назначение лекарственных средств, минимизировать вероятность возникновения нежелательных лекарственных реакций и таким образом, способствовать снижению накопления остатков ЛС в окружающей среде [27].

АТХ/DDD-анализ – это общепринятый методологический инструмент для исследования использования лекарственных средств в практике международного здравоохранения. В 1975-1976 гг. начали использовать АТХ-классификацию и DDD-методологию в Норвегии для изучения использования лекарственных средств. Всемирная организация здравоохранения рекомендовала АТХ/DDD-методологию как стандарт исследований по лекарственной статистике в международной практике [41, 103]. АТХ классификация представляет собой иерархическую систему классификации лекарственных средств по их применению, строится на основе изучения анатомических, терапевтических и химических свойств препаратов. Defined Daily Dose – это принятая средняя суточная поддерживающая доза лекарственного средства, используемого по основному показанию у взрослых (при массе тела 70 кг). DDD назначаются только для тех лекарственных средств, которые имеют код АТХ. DDD – анализ позволяет проводить сравнительный анализ потребления различных препаратов и оценку соответствия назначенных доз рекомендованным. DDD – анализ не устанавливается для средств местного действия, вакцин, сывороток, противоопухолевых средств, средств для наркоза и местных анестетиков, рентгеноконтрастных средств и экстрактов аллергенов. Не определены значения DDD и для детей в связи с большой возрастной вариацией используемых доз. Значения DDD пересматриваются один раз в три года. На основе DDD высчитывается ряд показателей, например, число DDD на 100 койко-дней (%) и число DDD на 1000 населения. С помощью этих показателей можно сравнивать потребление лекарственных средств в медицинских учреждениях, различных регионах и странах в разные периоды времени [41, 103, 39].

Благодаря АТХ/DDD-методологии можно анализировать тенденции в потреблении лекарственных средств, разрабатывать стратегии по оптимизации

рациональной фармакотерапии и сокращению нежелательных лекарственных реакций от нерационального применения ЛС. АТХ/DDD – анализ позволяет выявлять ЛС, потребление которых является наиболее высоким, и принимать меры по их контролю и снижению их воздействия на окружающую среду [30].

## **1.2 Контаминация окружающей среды лекарственными средствами – глобальная проблема**

Фармацевтическая промышленность отвечает за разработку, производство и маркетинг торговых и международных непатентованных наименований лекарственных средств. В 2023 году объем мирового фармацевтического рынка оценили в 1,6 триллиона долларов США, тогда как в 2013 году мировой фармацевтический доход составлял 994 миллиарда долларов США [62]. Объем фармацевтического рынка России в 2023 году составил 2 573 миллиарда рублей, в то время как в 2013 году он оценивался в 1 122 миллиарда рублей [77]. Рост фармацевтического рынка сопровождается увеличением масштабов производства лекарственных средств. Параллельно увеличивается и потребление лекарственных средств во всем мире, что является следствием улучшения доступности медицинской помощи, прогресса медицины и увеличения продолжительности жизни [56, 63, 68].

В совокупности увеличение производства и потребления ведут к росту объема фармацевтических отходов. Фармацевтические отходы могут образовываться на всех этапах обращения продукции – начиная от производства и заканчивая неиспользованными или просроченными ЛС конечных потребителей [56, 107]. В связи с этим возникают серьезные опасения относительно масштабов медицинских отходов [129].

Ежегодно во всем мире накапливается огромное количество лекарственных средств с истекшим сроком годности, что усугубляется избыточным назначением ЛС и перепроизводством [123].

Накопление фармацевтических отходов вызывает экологическую, экономическую и социальную обеспокоенность. Управление этими «отходами» становится глобальной проблемой из-за отсутствия конкретных правил и нерационального использования лекарственных средств [56]. Неиспользуемыми лекарственными средствами называют лекарственные средства, приобретенные в аптеках, но по тем или иным причинам не применяемые больше пациентом. Такие лекарственные препараты могут накапливаться в домашних аптечках по ряду причин, включая улучшение самочувствия пациента, приобретение лекарственных средств в количестве, превышающем фактическую потребность (в том числе «на всякий случай»), смерть пациента, отмену лечения вследствие развития нежелательных лекарственных реакций, а также низкую приверженность пациента к лечению [70, 127].

Значительная доля производимых лекарственных средств не потребляется пациентами и имеет истекший срок годности. Так, согласно данным, полученным из Германии, около 10% лекарственных средств, проданных в стране, выбрасывались в составе бытовых отходов. При этом неиспользованные лекарственные препараты нередко хранятся населением с целью возможного последующего применения, что особенно характерно для средств, используемых при незначительных заболеваниях. Подобная практика не всегда является обоснованной и зависит от типа лекарственного средства, условий его хранения после вскрытия, а также иных требований, указанных в инструкции производителя [70].

Хранение ЛС в больших количествах в домашних условиях может быть опасно, в связи с этим необходимо периодически разбирать аптечку, проверять сроки годности лекарственных средств, не выбрасывать вторичную упаковку ЛС, соблюдать условия хранения лекарственных средств и беречь их от детей. По данным Израильского токсикологического информационного центра при больнице Рамбам, 43% случаев отравления относятся к детям в возрасте до шести лет, и около половины из них относятся к воздействию лекарственных препаратов [69].

Проблема лекарственной контаминации окружающей среды в результате безответственного обращения с лекарственными средствами, например, ненадлежащего самолечения, включает в себя воздействие на здоровье населения и окружающую среду, случайное потребление ЛС детьми и последующее их отравление, накопление активных фармацевтических ингредиентов в водных объектах в качестве загрязнителей окружающей среды, риск устойчивости к антибактериальным препаратам и случайное отравление животных [10, 129].

В настоящее время от неиспользованных и просроченных лекарственных средств в домашних условиях чаще всего избавляются двумя способами: выбрасывают в общий бытовой мусор или смывают в канализацию. В качестве одной из альтернатив для сокращения медицинских отходов было предложено вторичное употребление неиспользуемых лекарственных средств, когда люди избавляются от лекарственных средств путем «передаривания». Существуют различные группы и онлайн-сообщества, где люди публикуют объявления о продаже или передаче ненужных лекарственных средств в целях благотворительности или повторного использования. Но такую практику нельзя считать рациональной и безопасной, так как увеличивается риск попадания фальсифицированных и пришедших в негодность лекарственных средств [65]. Возвращенные лекарственные средства в настоящее время запрещены к повторному поступлению в фармацевтическую цепочку поставок в большинстве систем здравоохранения и, следовательно, должны быть уничтожены. По мнению многих регулирующих органов, это представляет собой неприемлемую и дорогостоящую трату ограниченных ресурсов здравоохранения [109].

Выбрасывание медицинских отходов в бытовой мусор или в сточные воды также может вызвать экологическую опасность для здоровья населения: некоторые из лекарственных средств – активные метаболиты, которые могут накапливаться в окружающей среде и не инактивируются с помощью очистных сооружений [65, 111].

В 2021 году были опубликованы результаты глобального исследования фармацевтического загрязнения 258 рек мира, свидетельствующие о его

воздействии на окружающую среду и здоровье 471,4 миллионов человек в 137 географических регионах. Образцы были получены из 1052 мест в 104 странах (представляющих все континенты и 36 стран, которые ранее не изучались на предмет загрязнения активными фармацевтическими ингредиентами) и проанализированы на 61 фармацевтическое соединение. Самые высокие совокупные концентрации наблюдались в странах Африки к югу от Сахары, Южной Азии и Южной Америке. Наиболее загрязненные участки находятся в странах с низким и средним уровнем дохода и связаны с районами с плохим инфраструктурным управлением сточными водами и отходами, и фармацевтическим производством. Наиболее часто обнаруживаемыми активными фармацевтическими ингредиентами были карбамазепин, метформин и кофеин (соединение, также возникающее в результате использования не в медицинских целях), которые были обнаружены более чем в половине исследуемых источников [4, 97].

Фармацевтические вещества могут попадать в окружающую среду путем сброса сточных вод, животноводства и выбрасывания в общий бытовой мусор. Другими источниками лекарственной контаминации является фармацевтическая промышленность, ненадлежащая утилизация неиспользованных лекарственных средств и выведение фармацевтических соединений из организма человека и животных в виде активного метаболита [102].

Остатки лекарственных средств могут загрязнять очищенные сточные воды, которые используются для сельскохозяйственного орошения. В последние годы исследователями обнаружено, что сельскохозяйственные продукты, орошаемые очищенными сточными водами, содержат фармацевтические соединения [60]. Основным путем выброса фармацевтических препаратов в пресноводную среду являются очистные сооружения [65, 82].

Поскольку обычные системы очистки сточных вод не обладают способностью инактивировать активные метаболиты лекарственных средств, фармацевтические соединения часто обнаруживаются в поверхностных водах в малых и сверхмалых концентрациях [90].

Результаты исследований показывают, что фармацевтические соединения присутствуют в источниках питьевой воды [99]. В Канаде в образцах очищенной питьевой воды было обнаружено до 20 фармацевтически активных соединений [4, 100].

В 2015 году в Канаде было проанализировано 5813 образцов очищенной питьевой воды для обнаружения 47 фармацевтических соединений. Из них 20 фармацевтических соединений были обнаружены в 170 образцах (2,9%). Ибупрофен и карбамазепин были наиболее часто обнаруживаемыми, с общей частотой обнаружения 22% и 19% соответственно. Самые высокие концентрации были зарегистрированы у карбамазепина (601 нг/л) и эритромицина (155 нг/л), за которым следовали ибупрофен (75 нг/л), рокзитромицин (41 нг/л), ацетаминофен (29 нг/л) и напроксен (26 нг/л). Максимальные концентрации тетрациклина и триметоприма составляли 15 нг/л, ципрофлоксацина – 7 нг/л, гемфиброзила – 4 нг/л, флуоксетина – 6 нг/л, сульфаметоксазола – 2 нг/л, клофибровой кислоты – 1,1 нг/л, а также кетопрофена и эстрогена – 1 нг/л [73].

Выброс антибиотиков в канализацию становится причиной развития устойчивости к антибиотикам среди популяции бактерий [59]. В 2012 году гены устойчивости к антибиотикам были обнаружены у бактерий, взятых из шести рек в Китае, включая Жемчужную реку, которая считается рекой с самым высоким загрязнением антибиотиками в Китае [26]. Рост устойчивых к антибиотикам бактерий и генов является серьезной проблемой в современной медицине и может значительно увеличить число смертей от инфекционных заболеваний [36, 65]. В зависимости от условий окружающей среды (температура, pH) и физико-химических свойств некоторые фармацевтические соединения могут быть инактивированы, в то время как другие могут сохраняться в водной среде в течение нескольких месяцев или лет [90]. Например, показатель времени элиминации (DT50) в водных объектах окружающей среды для парацетамола и ибупрофена составляет 3–7 дней, а для клофибровой кислоты, диазепама и карбамазепина – 119–328 дней [44].

В связи со вспышкой COVID-19 во многих исследованиях сообщалось о значительном снижении уровня загрязнения воздуха, воды и экосистемы за счет ограничений на деятельность человека и промышленности. Но следует иметь в виду, что в связи с пандемией увеличился рост потребления лекарственных средств и средств гигиены. Наблюдался резкий скачок потребления нестероидных противовоспалительных и жаропонижающих средств для лечения и профилактики COVID-19, что могло повысить риски загрязнения окружающей среды. В Китае в городе Ухань были взяты пробы из 19 участков, включая шесть озер и рек в пределах 1-2 км от канализационных выходов. Для исследования содержания и сезонного распределения ЛС в поверхностных водах в г. Ухань после пандемии COVID-19 были проведены два отбора проб в июне и октябре 2020 года [4]. Образцы анализировали с помощью сверхвысокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией в сочетании с электрохимическим детектором. С помощью анализа были обнаружены антибактериальные препараты, из которых 9 относятся к группе макролидов, 10 – фторхинолонов, 12 – сульфаниламидов, а также противовирусные препараты и глюкокортикоиды, которые были широко использованы для борьбы с коронавирусной инфекцией. Азитромицин и рибавирин имели более высокую частоту обнаружения и более высокие концентрации в водной среде г. Ухань, чем сообщалось ранее. Возможно, это связано с тем, что в Китае множество противовирусных и антибактериальных средств являются безрецептурными. Глюкокортикоиды, такие как метилпреднизолон и дексаметазон также использовались в терапии тяжелой степени заражения COVID-19 [4, 26, 75].

Очищенная и минерализованная питьевая вода играет ключевую роль в поддержании здоровья человека. В то же время качество поверхностных вод вызывает обеспокоенность с точки зрения окружающей среды, поскольку объемы выбросов отходов, включая химические и фармацевтические вещества, продолжают расти.

На сегодняшний день активные фармацевтические соединения встречаются не только в сточных водах и поверхностных водах, но и по всей экосистеме. Это

приносит определенную угрозу для человека и окружающей среды. Концентрация фармацевтических соединений в окружающей среде варьируется и во многом зависит от промышленной деятельности, моделей потребления человеком, способности к очистке сточных вод, увеличения населения и других факторов. Из-за высокого уровня опасений в связи с недавними выводами о токсичности лекарственных средств при низких концентрациях, инактивация их становится неотложным вопросом для водной промышленности. Некоторые физические, химические и биологические подходы, такие как фильтрация, адсорбция, осаждение, коагуляция и флокуляция, были использованы для очистки сточных вод, но они не способны инактивировать активные метаболиты лекарственных средств. На сегодняшний день выявлены новые передовые технологии очистки, такие как диэлектрические барьерные разряды (Dielectric Barrier Discharge), основанные на свободнорадикальном механизме, с помощью которого достигается полное разложение фармацевтических поллютантов. Оказавшиеся в сточных водах различные лекарственные средства, взаимодействуя, образуют различные смеси, что увеличивает их стойкость и выраженность неблагоприятного воздействия, что также приводит к невозможности их инактивирования с помощью различных технологий окисления [110].

### **1.3 Последствия контаминации окружающей среды лекарственными средствами**

Основным источником попадания в водную среду органических микрозагрязнений являются стоки очистных сооружений [95].

Многие ЛС обладают относительно коротким периодом полураспада в организме, однако в окружающей среде они могут превращаться в стойкие химические соединения из-за постоянного поступления в нее следовых количеств различных действующих веществ, содержащихся в смеси лекарственных средств [53]. Во всем мире концентрации, измеренные в сточных водах и в водной среде, находились в диапазоне от нанограммов на литр до микрограммов на литр [89].

Наиболее часто обнаруживаются в окружающей среде лекарственные средства, влияющие на эндокринную систему, затем нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), антибиотики, антисептические средства, анальгетики, антигипертензивные средства, противосудорожные средства, антидепрессанты, антигистаминные препараты, противовирусные препараты и кортикостероиды. Наиболее часто обнаруживаемым соединением является бисфенол-А, за которым следовали диклофенак,  $17\beta$ -эстрадиол (E2) и  $17\alpha$ -этинилэстрадиол (EE2). Большинство соединений, разрушающе действующих на эндокринную систему при чрезвычайно низких концентрациях называют органическими микрозагрязнителями [40]. Среди них чаще всего обнаруживаются эстрогены, которые попадают в окружающую среду через сточные воды, поступающие с муниципальных очистных сооружений, больничных стоков и от животноводства. Сточные воды, содержащие соединения эстрогена, сбрасываются в реки, а осадок сточных вод используется в качестве удобрения почвы [125]. В последние годы многие исследования были сосредоточены на  $17\alpha$ -этинилэстрадиоле, синтетическим соединением эстрогена. Это вещество стало широко распространенной проблемой в водной среде из-за его высокой устойчивости к разложению, способности поглощаться органическими веществами, накапливаться в осадочных породах, а также способности воздействовать на эндокринную систему водных организмов. Даже при низких концентрациях (нг/л) EE2 может вызывать изменение пола водных животных, задержку половой зрелости и снижение выраженности вторичных половых признаков [46, 64].

Существуют убедительные доказательства феминизации самцов рыб в результате выброса в сточные воды соединений  $17\beta$ -эстрадиола и  $17\alpha$ -этинилэстрадиола из очистных сооружений. Как полевые, так и лабораторные исследования предоставили многочисленные данные о последствиях воздействия этих веществ, включая повышение уровня вителлогенина в плазме крови у самцов и самок, увеличение доли интерсексуальных рыб, снижение выработки яйцеклеток и сперматозоидов, полную феминизацию самцов рыб, снижение фертильности и

плодовитости, а также изменения в поведении рыб [25, 49, 81, 93]. В исследованиях отмечено повышение уровня вителлогенина у организмов, подвергшихся воздействию различных концентраций этинилэстрадиола. Вителлогенин – эстроген-индуцируемый белок-предшественник желтка, в норме синтезируемый только половозрелыми самками рыб [35, 72]. Однако под действием эстрогенов его образование наблюдалось и у молодых самцов [47]. Так, у форели (*Oncorhynchus mykiss*), подвергшийся воздействию сточных вод, содержащих этинилэстрадиол в концентрации 4,5 нг/л, уровень вителлогенина в плазме крови достигал 1,3 мг/мл [55].

Воздействие EE2 в концентрации 100 нг/л в течение 2 месяцев вызывало половую инверсию у ювенильных самцов медаки (*Oryzias latipes*) и снижение массы гонад самок при 10-100 нг/л [115]. У самцов данио (*Danio rerio*) при 0,05 мкг/л EE2 в течение 4 месяцев отмечалось феминизирование вторичных половых признаков [28, 48].

Также EE2 способен оказывать токсическое действие для взрослых водных организмов. Существует гипотеза о том, что EE2 может оказывать канцерогенный эффект [83]. Кроме того, доказали, что этинилэстрадиол может влиять на тревожность и поведение на мелководье у взрослых самцов *Danio rerio* при воздействии 0,5 или 25 нг/л в течение 14 дней [55].

Эстроген и этилиэстрадиол входят в состав комбинированных оральных контрацептивов и заместительной гормональной терапии. Кроме того, EE2 используется в сельском хозяйстве для стимуляции роста, профилактики и лечения репродуктивных нарушений у домашнего скота [88, 121]. В некоторых исследованиях отмечено, что количество эстрогена, выделяемого вследствие сельскохозяйственного использования, превышает уровень, выделяемый людьми [34, 121]. Например, совокупная популяция сельскохозяйственных животных, таких как овцы и домашняя птица, вырабатывает примерно в четыре раза больше эстрогена, чем популяция людей в Великобритании [71, 105].

В аквакультуре соединения EE2 применяются для оптимизации популяции рыб, создавая однополые группы. Этинилэстрадиол – производное природного

гормона эстрадиола, неполярное и гидрофобное соединение с низкой летучестью и высокой устойчивостью к биологическому разложению [52]. Высокое сродство EE2 к рецептору эстрогена у рыб (до пяти раз выше, чем у природного эстрадиола) указывает на выраженный эстрогенный эффект даже при низких концентрациях (нг/л) [91, 108]. В организме человека сродство к рецептору эстрогена у EE2 примерно в два раза выше, чем у природного эстрадиола, что также делает его высокоактивным [52].

Сточные воды, поступающие с предприятий по производству синтетических гормонов, существенно увеличивают гормональную нагрузку окружающей среды. Постоянное поступление EE2 и других эстрогенов в водные объекты, а также их поглощение донными отложениями, приводит к их накоплению и кумуляции в окружающей среде [86].

Обнаружена чувствительность к этинилэстрадиолу как водных организмов, так и позвоночных, включая млекопитающих. Чувствительность повышалась особенно в период их послеродового развития. Например, самцам крыс в питьевую воду в течение 3 недель добавляли 10 нг/мл EE2 и обнаружили увеличение до 25% маленьких пометов, чем у контрольных самцов. При изучении влияния EE2 на развитие нейронов гонадотропин-рилизинг гормона (GnRH-1) у эмбрионов мышей привело к значительной задержке роста [78].

В организме человека этинилэстрадиол метаболизируется с образованием биологически неактивного, растворимого в воде сульфата или глюкуронидного конъюгата и затем часть выводится с мочой, а часть под действием популяции бактерий *Escherichia coli* в кишечнике деконъюгируется [50, 122].

При поступлении на очистные сооружения EE2 может переходить в свободную форму вследствие бактериальной модификации [33, 122]. Он остается относительно стабильным в процессе обработки активным илом, что препятствует его разложению и удалению [67]. Наибольшие концентрации свободного EE2 зафиксированы в бытовых сточных водах в концентрации до 7 нг/л и в сточных водах очистных сооружений до 42 нг/л. В Германии EE2 также был обнаружен в обработанной питьевой воде в концентрации 0,5 нг/л [122]. Присутствие подобных

соединений в питьевой воде в последние годы рассматривается как проблема общественного здравоохранения [125].

Эстрогены были обнаружены в 13 странах, таких как США, Великобритания, Турция, Китай, Франция, Япония, Тайвань, Италия, Чешская республика, Германия, Нидерланды, Бразилия, Австралия, Иран [115].

Феминизация и морфологические изменения самцов рыб и других водных организмов существенно влияют на популяции и нарушают баланс водной экосистемы. Это влияет не только на дикую природу, но и на здоровье человека через загрязненные источники воды и потребление продуктов аквакультуры, содержащих остаточные количества химических веществ. Длительное воздействие эстрогенных соединений может привести к репродуктивному нарушению и онкологическим заболеваниям [28].

НПВС являются одним из основных классов фармацевтических веществ, загрязняющих водные экосистемы во всем мире. В исследованиях было показано наличие различных НПВС в пресноводных экосистемах в диапазоне концентраций нг/л – мкг/л. Диклофенак является наиболее часто обнаруживаемым лекарственным веществом в образцах окружающей среды во всем мире, после него следуют ибупрофен и напроксен [92]. В исследовании поверхностных, питьевых и подземных вод в странах Африки, восточной Европы, Северной Америки, Австралии и Новой Зеландии были обнаружены пять НПВС, включая ацетилсалициловую кислоту, парацетамол, диклофенак, ибупрофен и напроксен со средней глобальной концентрацией от 0,032 до 0,922 мкг/л. Диклофенак был обнаружен в 50 странах мира со средними и максимальными измеренными концентрациями окружающей среды 0,032 мкг/л и 18,74 мкг/л. Ибупрофен был обнаружен в поверхностных и грунтовых водах, водопроводной и питьевой воде в 47 стран мира с глобальными средними и максимальными измеренными концентрациями в окружающей среде 0,108 мкг/л и 303 мкг/л, соответственно [4, 101]. Ацетилсалициловая кислота была обнаружена в поверхностных и подземных водах, в водопроводной и питьевой воде в 15 странах мира со средними и максимальными измеренными концентрациями в окружающей

среде 0,922 мкг/л и 20,96 мкг/л. Парацетамол был обнаружен в 29 странах мира, со средними глобальными и максимальными измеренными концентрациями в окружающей среде 0,161 мкг/л и 230 мкг/л. Напроксен был обнаружен в поверхностных водах в концентрациях до 32 мкг/л в Пакистане, 4,5 мг/л в Канаде, 0,328 мг/л в Китае и 0,24 мг/л в Японии [32, 85, 87, 98]. В эксперименте по изучению острого и хронического воздействия диклофенака и других НПВС на *Daphnia magna*, смерть ракообразных наступила спустя 24 ч после введения диклофенака в концентрации 486 мг/л и ибупрофена в концентрации 200 мг/л. Воздействие диклофенака вызвало 50% смертность у *D. magna* после 21 дня экспозиции при концентрации 2,00 мг/л. При более низкой концентрации 0,50 мг/л наблюдалось значительное снижение репродуктивной функции, выраженное в уменьшении числа производимых яиц [4, 32]. Согласно полученным данным диклофенак и ибупрофен признаны более токсичными по сравнению с другими НПВС. Все большее число исследований, проведенных на различных видах беспозвоночных, показало, что воздействие низких, экологически значимых концентраций НПВС как отдельно, так и в смеси, может вызвать различные неблагоприятные последствия на молекулярном, биохимическом и клеточном уровнях [92].

Несмотря на то, что концентрации НПВС в пресной воде можно считать относительно низкими, их высокая биологическая активность может представлять серьезный риск и вызывать токсические эффекты [31].

Одним из источников попадания диклофенака в окружающую среду является активное использование его в животноводстве. В 2006 году в Индии было зафиксировано снижение численности стервятников рода *Gyps* из-за смертельного воздействия диклофенака на них. При анализе с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) диклофенак был обнаружен в почках, печени и плазме крови пернатых. Выяснилось, что в организм птиц диклофенак попал при поедании мертвого скота, которого незадолго до смерти лечили диклофенаком [3]. На сегодняшний день диклофенак запрещается использовать в ветеринарии во многих странах [126].

Длительное воздействие трициклических антидепрессантов (ТЦА), а именно амитриптилина, нортриптилина и кломипрамина в водных объектах, привело к значительному увеличению смертности, задержке развития, морфологическим аномалиям и патологическим изменениям в головном мозге, сердце и почках рыб из семейства карповых (*C. Carpio*) [4, 42].

Риск воздействия фармацевтического загрязнения на наземные экосистемы изучен меньше, чем на водные. На сегодняшний день предложено изучение загрязнения окружающей среды с помощью перемещения диких птиц и млекопитающих. В некоторых исследованиях было предложено создание «мониторинга дикой природы» для того, чтобы отследить временные и пространственные изменения окружающей среды из-за воздействия лекарственных веществ [4, 126].

#### **1.4 Взгляд мирового сообщества на проблему контаминации окружающей среды лекарственными средствами. Принимаемые меры**

На конференции Организации Объединенных Наций (ООН) в 2012 году были сформулированы 17 целей устойчивого развития и соответствующие показатели, предназначенные для реализации государствами-членами ООН в течение последующих 15 лет. Цели устойчивого развития включают в себя глобальные проблемы, которые охватывают экономические, экологические и социальные факторы. Загрязнение является проблемой устойчивого развития, и фармацевтическое загрязнение имеет прямые последствия в экологической, экономической и социальной сферах, которые считаются триадой устойчивого развития [96].

Подход к проблеме лекарственного загрязнения окружающей в разных странах различается, однако общей целью остается минимизация выбросов и надлежащая утилизация лекарственных веществ. Стратегии, рекомендуемые для решения этих проблем, включают просвещение широкой общественности о проблеме лекарственного загрязнения окружающей среды и соответствующих

методах утилизации неиспользованных и просроченных лекарственных средств [4, 65, 129].

Так, например, в Европе, утилизация медицинских отходов находится под контролем Европейского Союза. В своих руководящих указаниях Европейский союз, помимо специальных мер предосторожности при утилизации фармацевтических отходов, рекомендует создать специальную систему сбора просроченных и ненужных ЛС, а также указывать на вторичной упаковке правила их утилизации и информацию о пунктах приема ЛС в конкретном регионе. На сегодняшний день во многих европейских странах идет активное информирование о надлежащей утилизации лекарственных средств. Информирование идет от врачей и фармацевтов пациентам при назначении и отпуска препаратов, через средства массовой информации, специальные веб-сайты и приложения, где указаны ближайшие пункты приема просроченных и неиспользуемых лекарственных средств. Несмотря на общие руководства Европейского Союза по утилизации лекарств, в каждой европейской стране существует свое законодательство и подходы по работе с фармацевтическими отходами [123].

Например, в Исландии, Бельгии, Великобритании аптеки и медицинские учреждения обязаны принимать неиспользованные и просроченные лекарственные средства от пациентов [65].

В Великобритании утилизация медицинских отходов регулируется законом по контролю за отходами 1992 года, а фармацевтические отходы положением о специальных отходах, пересмотренным в 1996 году. Согласно указанным нормативным документам, медицинские отходы должны утилизироваться в специально созданных полигонах путем сжигания. В стране в 2012 году был разработан план действий по рационализации потребления лекарственных средств и минимизации фармацевтических отходов путем развития системы возврата лекарственных средств в аптеки. Кроме того, Национальной службой здравоохранения (NHS) проводятся мероприятия по сбору просроченных и неиспользованных лекарственных средств. Аптеки принимают от населения лекарственные средства и передают их в Национальную службу здравоохранения

[94]. Также проводятся мероприятия по повышению осведомленности потребителей лекарственных средств. Целью таких мероприятий является рационализация потребления лекарственных средств и приобретение действительно необходимых лекарственных средств. Такой подход поможет избежать увеличения фармацевтических отходов [4, 79].

В Бельгии, Финляндии, Франции, Германии, Венгрии, Португалии и Испании и других странах Европы созданы кампании по повышению осведомленности о надлежащей утилизации неиспользованных и просроченных лекарственных средств [80].

В Дании и во Франции аптеки юридически обязаны участвовать в процессе сбора просроченных и неиспользованных лекарственных средств для дальнейшей рациональной их утилизации, а собранные неиспользованные лекарственные средства проходят химический анализ и в случае пригодности могут быть распределены гуманитарным организациям [107].

В Германии в 2012 году федеральным агентством по окружающей среде (Germany Federal Environmental Agency) был обновлен закон об управлении отходами, где были установлены правила переработки отходов для смягчения воздействия на окружающую среду и здоровье человека [96]. В Германии нет единого регулирования утилизации лекарственных средств и фармацевтических отходов, однако для защиты окружающей среды и поддержания эффективности лекарственных средств созданы пункты сбора просроченных и ненужных лекарственных средств для дальнейшей утилизации путем сжигания [29].

В Испании Королевским указом установлена ответственность участников фармацевтического рынка за сбор и утилизацию просроченных лекарственных средств от конечных потребителей. Также в Испании действует закон о твердых отходах и загрязнении почвы, в котором власти регламентируют безопасное удаление отходов без негативного влияния на окружающую среду и здоровье населения. В Испании, как и во многих вышеуказанных странах, действует программа возврата лекарственных средств и проводятся информационные

кампании по информированию общества о правильной утилизации пришедших в негодность лекарственных средств [80].

В Италии, Португалии, Чехии аптеки собирают неиспользованные и просроченные лекарственные средства от населения на добровольной основе. Однако, несмотря на разработанную политику и доступную информацию, согласно результатам опроса, проведенного в 2010 г. примерно 50% лекарственных средств не возвращаются в аптеки и медицинские учреждения, а выбрасываются в общий бытовой мусор или смываются в канализацию [65].

В США ответственной организацией за сбор и утилизацию лекарственных средств является Управление по борьбе с наркотиками (Drug Enforcement Administration), Управление по контролю за продуктами и лекарствами (Food and Drug Administration) и Агентство по охране окружающей среды (EPA). Сбором занимаются медицинские учреждения, аптеки и правоохранительные органы в зависимости от группы препаратов. Сильнодействующими и наркотическими лекарственными средствами занимаются правоохранительные органы. Создаются специальные выездные дни по сбору наркотических и сильнодействующих ЛС. Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) опубликованы подробные инструкции и рекомендации по самостоятельной утилизации медикаментов в домашних условиях. Согласно рекомендациям FDA, пришедшие в негодность ЛС перед самостоятельной утилизацией следует смешать с индифферентным веществом, например грязью, наполнителем для кошачьего туалета или использованной кофейной гущей, поместить в герметичный пакет или контейнер и выбросить в бытовой мусор. При этом капсулы и таблетки не нужно дробить и измельчать. В случае с сильнодействующими веществами лекарственное средство необходимо смыть в раковину или унитаз, чтобы предотвратить случайное использование и отравление ими [65]. Перечень сильнодействующих веществ утверждены Управлением по контролю за продуктами и лекарственными средствами (FDA). Однако смывание лекарственных средств в канализацию не является рациональным способом их утилизации, поскольку существующие методы очистки сточных вод не обеспечивают полной инактивации

фармацевтических веществ. Недостаточная очистка сточных вод от фармацевтических веществ приводит к их поступлению в окружающую среду, где они могут оказывать неблагоприятное воздействие на растения, животных, водные организмы и, опосредованно, на здоровье человека. В 2019 году Агентство по охране окружающей среды (EPA) опубликовало стандарты обращения с фармацевтическими веществами как с опасными отходами. Целью данного стандарта является минимизация попадания остатков фармацевтических препаратов в сточные воды путем смывания их в канализацию, как это было принято ранее [119]. Таким образом, на сегодняшний день неиспользованные лекарственные средства в США могут быть собраны несколькими способами: мероприятия по сбору лекарств, проводимые в соответствии с DEA (Управление по борьбе с наркотиками), через защищенные контейнеры, правоохранительными органами или аптеками [65]. Сбор и обработка медицинских бытовых отходов финансируется правительством, министерством здравоохранения и частично иногда фармацевтическими компаниями по принципу «загрязнитель платит» [61, 65].

В Бразилии ответственность за реализацию и утилизацию лекарственных средств возложена на всех участников цепочки – от производителя до конечного потребителя. Организована программа возврата неиспользованных и просроченных лекарств «программа сознательной утилизации», финансируемая фармацевтической промышленностью. Программа предоставляет информацию о последствиях лекарственного загрязнения окружающей среды, о пунктах сбора просроченных и ненужных лекарственных средств [84].

Странами с более пунктуальным законодательным подходом являются Австралия и Канада, в которых действуют нормативные акты регионального масштаба и программы сбора, но недостатком является то, что законодательство об утилизации лекарственных средств децентрализовано [4, 42].

В Канаде отсутствует единый национальный документ, регулирующий утилизацию лекарственных средств, но существует множество программ, созданных на провинциальном и муниципальном уровнях, например, согласно

постановлению Онтарио производители должны собирать и утилизировать фармацевтические препараты, принесенные потребителями, а также собирать, перерабатывать и/или утилизировать их упаковки, а в провинции Альберта ассоциацией фармацевтических работников и изумрудным фондом (Alberta emerald foundation) в аптеках были организованы специальные контейнеры для сбора от населения просроченные и неиспользованные лекарственные средства. В рамках программы у населения принимаются все рецептурные, безрецептурные лекарственные средства, а также биологически активные добавки [54, 112].

В Австралии утилизация медицинских отходов регулируется Политикой охраны окружающей среды (Закон об охране окружающей среды 1993 года), гарантирующей, что организации, производящие медицинские отходы, не должны наносить вред окружающей среде и людям. В Австралии действует национальный проект «RUM – Return Unwanted Medicine» (в переводе: возврат нежелательных медикаментов). Проект был создан в 1998 году и финансируется Министерством здравоохранения Австралии в качестве инициативы по рациональному использованию лекарственных средств. В рамках проекта в аптеках установлены специальные контейнеры для сбора ненужных и просроченных ЛС от населения и собранные лекарства передаются оптовым торговцам фармацевтических товаров для дальнейшей их рациональной утилизации. В период с июля 2000 года по май 2018 года австралийские фармацевты собрали 8683,1 тонны нежелательных лекарств, увеличившись с 19,6 до 66,4 тонн в месяц. После сбора лекарственные средства направляются в Управление по охране окружающей среды и уничтожаются путем сжигания при высоких температурах [129].

Однако, несмотря на наличие такой бесплатной национальной схемы возврата лекарств, результаты опроса показали, что наиболее распространенной формой утилизации лекарств все же является мусорное ведро, за которым следует смыв в канализацию [114, 129]. Вероятно, это говорит о необходимости повышения осведомленности конечных потребителей.

Япония является одним из мировых лидеров фармацевтического рынка, однако в вопросах надлежащей утилизации лекарственных средств страна в

значительной степени полагается на производителей. Такой подход считается рискованным, поскольку участие государственных регуляторов и общественности играет ключевую роль в обеспечении надлежащей и безопасной утилизации [61]. В 2008 году в Японии разработано руководство по утилизации медицинских отходов в медицинских учреждениях. И в 2014 году компания Sanofi запустила первую программу утилизации неиспользованных или просроченных лекарственных средств для своих сотрудников, и в первый год в ней приняли участие 60% сотрудников [42].

В Мексике законодательством предусмотрена ответственность производителей за надлежащую утилизацию отходов для обеспечения охраны окружающей среды. Согласно официальному мексиканскому стандарту, фармацевтические отходы входят в перечень опасных отходов, так, совместно с фармацевтической промышленностью и органами здравоохранения и окружающей среды была создана национальная система управления по утилизации упаковок и лекарственных средств у общественности. Программа спонсируется фармацевтической промышленностью, такими компаниями, как Merck, Abbott и Teva [118].

В Новой Зеландии нет национального документа по утилизации лекарственных средств, но в стране существует проект по надлежащей утилизации просроченных лекарственных средств, образованных в аптеках [42].

В странах Ближнего Востока нет четкого законодательства, касающегося утилизации лекарственных средств, но в Египте лекарственные средства можно сдать в некоторые аптеки, а в Саудовской Аравии государственные медицинские учреждения предоставляют всем гражданам Саудовской Аравии бесплатные ЛС, но осведомленность людей о безопасной утилизации ЛС низкая. Менее 5% населения возвращают неиспользованные лекарственные средства в аптеки или своим врачам, в то время как большинство населения Саудовской Аравии бросают их в общий бытовой мусор [65].

В Израиле нет законодательства, касающегося сбора, передачи и обработки бытовых медицинских отходов и неиспользованных и просроченных

лекарственных средств [65]. Но в 2006 году одна из частных аптек Израиля совместно с Министерством здравоохранения инициировала компанию по сбору неиспользованных лекарственных средств от общественности. Те, кто возвращали неиспользованные лекарственные средства в аптеки, получали взамен новую упаковку витамина С [65].

Существует опасения по поводу наиболее густонаселенных стран, таких как Китай и Индия, в которых, по-видимому, отсутствует законодательство. В Индии существует Национальный формуляр (NFI 2011), который объясняет как правильно утилизировать лекарственные средства. Сточные воды индийских очистных сооружений содержали самые высокие уровни фармацевтических соединений, о которых сообщалось в большинстве исследований сточных вод [97].

Несмотря на наличие нормативных актов и региональных программ по сбору фармацевтических отходов, отсутствие единого глобального стандарта утилизации ЛС приводит к их негативному воздействию на окружающую среду. Исследования подтверждают, что фармацевтическое загрязнение представляет собой мировую проблему, при этом во многих странах наблюдается дефицит данных и отсутствует системный экологический мониторинг. Таким образом, несмотря на значительную пользу фармацевтической отрасли для общества, остается актуальной необходимость разработки мер по предотвращению, и снижению нерационального производства, назначения и потребления лекарственных средств [42].

### **1.5 Взгляд России на проблему лекарственной контаминации окружающей среды. Принимаемые меры**

В Российской Федерации фармацевтическая промышленность является одной из быстроразвивающихся отраслей. Объем фармацевтического рынка России в 2023 году составил 2 573 миллиарда рублей, для сравнения в 2013 году объем фармацевтического рынка составлял 1 122 миллиарда рублей [77]. Общий прирост фармрынка за последние 5 лет составил около 53% [16].

В Российской Федерации уничтожение фармацевтических отходов, образованных в процессе производства и лекарственных средств с истекшим сроком годности или пришедшие в негодность в медицинских учреждениях или аптеках, регулируется Федеральным законом №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12 апреля 2010 г. В главе 11 «Уничтожение лекарственных средств» в ст. 59 описан порядок уничтожения недоброкачественных, фальсифицированных, контрафактных лекарственных средств, а также наркотических ЛС и психотропных ЛС. Согласно федеральному закону, уничтожение лекарственных средств производится организациями, имеющими соответствующую лицензию, на специально оборудованных площадках, полигонах и в специально оборудованных помещениях с соблюдением требований в области охраны окружающей среды [21].

Согласно Постановлению Правительства Российской Федерации от 30.06.2004 №323 «Об утверждении Положения о Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения» (п.5.1.4.1.) на Росздравнадзор возложены полномочия по федеральному государственному надзору в сфере обращения лекарственных средств посредством установления требований к уничтожению лекарственных средств [12].

Согласно санитарно-эпидемиологическим правилам и нормативам СанПиН 2.1.7.2790-10 от 09.12.2010 г., лекарственные средства в классификации медицинских отходов относятся к классу «Г» токсикологически опасные отходы [14]. Порядок обращения и утилизация отходов класса «Г» регулируются Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 28 января 2021 г. №3 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 2.1.3684-21». Утилизация медицинских отходов, в том числе лекарственных средств производится организациями, которые имеют лицензию на эту деятельность. В обязанность таких организаций входят процессы по безопасной транспортировке, обезвреживанию, отходов I-IV классов опасности с соблюдением требований по охране окружающей среды согласно СанПин 2.1.7.728-99 и СанПиН 2.1.3684-21 [13].

На сегодняшний день отсутствует нормативно-правовой документ, регулирующий уничтожение просроченных и неиспользованных ЛС, образованных в домашних условиях. Такие ЛС приравниваются к твердым бытовым отходам и правила обращения с ними не предусмотрены законодательством. Вследствие этого значительное количество лекарственных средств из домашних аптек потребителей утилизируется ненадлежащим образом, что способствует их накоплению в окружающей среде и представляет потенциальную угрозу как для окружающей среды, так и для здоровья человека.

Уровень осведомленности населения России о проблеме лекарственного загрязнения окружающей среды остается низким, что приводит к ненадлежащей утилизации лекарственных средств: они часто выбрасываются вместе с бытовыми отходами или смываются в канализацию. При этом в России мало исследований по оценке лекарственного загрязнения водных объектов или окружающей среды в целом.

В одном исследовании о загрязнении водных объектов – источников водоснабжения Москвы было обнаружено 49 действующих веществ лекарственных средств, включая антибактериальные средства, нестероидные противовоспалительные средства, противоопухолевые и желчегонные средства [1].

В исследовании поверхностных вод г. Казани с помощью метода иммунохимического анализа показано наличие в сверхмалых концентрациях нестероидных противовоспалительных средств (диклофенака) и трициклических антидепрессантов. Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения проблемы лекарственного загрязнения окружающей среды в Российской Федерации [2].

## **1.6 Химические методы обнаружения лекарственных средств в поверхностных водах**

Основным местом накопления лекарственных средств в окружающей среде являются поверхностные водоемы [102]. Современные станции очистки сточных

вод не предназначены для удаления и инактивации фармацевтически активных метаболитов [90]. Остатки лекарственных средств, попадая в водоемы через канализацию или прямые сбросы со станций очистки сточных вод, оказывают серьезное негативное воздействие не только на водную экосистему, но и на всю экологию в целом. Лекарственные средства могут попадать в почву за счет орошения полей, удобрения и прямых выбросов, в растения из-за поглощения из почвы молекул лекарственных средств, в организм животных, попадая в них через пищу или прямой контакт с загрязненными водными источниками [60]. Лекарственные средства, испаряясь из сточных вод и почвы, могут попадать в атмосферу и загрязнять вдыхаемый воздух. В связи с этим, проблема лекарственного загрязнения водных ресурсов, как основного связывающего звена лекарственного загрязнения окружающей среды, требует серьезного внимания, совершенствования технологии очистных сооружений сточных вод и мониторинга водных систем для возможности выявления в них лекарственных средств в следовых количествах [99].

Для мониторинга содержания лекарственных соединений в пробах воды применяют различные аналитические методы, включая жидкостную (ЖХ) и газовую хроматографию (ГХ), масс-спектрометрию, ультрафиолетовую (УФ) и инфракрасную (ИК) спектроскопию, а также электрохимические и иммунохимические методы анализа [117]. Несмотря на широкое применение хроматографических методов для определения лекарственных веществ в пробах воды, они имеют ряд недостатков, включая сложность подготовки образцов, необходимость высококвалифицированного персонала и использование токсичных реагентов. Для повышения селективности, ускорения анализа и возможности проведения мониторинга в полевых условиях целесообразно применять иммунохимические методы определения лекарственных веществ в водных объектах. Особый интерес представляют современные, высокочувствительные и экспрессные методы анализа, такие как поляризационный флуоресцентный иммуноанализ (ПФИА) и вольтамперометрия с электрохимической регистрацией сигнала (иммуносенсоры) [7].

Преимуществом ПФИА является использование гомогенной системы, минимальное количество реагентов (например, объем ячейки в луночной планшете всего 10 мкл) и возможность автоматизации процесса измерений. Метод основан на конкуренции определяемого антигена (лекарственного соединения) и трейсера – флуоресцентного соединения, ковалентно или нековалентно связанного с антигеном, за специфическое связывание с антителами против лекарственного соединения [9].

Вольтамперометрические иммуносенсоры современного поколения используют гибридные наноструктурированные композиты на основе углерода с наночастицами металлов (золота, серебра, никеля, кобальта, меди), кластерными комплексами переходных металлов (рения, рутения, молибдена) и биочувствительной частью (антителами), что повышает чувствительность и селективность анализа лекарственных веществ, расширяет диапазон рабочих концентраций и снижает предел их обнаружения [7, 117].

Таким образом, обзор научной литературы подтверждает необходимость дальнейших локальных исследований по оценке содержания лекарственных средств в окружающей среде, разработки мероприятий по снижению риска их попадания, а также внедрения мер, направленных на минимизацию негативного воздействия лекарственных средств на окружающую среду, человека и живые организмы в целом.

## **ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1 Оценка рациональности использования лекарственных средств в рамках программы ДЛЮ в условиях городской поликлиники**

#### **2.1.1 ABC/VEN-анализ использования затрат на лекарственные средства в рамках программы ДЛЮ за 2019, 2020, 2021, 2022 годы**

Были проанализированы реестры лекарственных средств, отпущенных в рамках дополнительного льготного лекарственного обеспечения населению, прикрепленному к поликлинике №7 г. Казани (ГАУЗ «Городская поликлиника №7») Республики Татарстан за 2019, 2020, 2021, 2022 гг. Исследование проводилось в электронном формате с помощью программы для работы с электронными таблицами – MS Excel. Исходные данные были взяты из баз данных аптечных учреждений (аптечный пункт ГУП «Таттехмедфарм» и аптека №299 «Государственная сеть»), по отпуску лекарственных препаратов в рамках ФФОМС – Федеральный фонд обязательного медицинского страхования и ТФОМС – территориальный фонд обязательного медицинского страхования для населения, прикрепленного к поликлинике №7 г. Казани.

Для оценки рациональности назначения лекарственных средств использовали ABC/VEN-анализ.

ABC-анализ (стоимостный анализ) – это метод оценки расходов на лекарственное обеспечение, с помощью которого проводится распределение лекарственных препаратов по трем классам в зависимости от объемов их потребления на протяжении какого-либо определенного периода. Для проведения ABC-анализа в зависимости от величины затрат по их ценовой стоимости лекарственные средства были распределены на три класса: А – 80%, В – 15%, С – 5% [18, 23].

Благодаря ABC-анализу можно выявить группу ЛС, на закупку которых расходуется основная часть бюджетных средств [23].

Параллельно с ABC-анализом проводится VEN-анализ, с помощью которого можно установить приоритеты отбора лекарственных средств в соответствии с их классификацией на жизненно важные (Vital, V), основные или необходимые (Essential, E) и второстепенные (Non-essential, N) препараты. Принадлежность к второстепенным препаратам (категория N) показывает, что данный лекарственный препарат должен назначаться реже других, включенных в перечень и имеющих более высокую категорию важности [22]. В настоящее время вместо VEN предложена аббревиатура VED, где вместо термина «второстепенные препараты» (N) использован термин «желательные препараты» (D - Desirable) [23]. Для VEN-анализа все международные непатентованные наименования лекарственных средств (МНН ЛС) были распределены по трем категориям: V – vital (жизненно важные), E – essential (необходимые), N – non-essential (второстепенные). VEN категории ЛС были определены методом экспертных оценок членами ассоциации врачей клинических фармакологов Республики Татарстан.

### **2.1.2 Изучение распространения полипрагмазии у пациентов пожилого и старческого возраста**

Для оценки распространения полипрагмазии среди пациентов старше 65 лет исходные данные были взяты из реестров рецептов на лекарственные средства аптечных учреждений (аптечный пункт ГУП «Таттехмедфарм» и аптека №299 «Государственная сеть») по отпуску лекарственных препаратов в рамках ФФОМС и ТФОМС. Исследование включало в себя все отпущенные лекарственные средства пациентам старше 65 лет за 2019, 2020, 2021, 2022 годы, независимо от пола, клинического диагноза и сопутствующих заболеваний. Исследование проводилось в электронном формате с помощью MS Excel.

### **2.1.3 Изучение рациональности и безопасности назначения лекарственных средств пациентам старше 65 лет по критериям Бирса**

Для оценки частоты назначения потенциально неприемлемых лекарственных средств пожилым пациентам использовали критерии Бирса (2019, 2023 гг.).

Критерии Бирса – это точный список потенциально не рекомендованных лекарственных средств, назначение которых необходимо избегать пожилым пациентам всегда или в определенных клинических случаях [19, 27].

Список Бирса содержит следующие категории ЛС:

- 1) Потенциально неприемлемые лекарства (ПНЛ) для использования у пожилых.
- 2) Потенциально неприемлемые лекарства у пожилых при определенных заболеваниях или синдромах. Взаимодействия, которые могут усугубить заболевание или синдром.
- 3) Лекарственные средства, которые следует использовать с осторожностью в пожилом возрасте.
- 4) Потенциальные клинически значимые взаимодействия лекарственных средств, которые следует избегать у пожилых.
- 5) Лекарства, которых следует избегать или снижать дозы, опираясь на функцию почек у пожилых [19, 27].

Исследование включало в себя все отпущенные лекарственные средства в рамках программы ДЛЮ пациентам старше 65 лет, независимо от пола, клинического диагноза и сопутствующих заболеваний. Исследование проводилось в электронном формате с помощью MS Excel. Исходные данные были взяты из реестров рецептов на отпущенные лекарственные средства в аптечных учреждениях (аптечный пункт ГУП «Таттехмедфарм» и аптека №299 «Государственная сеть») по отпуску лекарственных препаратов в рамках ФФОМС и ТФОМС по программе ДЛЮ населению, прикрепленному к ГАУЗ «Городская поликлиника №7» за 2019, 2020, 2021, 2022 годы.

## **2.2 Изучение осведомленности потребителей о безопасной утилизации просроченных и неиспользованных лекарственных средств**

### **2.2.1 Изучение осведомленности конечных потребителей и студентов медицинских вузов о надлежащей утилизации лекарственных средств методом анкетирования**

Анкетирование проводилось анонимно с использованием Google Forms. В исследовании приняли участие 124 студента медицинских вузов и 204 потребителя лекарственных средств (не медиков). Анкетирование проводилось в период с октября 2022 года по январь 2024 года. Ссылка на опрос была распространена среди респондентов через социальные сети.

В разделе анкеты, предназначенном для конечных потребителей было всего 18 вопросов, для студентов-медиков – 20 вопросов (приложение 1).

### **2.2.2 Изучение собранных лекарственных средств путем организации отдельного сбора просроченных и неиспользованных лекарственных средств с использованием АТХ/DDD-методологии**

С ноября 2022 года по апрель 2024 года был реализован проект по отдельному сбору неиспользованных и просроченных лекарственных средств. Контейнеры для сбора были установлены в Университетской клинике Казанского (Приволжского) федерального университета (ул. Вишневского, 2а, ул. Шмидта, 31) и Городской поликлинике №7 (ул. Фатыха Карима, 14/67Б). Собранные лекарственные средства были переданы лицензированной утилизирующей компании «Таланид-эко» для надлежащей утилизации отходов категории «Г».

По приему ЛС никаких ограничений не было, принимали все лекарственные формы (твердые: порошки, таблетки, капсулы; жидкие: растворы для приема внутрь, парентеральные растворы; мягкие лекарственные формы: мази, гели, суппозитории и др.). Прием осуществлялся во вторичной или первичной упаковках

для того, чтобы можно было провести анализ собранных лекарственных средств. ЛС могли сдавать все желающие жители г. Казани, ограничений по прикреплению к поликлинике, статусу, профессии, полу, возрасту, ассортименту аптечки не было установлено. Также нет информации о том, какие ЛС принадлежат каким пациентам и нет информации об участниках исследования, т. е. кто именно приносил лекарства на утилизацию.

Далее проводилась сортировка полученных лекарственных средств. Лекарственные средства освобождались от вторичных упаковок (наружных коробок). Собранные в процессе сортировки вторичные упаковки были переданы в симуляционную аптеку медицинского колледжа.

Сортировка происходила с соблюдением санитарно-гигиенических норм: в перчатках и масках. Лекарственные средства в процессе сортировки и сбора данных хранились в помещении №518 на пятом этаже поликлиники Университетской клиники КФУ. Посторонние лица не имели доступа в помещение.

Данные заносили в таблицу MS Excel (США, 2019 г.) (таблица 1). С целью получения количественных и качественных данных о собранных ЛС, провели анализ по АТХ/DDD-методологии с использованием актуальных АТХ-кодов для лекарственных средств и присвоенных DDD, опубликованных Всемирной организацией здравоохранения [100].

### **АТХ-анализ собранных лекарственных средств**

Торговые наименования лекарственных средств были переведены на международные непатентованные наименования (МНН). Каждому лекарственному средству был присвоен АТХ-код, и, классифицирован с помощью АТХ-классификации.

Таблица 1 – Информация о собранных лекарственных средствах (названия столбцов в таблице Excel)

Торговое наименование ЛС
МНН
Код АТС
Фармакологическая группа по АТС-классификации
Дозировка
Лекарственная форма
Производитель
Количество ЛС (табл/капс/амп)
Серия лекарственного препарата
Срок годности
Дата внесения информации в базу данных

### **DDD-анализ собранных лекарственных средств**

Объем собранных лекарственных средств оценивали с использованием методологии DDD. С помощью индекса АТС/DDD 2024 ВОЗ ([https://atcddd.fhi.no/atc\\_ddd\\_index/](https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/)) определили DDD-дозу для лекарственных средств, имеющих АТХ-код. Далее посчитали суммарное количество собранного действующего вещества в мг. На основании этих данных был произведен расчет количества DDD (средних суточных доз) собранных лекарственных средств.

### **2.3 Изучение водных объектов г. Казани на наличие остатков лекарственных средств**

Были исследованы пробы воды из трех источников. Источником первой пробы служит озеро Нижний Кабан, Казань, Республика Татарстан, 55.773759, 49.126195, (n=3). Второй источник - река Казанка, Казань, Республика Татарстан,

55.819405, 49.166073, (n=3). Третий источник – река Волга, Казань, Республика Татарстан, 55.787879, 49.090653, (n=3). Сбор проб проводился в июне 2021 года [3].

Всего было взято и проверено 9 проб из трех источников. Пробы были взяты в стеклянные флаконы, предварительно обмытые водой, которую брали в качестве пробы. Пробы воды хранили в холодильнике при температуре от 8 до 15 градусов по Цельсию. Исследование проводили в «Лаборатория проточных методов анализа и иммунобиокатализа» кафедры аналитической химии Химического института КФУ под руководством доцента Брусницына Д.В. [10].

Наличие лекарственных веществ определяли с помощью амперометрического иммуносенсора на основе печатных графитовых электродов, модифицированных аминопроизводным оксидом графена на платформе полиэфирополиола второго поколения в сочетании с кластерами рения, разработанного в аналитической лаборатории «Лаборатория проточных методов анализа и иммунобиокатализа» [10]. В отличие от хроматографических методов, обладающих рядом недостатков, включая длительную пробоподготовку, иммуносенсоры отличаются экспрессностью, высокой чувствительностью и селективностью, практически не требуют пробоподготовки и обладают мобильностью, что позволяет проводить анализ непосредственно на месте в полевых условиях.

### **Определение трициклических антидепрессантов в поверхностных водах**

В электрохимическую ячейку объемом 2000 мкл налили исследуемую пробу воды. Амперометрический иммуносенсор погружали в ячейку, содержащую антиген (трициклические антидепрессанты). Регистрация токов окисления осуществлялась иммуносенсором. При наличии в пробе трициклических антидепрессантов (амитриптилина, имипрамина и кломипрамина) наблюдалось снижение тока окисления модификатора ВОГ / СоВН20 (16:1) в присутствии антител к указанным соединениям (трициклические антидепрессанты). Для проверки правильности и воспроизводимости полученных результатов проводили

сопоставление данных амперометрического иммуносенсора с результатами поляризационного флуоресцентного иммуноанализа.

### **Обнаружение в поверхностных водах нестероидного противовоспалительного средства – диклофенака**

Анализ проводили на наличие нестероидного противовоспалительного средства – диклофенака. Диклофенак выводится из организма в виде глюкуроновых конъюгатов неизмененного вещества и в виде активных метаболитов, кроме того, диклофенак является полярной молекулой, относительно устойчивой в воде, поэтому он часто обнаруживается в сточных и поверхностных водах.

Для обнаружения диклофенака в электрохимическую ячейку объемом 2000 мкл налили исследуемые пробы воды. Амперометрический иммуносенсор погружали в ячейку, содержащую антиген (диклофенак). Регистрацию токов окисления осуществлялась иммуносенсором. При наличии в пробе диклофенака происходило снижение тока окисления от модификатора ВОГ / СоВН20 16:1 в присутствии антител на диклофенак. Для корреляции корректности и воспроизводимости полученных результатов проводили сопоставление данных амперометрического иммуносенсора с результатами поляризационного флуоресцентного иммуноанализа [9].

### **2.4 Изучение влияния малых доз лекарственных средств на биологические объекты**

Эксперименты проводили на 21 белой мыши-самце, массой 38-55 г. Лабораторные животные были получены из питомника Филиал «Столбовая» Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства». До начала эксперимента все животные содержались в стандартных условиях вивария при естественном световом режиме и на полнорационной сбалансированной диете.

Исследование проводилось с 06.07.2023 по 11.07.2023 гг. в лаборатории биологических исследований регионального научно-исполнительного центра «Фармэксперт» при Казанском государственном медицинском университете [24].

#### **2.4.1 Влияние малых доз диклофенака на острое воспаление, вызванное введением каррагинина**

Выбор доз основывался на результатах собственного исследования поверхностных вод из водных объектов г. Казани. С помощью методов ПФИА (поляризационный флуоресцентный иммуноанализ) и амперометрического иммуносенсора было обнаружено содержание нестероидного противовоспалительного средства – диклофенака на уровне  $(0,65 - 0,92) * 10^{-9}$  М. Были приготовлены три вида растворов: 1) дистиллированная вода, 2) водный раствор диклофенака в концентрации  $1 * 10^{-6}$  М (моль/л), 3) водный раствор диклофенака в концентрации  $1 * 10^{-9}$  М (моль/л).

Животные были разделены на три группы: группа 1 (контрольная – 7 мышей) получала дистиллированную воду 1,0 мл на 100,0 г веса животного, группа 2 (экспериментальная – 7 мышей) получала раствор диклофенака в концентрации  $1 * 10^{-6}$  М (моль/л) (концентрация, в 1000 раз выше, обнаруженной в пробах поверхностной воды) – 1,0 мл раствора на 100,0 г веса животного, группа 3 (экспериментальная – 7 мышей) – раствор диклофенака в концентрации  $1 * 10^{-9}$  М (моль/л) (концентрация, обнаруженная в пробах поверхностной воды) – 1,0 мл раствора на 100,0 г веса животного [24]. Раствор диклофенака («Диклофенак Велфарм» 25 мг/мл, производитель Велфарм Россия, серия 230423, годен до 04.2026 г.) был приготовлен на дистиллированной воде.

Доза диклофенака для экспериментальной группы №2 ( $1 * 10^{-6}$  М) составила  $0,32 * 10^{-3}$  мг на 100 г веса, доза диклофенака для экспериментальной группы №3 ( $1 * 10^{-9}$  М) –  $0,32 * 10^{-6}$  мг на 100,0 г веса мыши.

Расчет доз диклофенака проводился следующим образом:

Молекулярный вес диклофенака составляет 318,13. Был использован раствор диклофенака  $1 \cdot 10^{-6}$  М (группа №2), следовательно, в 1000 мл раствора содержалось  $318 \cdot 10^{-6}$  г диклофенака. Вводили по 1,0 мл раствора на 100,0 г веса животного, таким образом, вводили  $318 \cdot 10^{-9}$  г диклофенака на 100,0 г веса =  $318 \cdot 10^{-6}$  мг на 100,0 г веса или  $0,32 \cdot 10^{-3}$  мг на 100,0 г веса ( $3,2 \cdot 10^{-3}$  мг/кг).

Для группы №3 – раствор диклофенака  $1 \cdot 10^{-9}$  М следовательно, в 1000 мл раствора содержалось  $318 \cdot 10^{-9}$  г диклофенака. Вводили по 1,0 мл раствора на 100,0 г веса животного, таким образом, вводили  $318 \cdot 10^{-12}$  г диклофенака на 100,0 г веса =  $318 \cdot 10^{-9}$  мг на 100,0 г веса или  $0,32 \cdot 10^{-6}$  мг на 100,0 г веса ( $3,2 \cdot 10^{-6}$  мг/кг).

Воду и растворы диклофенака вводили внутривентрикулярно из расчета 1,0 мл раствора на 100,0 г веса животного один раз в день в течение четырех дней до введения каррагинина и спустя 12 часов после введения каррагинина. На четвертый день эксперимента мышей лишили еды, питьевая вода была в неограниченном количестве. Во время эксперимента, помимо показателей отека, следили также за динамикой веса.

Для моделирования острого каррагининового воспаления использовали общепринятую модель воспаления – инъекцию каррагинина-лямбда (1%, Sigma) субплантарно в правую заднюю лапу в объеме 0,05 мл. Введение каррагинина производили на четвертый день после начала введения экспериментальных растворов. Величину отека определяли на плетизмометре ИТС Life Science (США) по разности объемов лапы до введения провоспалительного агента (каррагинина) и после его введения – через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 24 ч. Результаты по динамике отека реакции представлены в % прироста объема лап мышей относительно их исходного объема (до введения каррагинина) [24].

#### **2.4.2 Изучение гастротоксичности диклофенака в малых дозах**

На пятый день исследования по изучению влияния малых доз диклофенака на острое воспаление, вызванное введением каррагинина (пункт 2.4.1.), спустя 1 час после последнего измерения величины отека лап и спустя 12 часов после

последнего введения воды и растворов диклофенака провели декапитацию мышей под легким эфирным наркозом с помощью гильотины (НПО «Открытая наука», Россия), извлекли желудки, разрезали по малой кривизне, промыли 0,9% раствором NaCl и провели макроскопическую оценку слизистой оболочки желудка. Подсчитали общее число повреждений на желудок (язвенные дефекты, число эрозий и геморрагий) [24].

Статистическую обработку данных выполняли в программе MS Excel. Для описания показателей, представленных в виде количественных переменных, при предполагаемом нормальном распределении генеральной совокупности использовались параметрические методы описательной статистики: среднее арифметическое значение и стандартное отклонение. Для определения статистической значимости в исследованиях использовали t-критерий Стьюдента для выборок с равными дисперсиями при уровне доверия 95%. Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ . Для оценки нормальности распределения данных использовали тест Шапиро-Уилка, при значении теста больше 0,05, нулевую гипотезу о нормальности не отвергали.

## **ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ**

### **3.1 Результаты изучения рациональности использования лекарственных средств по программе ДЛЛО в условиях городской поликлиники**

#### **3.1.1 Результаты ABC/VEN-анализа затрат на лекарственные средства по программе ДЛЛО за 2019, 2020, 2021, 2022 годы**

ABC-анализ позволяет выявить группу ЛС, на закупку которых расходуется основная часть бюджетных средств, где в класс А входят ЛС, на которые расходуется 80% бюджета, в класс В – 15% бюджета и в класс С – 5% бюджета от общей суммы затрат. Параллельно с ABC-анализом проводится VEN-анализ, с помощью которого можно установить приоритеты отбора лекарственных средств в соответствии с их классификацией на жизненно важные (Vital, V), основные или необходимые (Essential, E) и второстепенные (Non-essential, N) препараты. Результаты ABC/VEN-анализа позволяют определить, насколько целесообразно тратятся финансовые средства на лекарственные средства в медицинском учреждении [23].

При анализе реестров лекарственных средств, отпущенных по программе дополнительного льготного лекарственного обеспечения населению, прикрепленному к поликлинике №7 г. Казани Республики Татарстан за 2019, 2020, 2021, 2022 гг. выявлено, что всего за 2019 г. было отпущено 99 МНН ЛС, за 2020 г. – 93 МНН, за 2021 г. – 81 МНН, за 2022 г. – 81 МНН. Всего на ЛС было израсходовано в 2019 г. 4 967 018 руб., в 2020 г. – 5 238 489 руб., в 2021 г. – 5 163 181 руб., в 2022 г. – 5 366 252 руб. в рамках ФФОМС и ТФОМС (таблица 2).

Таблица 2 – Результаты ABC-анализа лекарственных средств, отпущенных в рамках дополнительного льготного лекарственного обеспечения населению за 2019, 2020, 2021, 2022 гг.

Группа	Год							
	2019		2020		2021		2022	
	Затраты, руб. (%*)	Число МНН						
А	3 974 305 (80,0)	9	4 169 823 (79,6)	9	4 177 244 (80,9)	6	4 247 347 (79,2)	9
В	746 938 (15,0)	23	805 202 (15,4)	21	722 820 (14,0)	9	839 697 (15,6)	15
С	245 775 (5,0)	67	263 465 (5,0)	63	263 118 (5,1)	66	279 208 (5,2)	57
Всего	4 967 018 (100)	99	5 238 490 (100)	93	5 163 182 (100)	81	5 366 252 (100)	81

Примечание – \* обозначает процент от общего бюджета

При проведении ABC-анализа было выявлено, что в группу А в 2019 году вошли будесонид и формотерол, месалазин, ботулинический токсин, метформин, кетоаналоги аминокислот, тиотропия бромид, ипратропия бромид и фенотерол, салметерол и флутиказон, гликлазид. В 2020, 2021, 2022 гг. в группу А вошли метформин, месалазин, кетоаналоги аминокислот и комбинированные формы бронхорасширяющих средств.

В 2019 году на жизненно важные ЛС (V) было потрачено 6,8% бюджета, на необходимые – 79,5% бюджета, на второстепенные (N) – 13,7% бюджета. В 2020 году на жизненно важные ЛС (V) было потрачено 6,6% бюджета, на необходимые – 82,8% бюджета, на второстепенные (N) – 10,6% бюджета. В 2021 году на жизненно важные ЛС (V) было потрачено 5,6% бюджета, на необходимые – 91,8% бюджета, на второстепенные (N) – 2,6% бюджета. В 2022 году на жизненно важные ЛС (V) было потрачено 16,1% бюджета, на необходимые – 76,6% бюджета, на второстепенные (N) – 7,3% бюджета (таблица 3).

Результаты ABC/VEN-анализа показали, что в 2019 г. в группе А (80% бюджета) 1 из 9 МНН относились к категории V (гликлазид), 7 МНН – к категории E (будесонид в комбинации с формотеролом, месалазин, метформин, кетоаналоги аминокислот, тиотропия бромид, ипратропия бромид в комбинации с фенотеролом, салметерол в комбинации с флутиказоном), 1 МНН – к категории N (ботулинический токсин).

В 2020 г. в группе А 1 из 9 МНН относился к категории V (гликлазид), 6 МНН – к категории E (будесонид в комбинации с формотеролом, месалазин, метформин, кетоаналоги аминокислот, беклометазон в комбинации с формотеролом, салметерол в комбинации с флутиказоном) и 1 МНН – к категории N (ботулинический токсин).

В 2021 г. 80% бюджета (группа А) было потрачено на закупку 6 МНН из категории E (будесонид в комбинации с формотеролом, месалазин, метформин, беклометазон в комбинации с формотеролом, ипратропия бромид в комбинации с фенотеролом и кетоаналоги аминокислот).

Таблица 3 – Результаты VEN-анализа лекарственных средств, отпущенных в рамках дополнительного льготного лекарственного обеспечения населению за 2019, 2020, 2021, 2022 гг.

Категория	Год							
	2019		2020		2021		2022	
	Затраты, руб. (%*)	Число МНН						
V	337 792 (6,8)	17	345 175 (6,6)	63	288 390 (5,6)	16	867 000 (16,1)	15
E	3 950 694 (79,5)	64	4 337 976 (82,8)	19	4 741 511 (91,8)	54	4 108 789 (76,6)	56
N	678 531 (13,7)	18	555 338 (10,6)	11	133 280 (2,6)	11	390 462 (7,3)	10
Всего	4 967 018 (100)	99	5 238 489 (100)	93	5 163 181 (100)	81	5 366 251 (100)	81

Примечание – \* обозначает процент от общего бюджета

В 2022 г. в группе А (80% бюджета) 1 из 9 МНН относились к категории V (будесонид), 7 из 9 – к категории E (будесонид в комбинации с формотеролом, месалазин, кетоаналоги аминокислот, беклометазон в комбинации с формотеролом, ипратропия бромид в комбинации с фенотеролом, метформин, салметерол в комбинации с флутиказоном) и 1 МНН – к категории N (ботулинический токсин).

В 2019 году в группе В (15% бюджета) 4 из 23 МНН относились к категории V, 16 из 23 МНН – к категории E, 3 из 23 МНН – к категории N. В 2020 году в группе В 4 из 21 МНН относились к категории V, 14 из 21 МНН – к категории E, 3 из 21 МНН – к категории N. В 2021 году в группе В 3 из 9 МНН относились к категории V, 4 из 9 МНН – к категории E, 2 из 9 МНН – к категории N. В 2022 году 3 из 16 МНН относились к категории V, 10 из 16 МНН – к категории E и 3 из 16 МНН – к категории N.

В 2019 году в группе С (5% бюджета) 12 из 67 МНН относились к категории V, 41 из 67 МНН – к категории E и 14 из 67 МНН – к категории N. В 2020 году в группе С 15 из 63 МНН относились к категории V, 41 из 63 МНН – к категории E, 7 из 63 МНН – к категории N. В 2021 году в группе С 13 из 66 МНН относились к категории V, 44 из 66 МНН – к категории E, 9 из 66 МНН – к категории N. В 2022 году в группе С 11 из 56 МНН относились к категории V, 39 из 56 МНН – к категории E и 6 из 56 МНН – к категории N (рисунок 1).

Данные, полученные с помощью ABC/VEN-анализа, демонстрируют положительную тенденцию в расходовании денежных средств: в 2022 году – 16,2% бюджета потрачено на закупку ЛС из категории V (жизненно важные ЛС), что практически в 3 раза больше по сравнению с 2019, 2020, 2021 гг. Суммарно на закупку ЛС из категории V и E в 2021 году потрачено 97,4% бюджета, в 2022 году – 92,7% бюджета. В 2019 и 2020 гг. на закупку ЛС категории N было потрачено больше финансовых средств (13,7% и 10,6%), чем рекомендовано (5%), а в 2021 и 2022 гг. наблюдалось снижение расходов бюджета на закупку ЛС категории N (2,6% и 7,3%) (см. таблицу 3, рисунок 2).

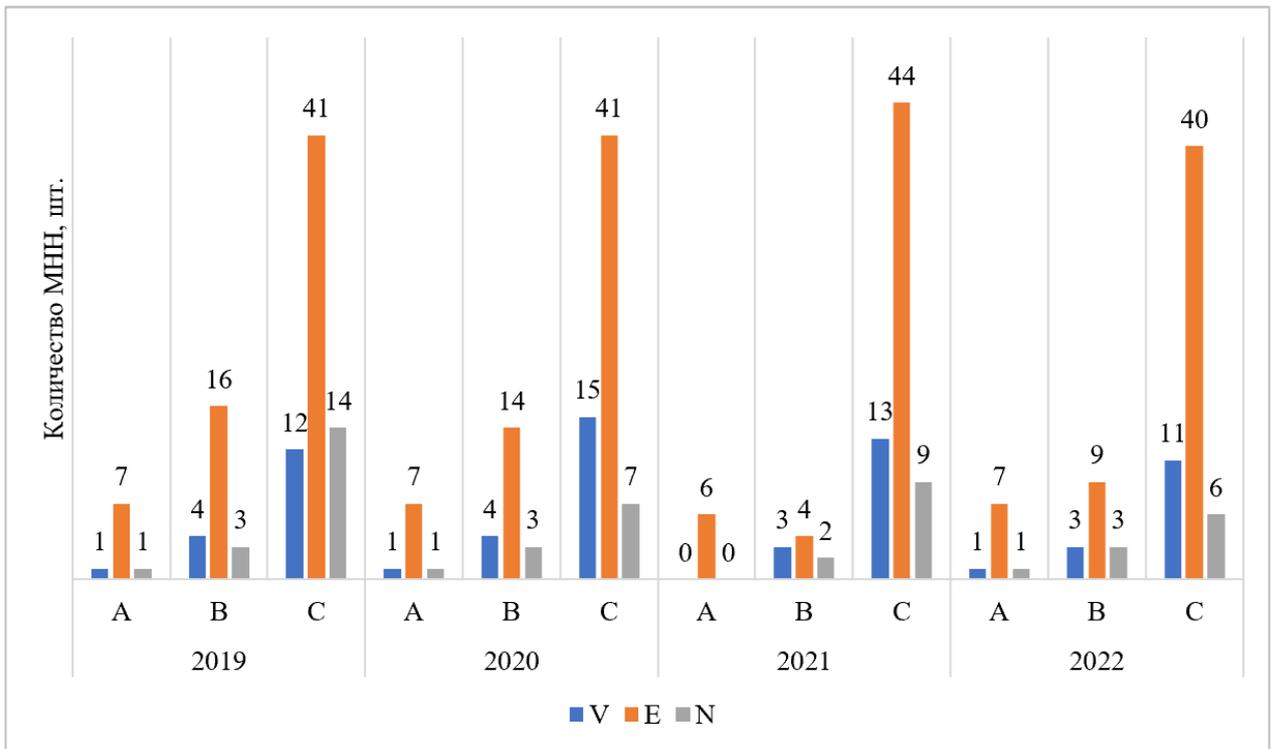


Рисунок 1 – Результаты ABC/VEN-анализа. Распределение по категориям лекарственных средств, отпущенных в рамках дополнительного льготного лекарственного обеспечения населению за 2019, 2020, 2021, 2022 гг., по числу МНН

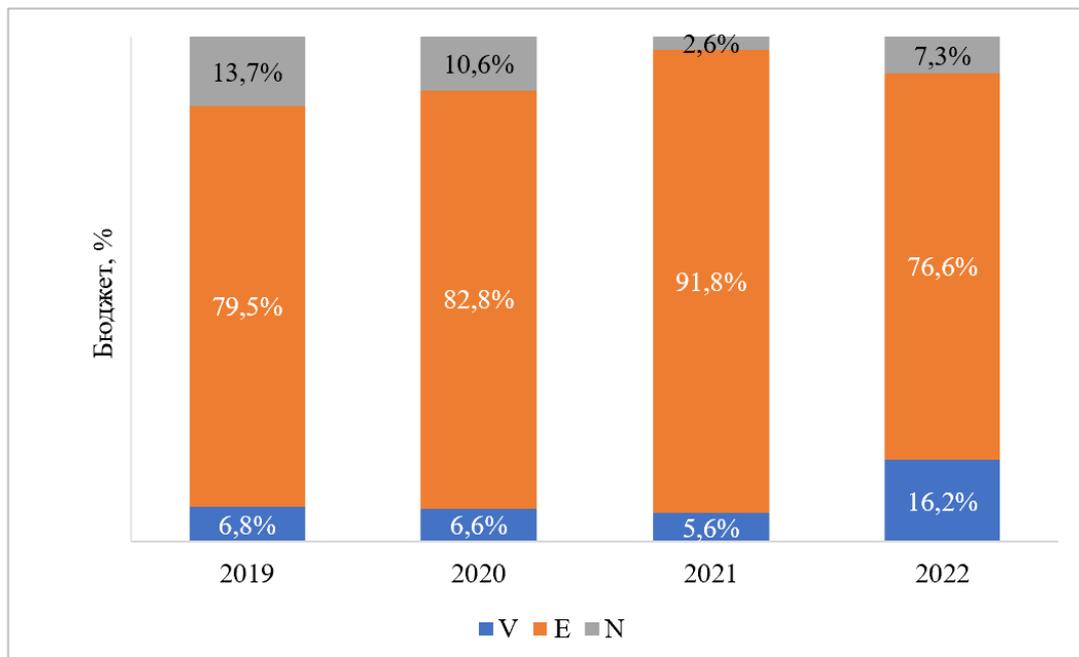


Рисунок 2 – Распределение бюджета (%) по категориям VEN на лекарственные средства, отпущенные в рамках дополнительного льготного лекарственного обеспечения населению за 2019, 2020, 2021, 2022 гг.

По рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, медицинским учреждениям следует стремиться, чтобы на жизненно важные (V) ЛС расходовались 70-90% денежных средств, на необходимые (E) – 10-20%, на второстепенные (N) – 5-10% денежных средств от общего бюджета [8, 128].

Таким образом результаты ABC/VEN-анализа потребления лекарственных средств в рамках программы ДЛЛО за 2019, 2020, 2021, 2022 годы показали нерациональное использование денежных средств, а именно дисбаланс затрат на необходимые и жизненно важные средства – процент затрат на препараты категории E составляли 91,8%-76,6%, тогда как на категорию V только 5,6%-16,2%. Однако результаты полученные в динамике, демонстрируют положительную тенденцию в расходовании денежных средств в 2022 году – 16,2% бюджета потрачено на закупку лекарственных средств из категории V, что примерно в 3 раза больше показателей прошлых лет (2019, 2020, 2021 гг.).

### **3.1.2 Результаты по изучению распространения полипрагмазии у пациентов пожилого и старческого возраста**

По данным реестров отпущенных ЛС в рамках программы ДЛЛО, всего пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) было в 2019 году 723 пациента, в 2020 году 685 пациентов, в 2021 году 559 пациентов и в 2022 году 631 пациент. Средний возраст пациентов, получивших ЛС в рамках ДЛЛО в 2019 г. составил  $66,66 \pm 0,72$  года, в 2020 г. –  $64,48 \pm 0,74$  года, в 2021 г. –  $64,31 \pm 0,84$  года, в 2022 г. –  $64 \pm 0,79$  года. При этом средний возраст пациентов старше 65 лет составил в 2019 году –  $74,21 \pm 0,49$  года, в 2020 году –  $74,02 \pm 0,51$  года, в 2021 году –  $74,02 \pm 0,51$  года, в 2022 году –  $73,66 \pm 0,53$  года.

Среднее число назначений ЛС на одного пациента за месяц в 2019 г. составило  $1,92 \pm 0,03$  МНН и на одного пациента старше 65 лет –  $2,07 \pm 0,04$  МНН, в 2020 г. –  $1,98 \pm 0,03$  МНН и на 1 пациента старше 65 лет –  $2,10 \pm 0,04$  МНН, в 2021 г. –  $1,52 \pm 0,02$  МНН и на одного пациента старше 65 лет –  $1,57 \pm 0,03$  МНН, в 2022 г. –

1,89±0,03 МНН и на одного пациента старше 65 лет – 2,00±0,04 МНН соответственно.

Распространенность полипрагмазии (частота назначений 5 и более ЛС с различными МНН на одного пациента в месяц) среди пациентов старше 65 лет в 2019 г. составила 11,2% (81 пациент), в 2020 г. – 13,1% (90 пациентов), 2021 г. – 1,3% (7 пациентов) и в 2022 г. – 9,8% (62 пациента).

В 2019 году 38 пациентам (5,3%) было назначено одновременно 5 ЛС с различными МНН, 26 пациентам (3,6%) – 6 ЛС, 10 пациентам (1,4%) – 7 ЛС, 5 пациентам (0,7%) – 8 ЛС, 2 пациентам старше 65 лет (0,3%) было назначено одновременно 9 ЛС. Четыре и менее ЛС в месяц было назначено 642 пациентам (88,8%).

В 2020 году 50 пациентам (7,3%) одновременно за месяц было назначено 5 ЛС, 19 пациентам (2,8%) – 6 ЛС, 12 пациентам (1,8%) – 7 ЛС, 3 пациентам (0,4%) – 8 ЛС, 4 пациентам (0,6%) – 9 ЛС, 2 пациентам (0,3%) – 10 ЛС. Четыре и менее ЛС в месяц назначалось 595 пациентам (86,9%).

В 2021 году одновременно 5 ЛС было назначено 1 пациенту (0,2%), 6 ЛС – 4 пациентам (0,7%), 7 ЛС – 2 пациентам (0,4%). И 552 пациентам (98,7%) было назначено 4 и менее ЛС в месяц.

В 2022 году одновременно 5 ЛС было назначено 25 пациентам (4,0%), 6 ЛС – 18 пациентам (2,9%), 7 ЛС – 11 пациентам (1,7%), 8 ЛС – 6 пациентам (1,0%), 9 ЛС – 1 пациенту (0,2%), 10 ЛС – 1 пациенту (0,2%). Четыре и менее ЛС в месяц назначалось 517 пациентам (90,2%) (рисунок 3).

Таким образом, при изучении назначения ЛС в рамках программы ДЛЛО в условиях поликлиники, было установлено наличие полипрагмазии среди пациентов старше 65 лет. Наибольшее число пациентов с полипрагмазией наблюдалось в 2020 году 13,1% (90 пациентов), а наименьшее – в 2021 году 1,3% (7 пациентов). Установлены случаи гиперполипрагмазии – назначении 9 и более ЛС одновременно, что составляет 0,3% в 2019 году, 0,9% в 2020 году и 0,4% в 2022 году.

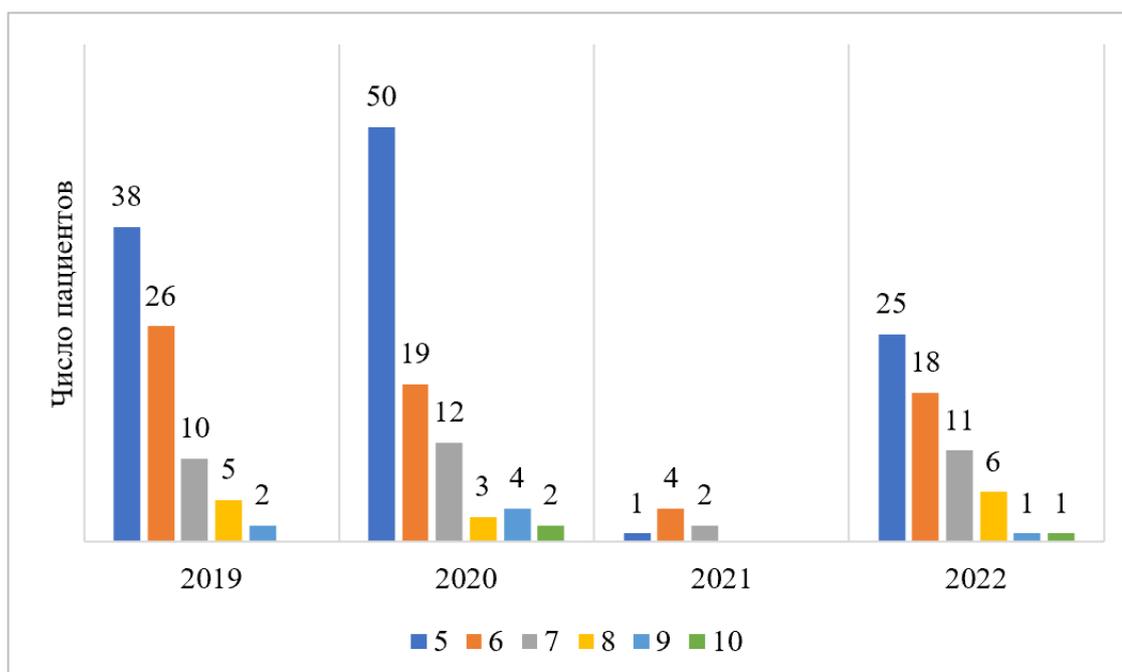


Рисунок 3 – Распределение пожилых пациентов с полипрагмазией по числу назначенных лекарственных средств по МНН в месяц в рамках программы ДЛЮ за 2019, 2020, 2021 и 2022 гг.

Полученные данные об увеличении распространенности полипрагмазии соответствуют данным зарубежных исследований. Так, например, в Швеции в исследовании, проведенном в период с 2005 по 2008 год, отмечено увеличение распространенности полипрагмазии на 8,2%, а распространенности гиперполипрагмазии – на 15,7%, особенно у пациентов старше 70 лет [66]. В исследовании, проведенном в Шотландии, установлено назначение от 4 до 9 ЛС в 16,9% случаев, а 10 и более ЛС – в 4,6% случаев [106]. Причиной распространения полипрагмазии среди пациентов старше 65 лет может быть наличие нескольких социально значимых хронических заболеваний – мультиморбидность. При назначении лекарственных средств пациентам старше 65 лет необходимо учитывать возрастные естественные изменения в организме, что приводит к изменению ферментативной активности печени, изменению чувствительность рецепторов, снижению клубочковой фильтрации, уменьшению содержания жидкости и мышечной массы. В связи с этим пожилые люди склонны к возникновению нежелательных лекарственных реакций и непрогнозируемых

лекарственных взаимодействий из-за одновременного назначения большого количества ЛС [11].

### **3.1.3 Результаты изучения рациональности и безопасности назначения лекарственных средств пациентам старше 65 лет по критериям Бирса**

Критерии Бирса – это точный список потенциально не рекомендованных лекарственных средств, назначение которых необходимо избегать пожилым пациентам всегда или в определенных клинических случаях. Благодаря использованию такого инструмента как критерии Бирса можно оценить рациональность назначения ЛС пожилым пациентам, уменьшить вероятность возникновения нежелательных лекарственных реакций у пациентов старше 65 лет [27].

С использованием критериев Бирса (2019, 2023 гг.) были проанализированы лекарственные средства, выданные пациентам старше 65 лет по реестрам рецептов на лекарственные средства в рамках программы ДЛЛО из аптечного пункта ГУП «Таттехмедфарм» и аптеки №299 «Государственная сеть», прикрепленным к городской поликлинике №7 г. Казани.

За 2019 г. 1185 пациентам были отпущены ЛС в рамках программы ДЛЛО, из них пациентов старше 65 лет было 723 человека, что составляет 61% от общего числа пациентов, в 2020 г. ЛС были отпущены всего 1283 пациентам, из них 685 (53%) человек старше 65 лет, в 2021 г. – всего 1044 пациентов, из которых старше 65 лет – 559 (54%), в 2022 г. – всего 1158 пациентов, из которых старше 65 лет – 631 (54%). Пациентам старше 65 лет в 2019 г. было выписано 7982 рецепта на ЛС, из них 964 (12%) – на ЛС, потенциально неприемлемые для пожилых пациентов (рисунок 4), в 2020 г. – 7712 рецептов, из них 836 (11%) на ПНЛ (рисунок 5), в 2021 г. – всего 3494 рецепта на ЛС, из них 339 (9,7%) рецептов на ПНЛ по критериям Бирса (рисунок 6), в 2022 г. – всего 5843 рецептов на ЛС, из них 616 (10,54%) рецептов на ПНЛ по критериям Бирса (рисунок 7).

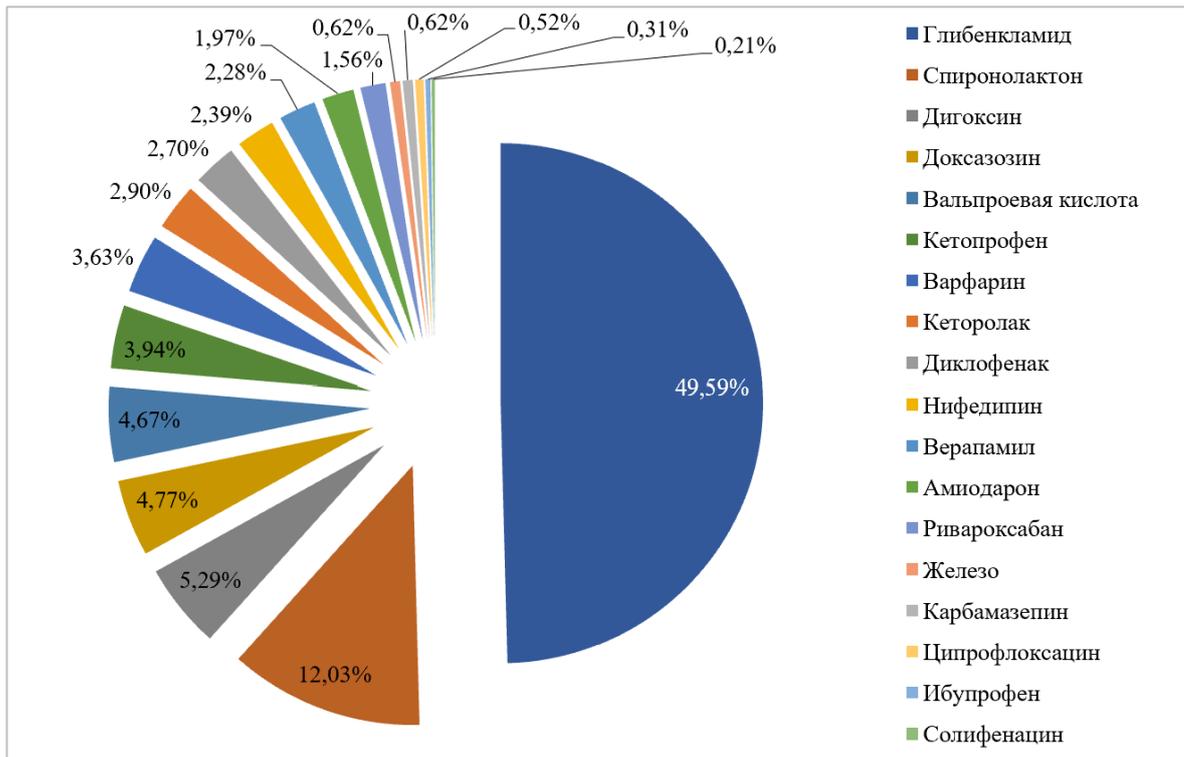


Рисунок 4 – Частота назначения различных лекарственных средств, потенциально неприемлемых для пожилых пациентов по критериям Бирса в рамках дополнительного льготного лекарственного обеспечения за 2019 год

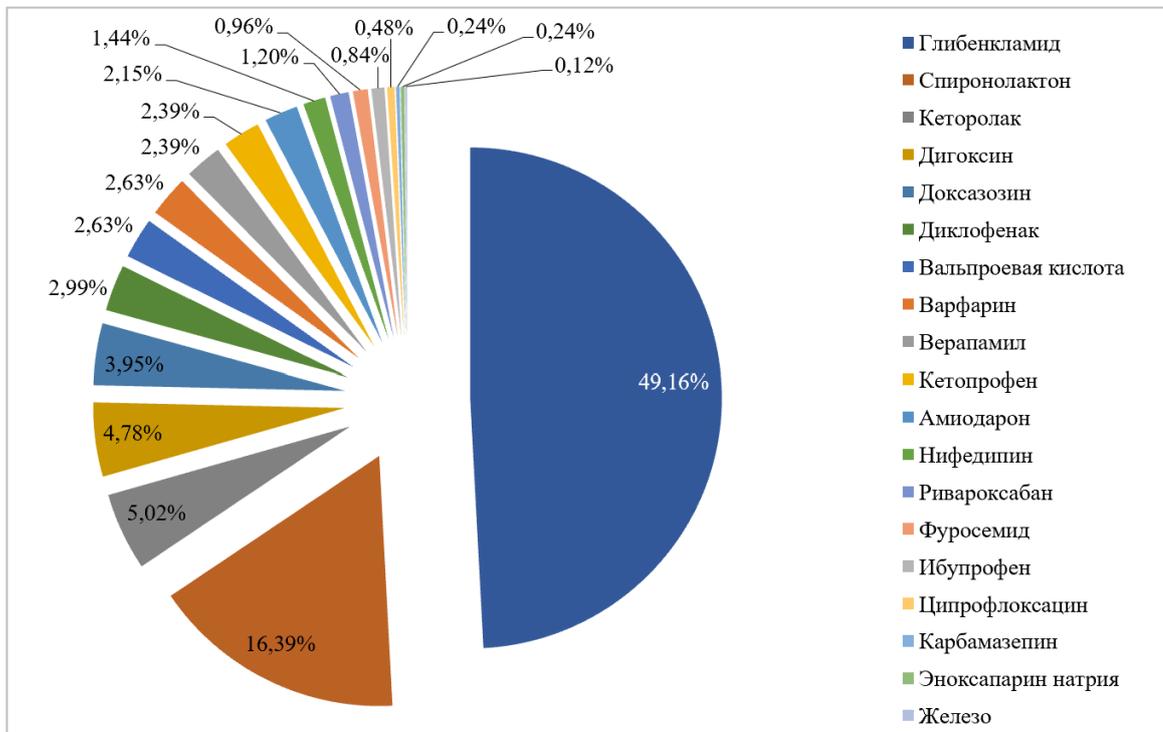


Рисунок 5 – Частота назначения различных лекарственных средств, потенциально неприемлемых для пожилых пациентов по критериям Бирса в рамках дополнительного льготного лекарственного обеспечения за 2020 год

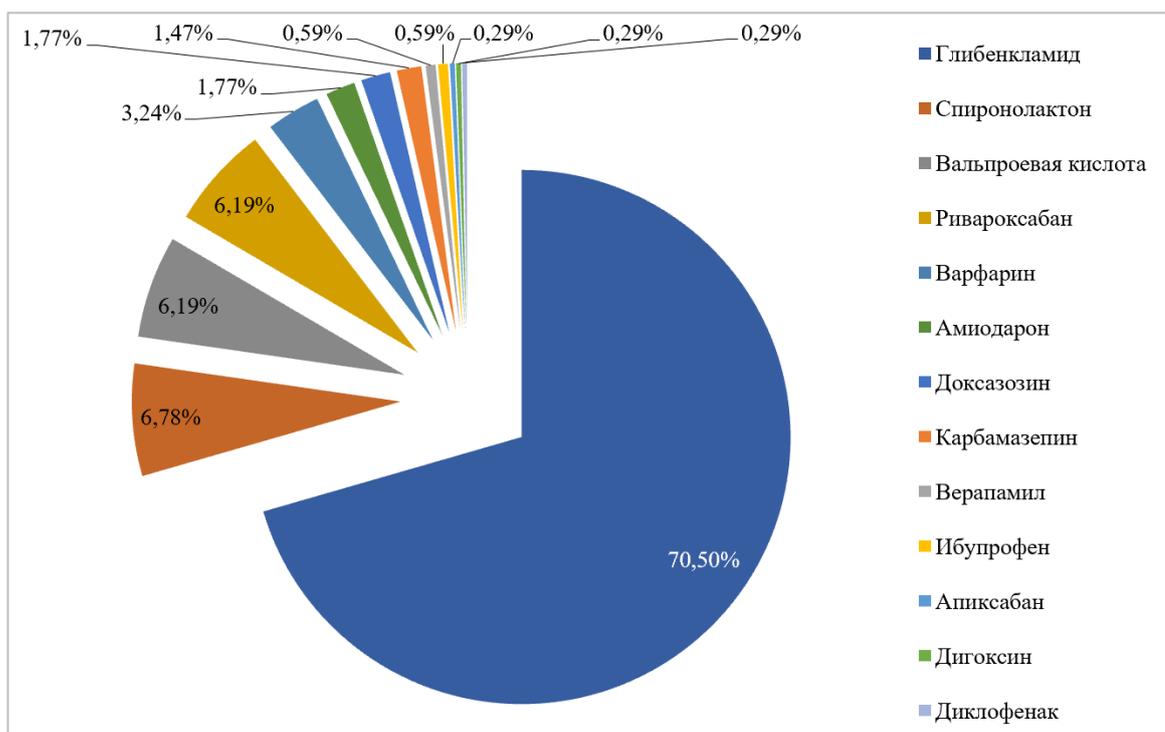


Рисунок 6 – Частота назначения различных лекарственных средств, потенциально неприемлемых для пожилых пациентов по критериям Бирса в рамках дополнительного льготного лекарственного обеспечения за 2021 год

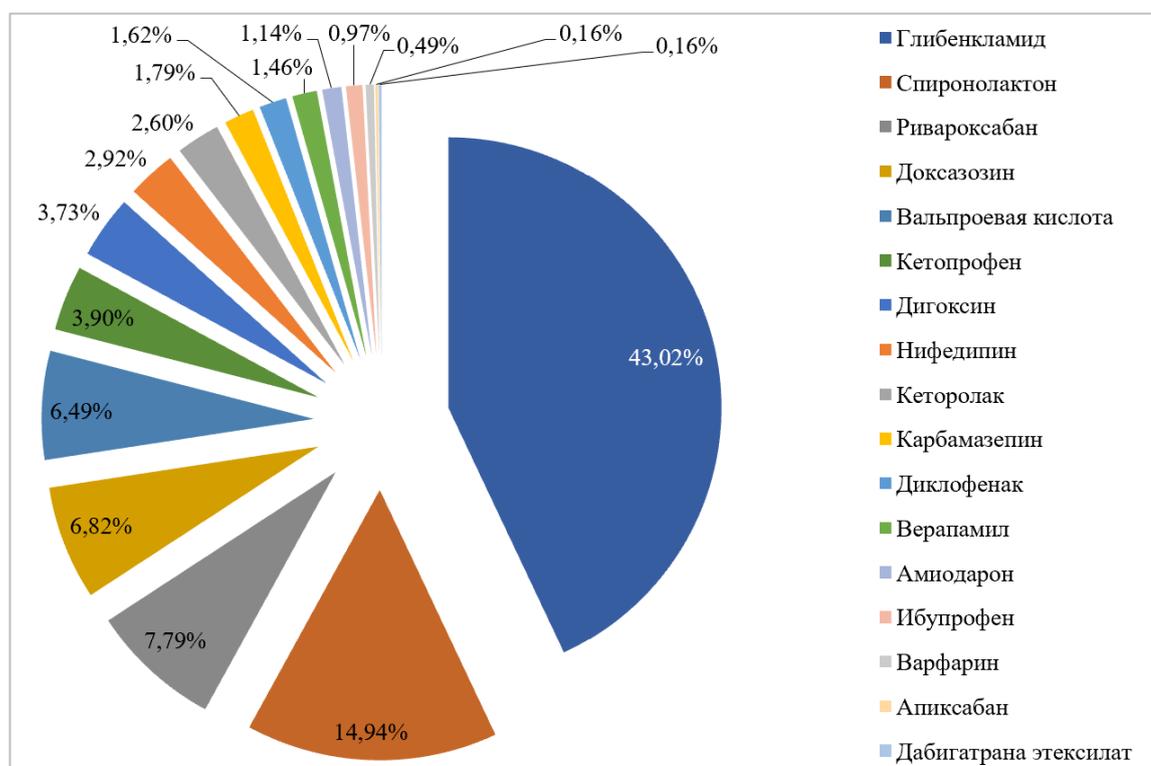


Рисунок 7 – Частота назначения различных лекарственных средств, потенциально неприемлемых для пожилых пациентов по критериям Бирса в рамках дополнительного льготного лекарственного обеспечения за 2022 год

На первом месте по частоте назначений среди потенциально неприемлемых лекарств (ПНЛ) для использования у пожилых назначался препарат сульфонилмочевины длительного действия – глибенкламид. Этот препарат занимает почти половину от всех назначений по всем годам наблюдения (2019 г. – 49,59%, 2020 г. – 49,16%, 2021 г. – 49,59% и 2022 г. – 43,02%). При назначении глибенкламида пациентам старше 65 лет возникает высокий риск тяжелой длительной гипогликемии (доказательства высокого качества) [27]. На втором месте по частоте назначения из списка ПНЛ был калийсберегающий диуретик – спиронолактон, относящийся к перечню «лекарственные средства, которых следует избегать или снижать дозы, опираясь на функцию почек у пожилых» согласно критериям Бирса 2019 года. Обоснованием для включения спиронолактона в список потенциально неприемлемых лекарств были данные клинических исследований, указывающих на высокий риск развития гиперкалиемии у пожилых на фоне лечения данным препаратом. В связи с этим, рекомендуется избегать назначение спиронолактона у пожилых. На третьем месте по частоте назначений в 2019 году был сердечный гликозид – дигоксин. Дигоксин не следует использовать в качестве препарата первой линии при фибрилляции предсердий, потому что есть более безопасные и эффективные альтернативы. При сердечной недостаточности доказательства эффективности и безопасности дигоксина противоречивы и низкого качества. Назначение дигоксина в высоких дозах (более 0,125 мг/в сутки) при сердечной недостаточности у пожилых, значительно увеличивают риск развития дигиталисной интоксикации [27].

В 2020 году по частоте назначений третье место среди ПНЛ занимало нестероидное противовоспалительное средство – кеторолак, которое следует использовать с осторожностью у пожилых людей с сердечной недостаточностью. Кроме того, все НПВС не рекомендуется назначать более чем на 10 дней в связи с высоким риском развития НПВС-гастропатии, при необходимости более длительного применения их следует назначать одновременно с ингибиторами протонной помпы. В целом, если суммировать частоту назначения всех применяемых НПВС (кетопрофен, кеторолак, диклофенак, ибупрофен) среди

пожилых пациентов, то оказывается, что НПВС были третьими по частоте назначения из ПНЛ ежегодно (2019-2022 гг). Так в 2019 году они составили 9,8% от всех ПНЛ, в 2020 году – 11,2%, в 2021 году – 6,48% и в 2022 году – 9,09%.

В 2021 году на четвертом месте, а в 2022 году уже на третьем месте по частоте назначения из ПНЛ был пероральный антикоагулянт – ривароксабан, который входит в перечень лекарственных средств, которые следует использовать с осторожностью у пациентов пожилого возраста в связи с повышенным риском развития желудочно-кишечных кровотечений по сравнению с варфарином и другими пероральными антикоагулянтами для длительного лечения венозной тромбоэмболии или фибрилляции предсердий [116].

В 2021 году на третьем месте, а в 2019 и 2022 годах на пятом месте по частоте назначения из ПНЛ был противоэпилептический препарат – вальпроевая кислота. В связи с особенностями фармакокинетики у лиц пожилого и старческого возраста, при назначении вальпроевой кислоты есть риск усиления эффекта и повышения частоты нежелательных лекарственных реакций при низком уровне альбуминов плазмы крови [27].

В 2019 году 249 пациентов старше 65 лет (34,4%) получали хотя бы один лекарственный препарат из списка ПНЛ, в 2020 году – 214 пациентов (31,2%), в 2021 году – 111 пациентов (19,9%) и в 2022 году – 159 пациентов (25,2%). В среднем, примерно, каждому четвертому пациенту старше 65 лет (28,2%) за весь период исследования был назначен хотя бы один препарат из категории ПНЛ по критериям Бирса.

Применение ПНЛ у пожилых пациентов ассоциируется с повышенным риском развития нежелательных лекарственных реакций. В целом, при назначении лечения пациентам пожилого возраста необходимо учитывать их возможную полиморбидность, а также фармакодинамические и фармакокинетические особенности организма.

Полученные данные свидетельствуют о частом назначении потенциально не рекомендованных ЛП пожилым пациентам согласно критериям Бирса (в среднем за 4 года – 28,2% пациентов старше 65 лет), в результате применения которых,

значительно увеличивается риск развития нежелательных лекарственных реакций и даже риск госпитализаций и смерти [19]. В качестве подтверждения выводов могут послужить результаты исследования ULISSE, где было обнаружено, что чем больше пациент получает потенциально не рекомендуемые ЛС, тем выше риск госпитализации [104].

В некоторых странах были проведены исследования для изучения взаимосвязи частоты назначения потенциально не рекомендуемых ЛС пожилым пациентам и возникновения нежелательных лекарственных реакции [19]. В одном из исследований, проведенном в Германии обнаружено, что 134 из 744 амбулаторных пациентов принимали ЛС из списка потенциально не рекомендованных ЛС по критериям Бирса [57]. В другом исследовании обнаружили, что почти каждый пятый пациент в 2003-2004 гг. получал хотя бы один потенциально не рекомендуемый препарат [124].

Таким образом, оценка рациональности лекарственной терапии пожилых пациентов в условиях поликлиники в рамках программы ДЛЛО за 2019-2022 годы показала, что в среднем в 11,0% случаев отпуска лекарств приходится на ЛС из группы ПНЛ по критериям Бирса, что потенциально увеличивает риски возникновения нежелательных лекарственных реакций у пожилых пациентов и снижение эффективности их фармакотерапии. Самым часто назначаемым ЛС из группы ПНЛ был глибенкламид – 40-70% случаев, спиронолактон в 10-16% случаев, НПВС (кетопрофен, кеторолак, диклофенак) назначались с частотой в среднем 9%.

### **3.2 Результаты изучения осведомленности потребителей о безопасной утилизации просроченных и неиспользованных лекарственных средств**

В перечень стратегий, рекомендуемых ВОЗ для минимизации выбросов в окружающую среду лекарственных средств относится просвещение широкой общественности о проблеме контаминации лекарственными средствами

окружающей среды и соответствующих методах надлежащей утилизации неиспользованных и просроченных лекарственных средств [65, 129].

Результаты зарубежных исследований по изучению осведомленности населения, медицинских работников и студентов медицинских университетов о надлежащей утилизации лекарственных средств, путем анкетирования, показывают на недостаточную осведомленность населения и ненадлежащую утилизацию лекарственных средств [129].

Исследование, проведенное в Бангладеш, показало, что студенты-фармацевты были плохо осведомлены о надлежащей утилизации ЛС и в 58% случаев утилизировали жидкие лекарственные формы смывая в канализацию, что в конечном итоге попадало в сточные воды [74]. Другое исследование, проведенное среди студентов-медиков из Индии, показало, что выбрасывание лекарств в бытовой мусор было самым распространенным методом утилизации просроченных лекарств [120]. Авторами исследований предложено включение в учебную программу медицинских направлений изучение безопасных и надлежащих методов утилизации лекарственных средств [70]. При поиске литературы не было найдено русскоязычных статей с анкетированием конечных потребителей лекарственных средств о проблеме лекарственного загрязнения окружающей среды.

### **3.2.1 Результаты анкетирования конечных потребителей и студентов медицинских вузов**

Целью анкетирования является первичная оценка отношения конечных потребителей лекарственных средств к проблеме нерационального применения и ненадлежащей утилизации ЛС. Анкетирование проводилось анонимно с использованием Google Forms. В исследовании приняли участие всего 328 респондентов: 123 (37,5%) студентов медицинских вузов и 205 (62,5%) конечных потребителей лекарственных средств. Анкетирование проводилось в период с октября 2022 года по январь 2024 года. Ссылка на опрос была распространена среди

респондентов через социальные сети. Средний возраст респондентов был  $28,22 \pm 1,10$  лет.

У 319 (97,26%) из 328 респондентов были домашние аптечки, у 9 респондентов (2,73%) аптечки отсутствовали.

У большинства респондентов (226 респондентов, 70,85%) домашняя аптечка хранилась в шкафу, у 1 респондента (0,31%) – в ванной, у 6 респондентов (1,88%) – в холодильнике, у 31 респондента (9,72%) – на кухне.

Согласно нормативным документам наиболее рациональным является хранение лекарственных средств в сухом, прохладном месте, вдали от отопительных приборов и в недоступном для детей месте. В холодильнике допускается хранение лекарственных средств, если об этом прописано в инструкции [15].

При анализе ответов установлено, что у 295 из 319 респондентов (92,48%) в аптечках преобладали лекарственные средства безрецептурного отпуска, у 24 (7,52%) – отпускаемые по рецепту. У 209 респондентов (65,52%) в аптечках преобладали НПВС, у 45 (14,11%) противовирусные средства, у 35 респондентов (10,97%) препараты для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и другие (таблица 4).

118 респондентов (36,99%) осуществляли пересмотр аптечки с целью выявить просроченные лекарственные средства раз в 6 месяцев, 94 (29,47%) – раз в год, 45 (14,11%) – раз в месяц, 44 (13,79%) – реже, чем за год и 18 (5,64%) респондентов ответили, что никогда не разбирали аптечку.

Чаще всего в аптечках респондентов истекали сроки годности у НПВС (15,05%), антибиотиков (13,79%), препаратов для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта (9,4%) и у других ЛС (таблица 5).

Таблица 4 – Число положительных ответов респондентов на вопрос: «Каких групп препаратов обычно больше в Вашей аптечке?» (множественный выбор, общее число ответов больше, чем опрошенных респондентов, имеющих аптечку, n=319)

Группа препаратов	Количество
Анестетики	1
Анксиолитики	1
Антибиотики	9
Антигипертензивные	5
Антигистаминные	13
Антисептики	6
БАД	7
Бронхолитики	1
Витамины	15
Глазные капли	2
Для лечения ЖКТ	35
Жаропонижающие	15
Иммуномодулирующие	1
Кардиологические	4
Ноотропы	2
НПВС	209
От боли в горле	5
Противовирусные	45
Противокашлевые	6
Разные	4
Сахароснижающие	2
Седативные	2
Сосудосуживающие	2
Общий итог	392

Таблица 5 – Число положительных ответов респондентов на вопрос: «У каких препаратов в Вашей аптечке чаще всего истекают сроки годности?» (множественный выбор. Общее число ответов больше, чем опрошенных респондентов, имеющих аптечку, n=319)

Группа препаратов	Количество
Антибиотики	44
Антигипертензивные	3
Антигистаминные	6
Антисептики	3
БАДы	3
Бронхолитики	1
Витамины	13
Глазные капли	13
Гормональные	1
Дерматологические	8
Для лечения ЖКТ	30
Жаропонижающие	9
Иммуносупрессанты	1
Кардиологические	1
Назальные капли/спреи	2
Не истекают	89
НПВС	48
Противовирусные	16
Противокашлевые	10
Разные	38
Сахароснижающие	1
Седативные	3
Общий итог	343

## Результаты анкетирования конечных потребителей

Среди конечных потребителей, принявших участие в анкетировании (всего 205 участников) 160 участников (78,05%) были пациентами (потребителями лекарственных средств), 45 участников (21,95%) – медицинскими работниками.

Анкетирование конечных потребителей и последующий анализ данных из 205 анкет показали, что конечные потребители ЛС устраивали разбор домашних аптек в среднем раз в год и вынуждены были избавляться от просроченных и ненужных лекарственных средств выбрасывая в общий бытовой мусор (172 ответов, 83,90%), так как пункты приема/контейнеры для отдельного сбора ЛС отсутствовали.

Конечные потребители ЛС (184 из 205 респондентов; 89,76%) были заинтересованы в надлежащей утилизации ЛС (рисунок 8а).

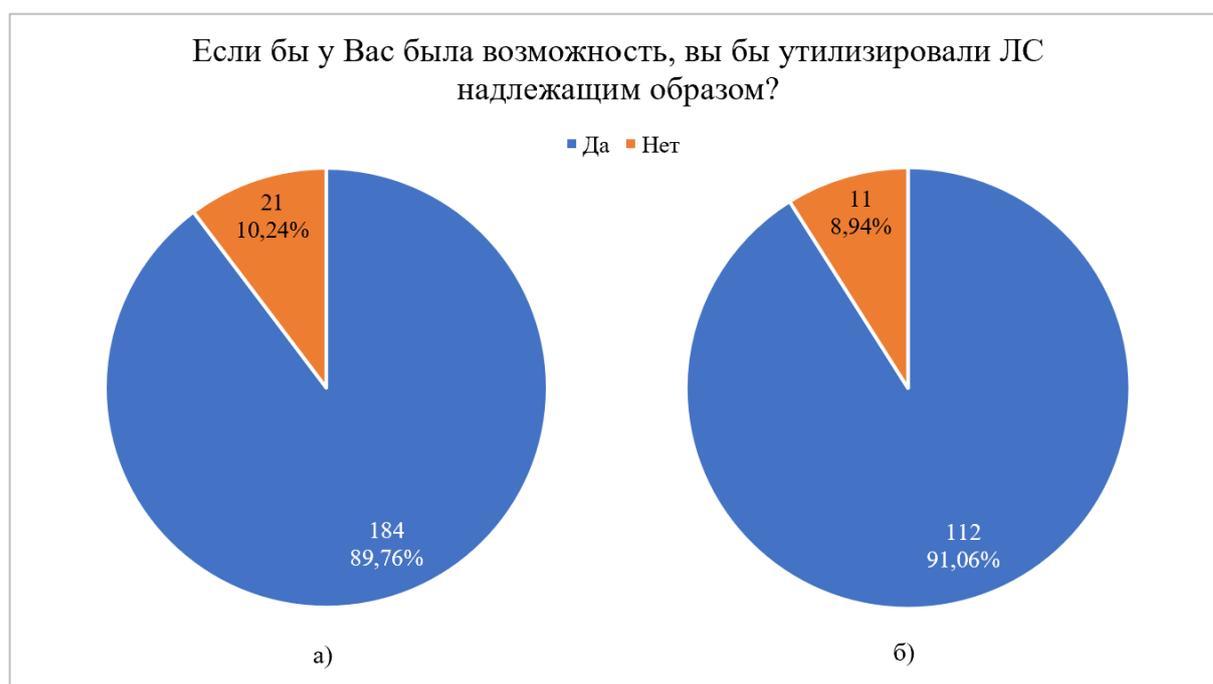


Рисунок 8 – Процент респондентов – а) конечных потребителей (n=205 – 100%) и б) студентов-медиков (n=123 – 100%), заинтересованных в надлежащей утилизации лекарственных средств из своей домашней аптечки по данным опроса

## Результаты анкетирования студентов медицинских вузов

Из 123 студентов-медиков 85 (69,11%) сообщили, что в рамках образовательной программы не изучали риски экологического загрязнения лекарственными средствами, тогда как 38 студентов-медиков (30,89%) – изучали. 55 студентов (44,72%) ответили, что не слышали ранее о существовании программы раздельного сбора просроченных лекарственных средств. Однако, 91,06% студентов (112 из 123) проявили заинтересованность и ответили, что при наличии специальных пунктов сбора для просроченных и неиспользованных лекарственных средств воспользовались бы ими (см. рисунок 8б).

Таким образом, на основании опроса конечных потребителей лекарственных средств и студентов-медиков, проведенного с помощью Google Forms, установлено, что ненадлежащая утилизация лекарственных средств и ее возможные последствия вызывают обеспокоенность среди населения. Конечные потребители лекарственных средств заинтересованы и поддерживают инициативу создания специальных пунктов сбора просроченных и неиспользованных лекарственных средств для дальнейшей надлежащей их утилизации. По мнению Всемирной организации здравоохранения, осведомленность конечных потребителей о проблеме лекарственной контаминации окружающей среды играет важную роль в минимизации попадания лекарственных средств в окружающую среду [123]. Полученные данные подчеркивают глобальность проблемы ненадлежащей утилизации лекарственных средств и отсутствия возможности сдачи лекарственных средств на надлежащую утилизацию из-за отсутствия специальных пунктов приема просроченных и неиспользованных лекарственных средств в Республике Татарстан и в Российской Федерации в целом. При этом большинство конечных потребителей проявили заинтересованность и осведомленность по данной проблеме. Полученные результаты соответствуют выводам систематического обзора 2017 года, который объединил результаты исследований на основе опросов осведомленности конечных потребителей о надлежащей утилизации лекарственных средств в период с 2005 по 2015. Во всем мире наиболее

распространенным методом утилизации неиспользованных лекарственных средств является выбрасывание в общий бытовой мусор, только в Швеции и Германии практика возврата просроченных и неиспользованных лекарственных средств практиковалась в большей степени. Во многих странах респонденты отметили отсутствие адекватной информации и четкой инструкции о надлежащих способах утилизации просроченных лекарственных средств [94].

### **3.2.2 Результаты АТХ/DDD-анализа лекарственных средств, собранных путем организации отдельного сбора просроченных и неиспользованных препаратов**

При изучении рациональности использования лекарственных средств в рамках программы ДЛЮ в условиях городской поликлиники с использованием АВС/VEN-анализа было установлено нерациональное расходование бюджета на ЛС, а при изучении назначений ЛС пожилым пациентам установлены случаи полипрагмазии и избыточного назначения пациентам старше 65 лет потенциально не рекомендованных ЛС. Эти данные позволяют сделать вывод о нерациональности фармакотерапии. Кроме того, по данным анкетирования конечных потребителей было установлено, что конечные потребители заинтересованы в надлежащей утилизации лекарственных средств и готовы сдавать просроченные и неиспользованные ЛС в специальные пункты сбора (89,7% положительных ответов) (см. рисунок 8а). Все это послужило основанием для организации сбора просроченных и неиспользованных ЛС от населения в рамках данного диссертационного исследования. Целью сбора была реальная оценка практической реализации потребности населения в сдаче ЛС, а также количественный и качественный анализ препаратов, которые приобретались, но не использовались и выбрасывались в бытовые отходы, создавая потенциальную угрозу для окружающей среды.

В рамках данной диссертационной работы, в двух поликлиниках города Казани были организованы пункты сбора просроченных и неиспользованных ЛС.

За период с ноября 2022 по апрель 2024 было собрано 4737 торговых наименований лекарственных средств с уникальной серией от производителя (далее – торговые наименования ЛС) или 707 МНН и 195 биологически активных добавок (БАД) или 243 кг ЛС и БАДов (в первичной упаковке), которые в дальнейшем были переданы для надлежащей утилизации в утилизирующую компанию «Таланид-ЭКО», имеющую лицензию на утилизацию отходов класса «Г».

Из 4737 собранных торговых наименований ЛС 3287 (69,4%) приходились на твердую лекарственную форму, 1100 (23,2%) – на жидкую форму, 350 (7,4%) – на мягкую форму.

Всего из 4737 торговых наименований лекарственных средств 2588 (54,6%) лекарственных средств были отечественного производства, 2149 (45,3%) лекарственных средств – зарубежного производства. Из 4737 торговых наименований ЛС 4006 (84,5%) были с истекшим сроком годности, 258 (5,4%) с действующим сроком годности, у 473 (9,99%) ЛС срок годности не определен по причине не целостности упаковки (рисунок 9).

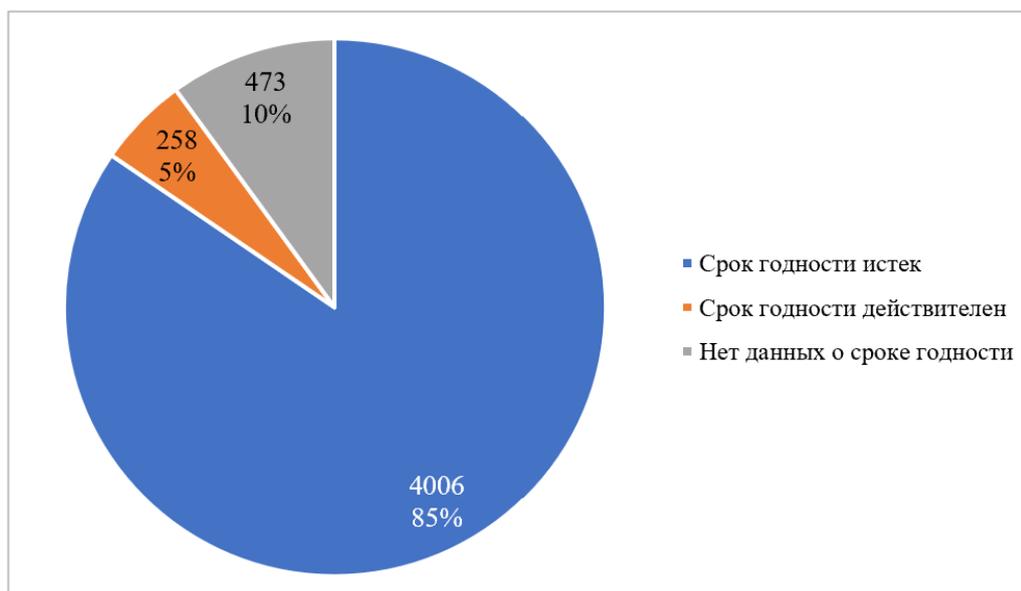


Рисунок 9 – Распределение ЛС по срокам годности (торговые наименования 4737 – 100%)

АТХ/DDD-анализ используется с начала 1970-х годов для оценки потребления лекарственных средств на национальном и международном уровнях,

для анализа потребления средних суточных доз ЛС по основному показанию у взрослых. Данный метод был выбран для количественного определения средних суточных доз лекарственных средств, собранных путем отдельного сбора просроченных и неиспользованных лекарственных средств у населения. С помощью DDD-анализа можно определить сколько средних терапевтических доз и какие лекарственные средства были сданы на утилизацию. Это особенно важно, так как данные о количестве таблеток, упаковок, их стоимости или содержания действующего вещества недостаточны для количественного представления о потреблении лекарственных средств. Благодаря DDD-анализу было посчитано количество терапевтических доз ЛС, которые были утилизированы надлежащим образом за период сбора.

#### **АТХ-анализ собранных для утилизации просроченных и неиспользованных ЛС в поликлиниках г. Казани**

Анатомо-терапевтичеко-химическая классификация – международная система классификации лекарственных средств ВОЗ, широко используется во многих странах для изучения обращения ЛС [39].

При проведении АТХ-анализа по основной анатомической группе (1-й уровень) выявлено, что чаще всего были сданы на утилизацию препараты из группы А (Пищеварительный тракт и обмен веществ), С (Сердечно-сосудистая система), N (Нервная система), R (Дыхательная система), J (Противомикробные препараты системного действия), М (Костно-мышечная система) и другие (рисунок 10). За 100% в данном расчете принимали число упаковок с одной уникальной серией от производителя, всего было таких упаковок 4737 шт.

Среди препаратов группы А (Пищеварительный тракт и обмен веществ) преобладают следующие лекарственные средства: ферменты (панкреатин 8%), омепразол (5%), активированный уголь (5%), дротаверин (5%) (рисунок 11).

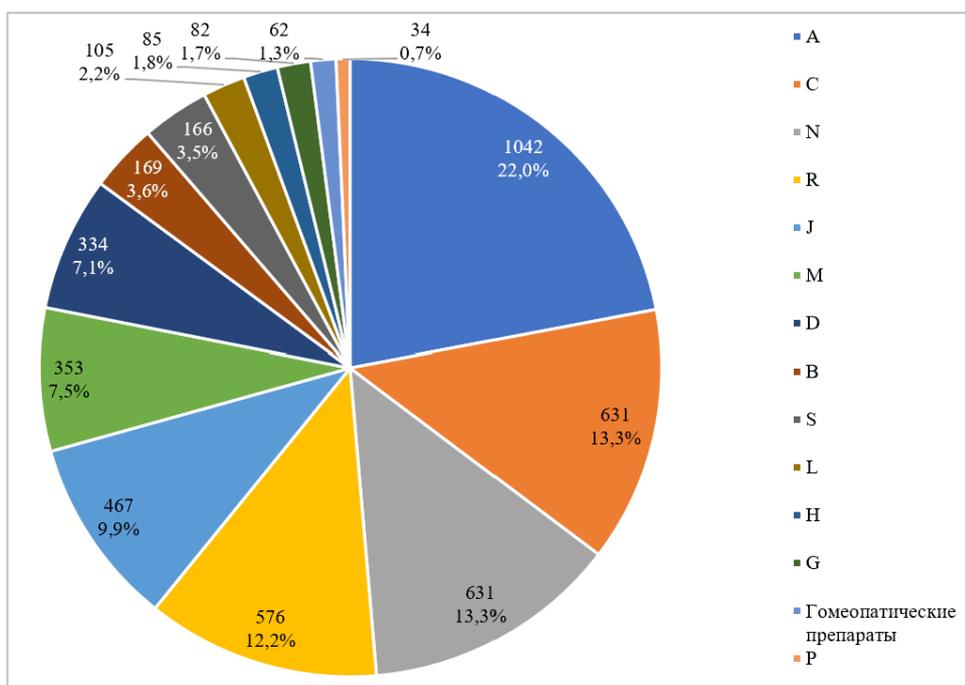


Рисунок 10 – Распределение утилизированных лекарственных средств по АТХ-классификации по числу собранных лекарственных средств (общее число собранных упаковок лекарственных средств, n=4737 – 100%)

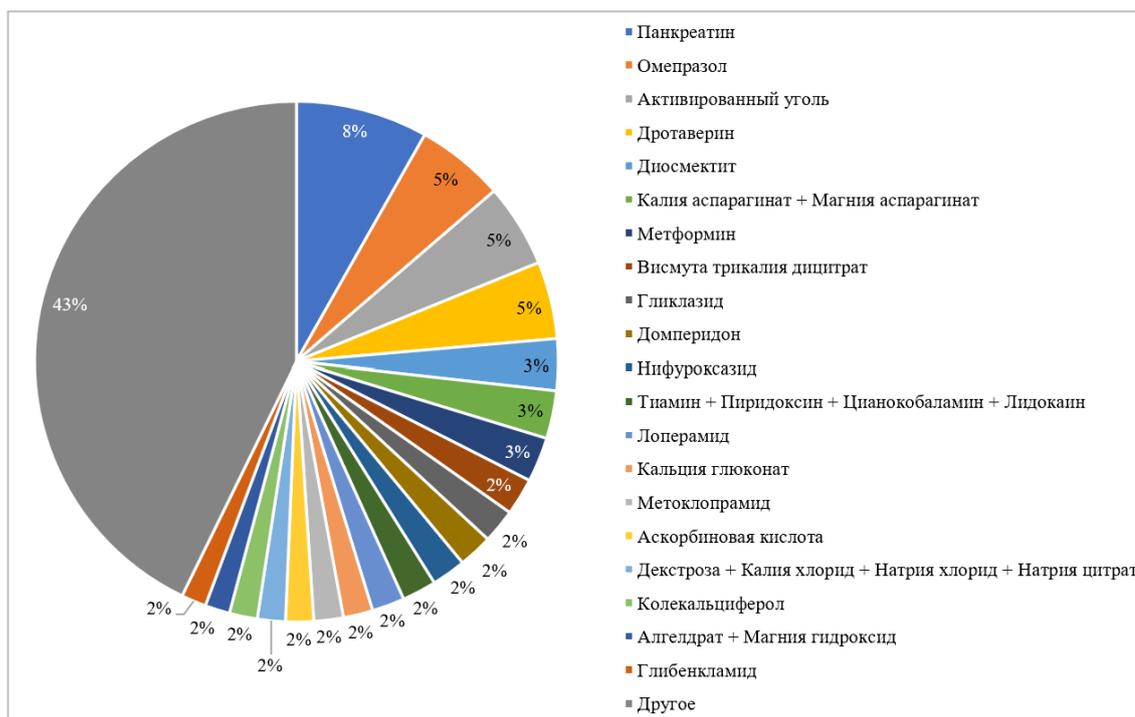


Рисунок 11 – Лекарственные средства, собранные для утилизации из группы А (Пищеварительный тракт и обмен веществ) по АТХ-классификации по количеству собранных упаковок лекарственных средств (n=1042 – 100%)

Примечание – категория «другое» включает лекарственные средства, собранные по количеству меньше 2%

Среди препаратов группы С (Сердечно-сосудистая система) больше всего для утилизации по числу торговых наименований лекарственных средств с уникальной серией от производителя собраны следующие ЛС: бисопролол (6%), аторвастатин (5%), левоментола раствор в ментил изовалерате (5%), каптоприл (4%) (рисунок 12).

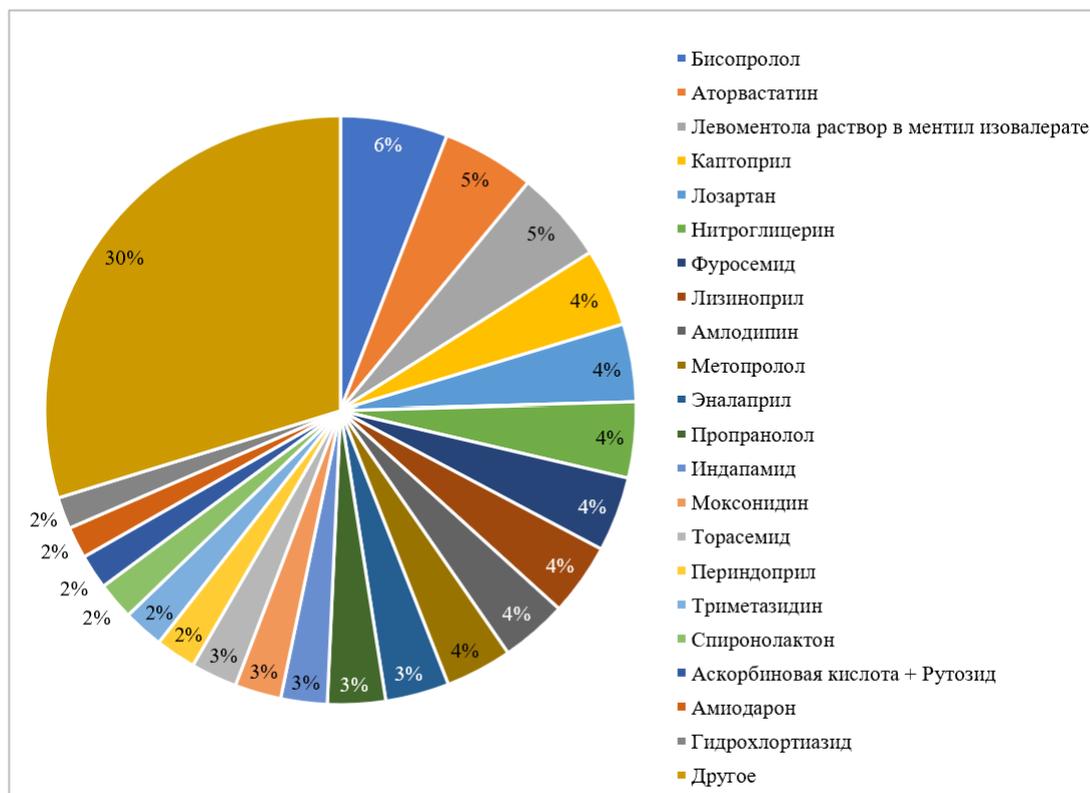


Рисунок 12 – Распределение утилизированных лекарственных средств в группе С (Сердечно-сосудистая система) по АТХ-классификации по количеству собранных упаковок лекарственных средств (n=631 – 100%)

Примечание – категория «другое» включает лекарственные средства, собранные по количеству меньше 2%

Среди препаратов группы N (Нервная система) собраны следующие ЛС: парацетамол (15%), ацетилсалициловая кислота (6%), комбинированные ЛС, содержащие метамизол натрия, питофенон и фенпивериния бромид (6%) и этилметилгидроксипиридина сукцинат (5%) (рисунок 13).

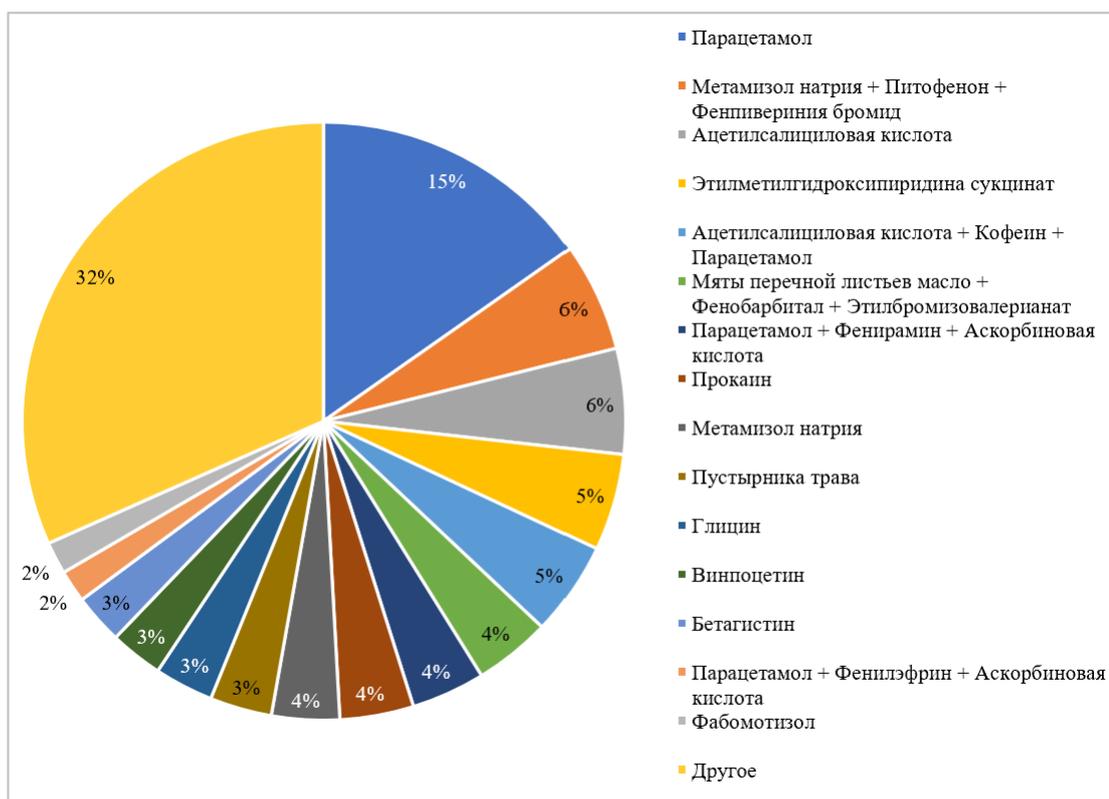


Рисунок 13 – Распределение утилизированных лекарственных средств в группе N (Нервная система) по АТХ-классификации по количеству собранных упаковок лекарственных средств (n=631 – 100%)

Примечание – категория «другое» включает лекарственные средства, собранные по количеству меньше 2%

Группа R (Дыхательная система) в собранных ЛС представлена: амброксол (7%), цетиризин (7%), ацетилцистеин (6%), алтея лекарственного травы экстракт (5%) (рисунок 14).

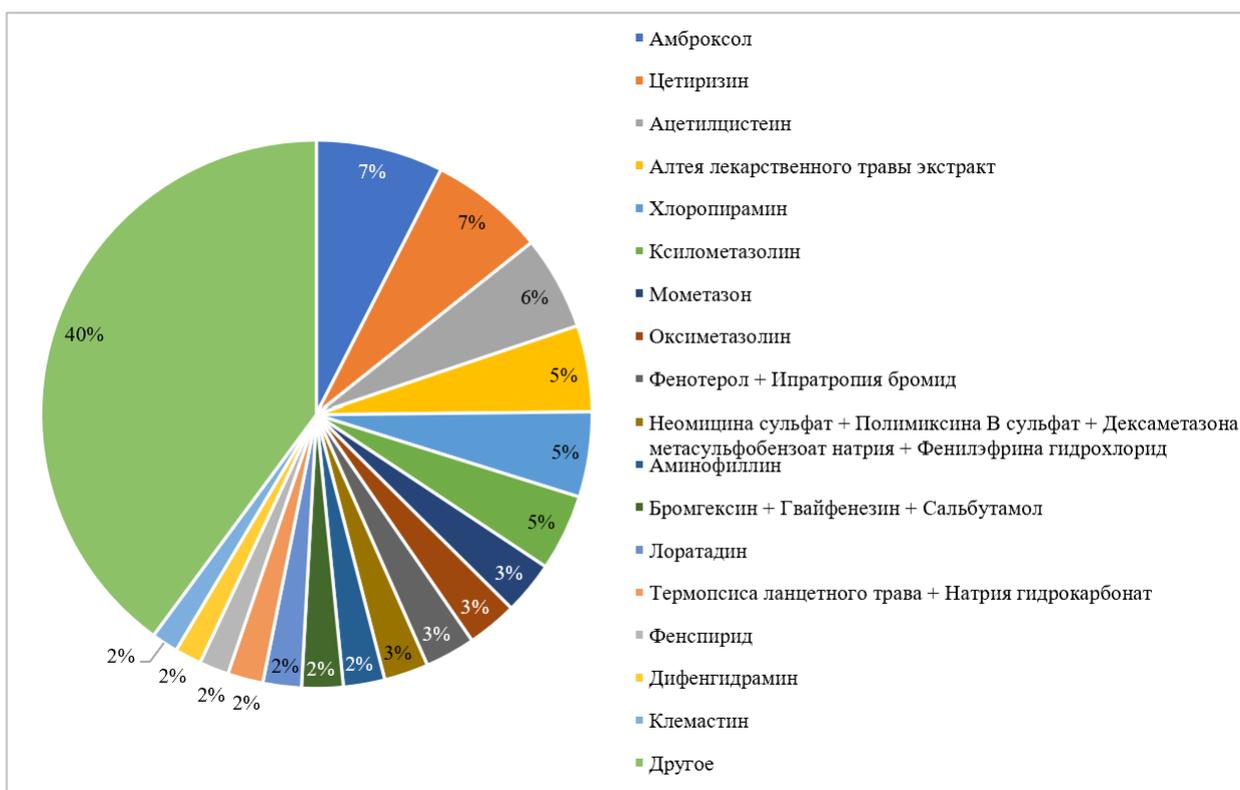


Рисунок 14 – Распределение утилизированных лекарственных средств в группе R (Дыхательная система) по АТХ-классификации по количеству собранных упаковок лекарственных средств (n=576 – 100%)

Примечание – категория «другое» включает лекарственные средства, собранные по количеству меньше 2%

Среди препаратов группы J (Противомикробные препараты системного действия) преобладают торговые названия лекарственных средств, содержащих амоксициллин (11%), амоксициллин и клавулановая кислота (11%), умифеновир (7%) и ацикловир (6%) (рисунок 15).

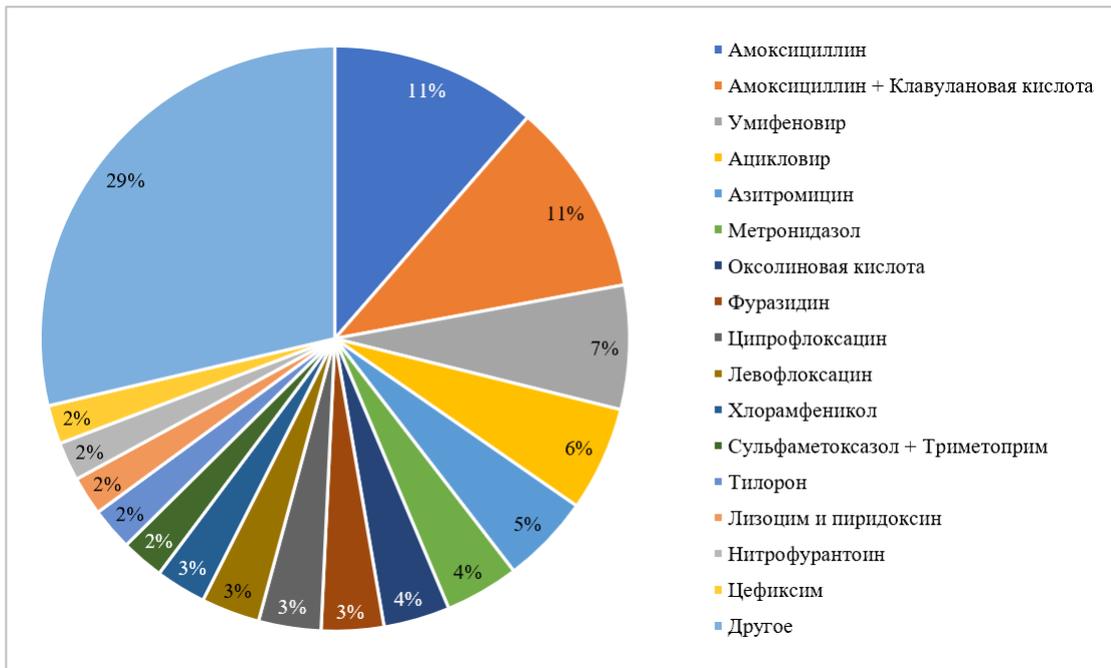


Рисунок 15 – Распределение утилизированных лекарственных средств в группе J (Противомикробные препараты системного действия) по АТХ-классификации по количеству собранных упаковок лекарственных средств (n=467 – 100%)

Примечание – категория «другое» включает лекарственные средства, собранные по количеству меньше 2%

Из группы М (Костно-мышечная система) собраны: нимесулид (14%), ибупрофен (12%), диклофенак (11%), кеторолак (10%) и толперизон (7%) (рисунок 16).

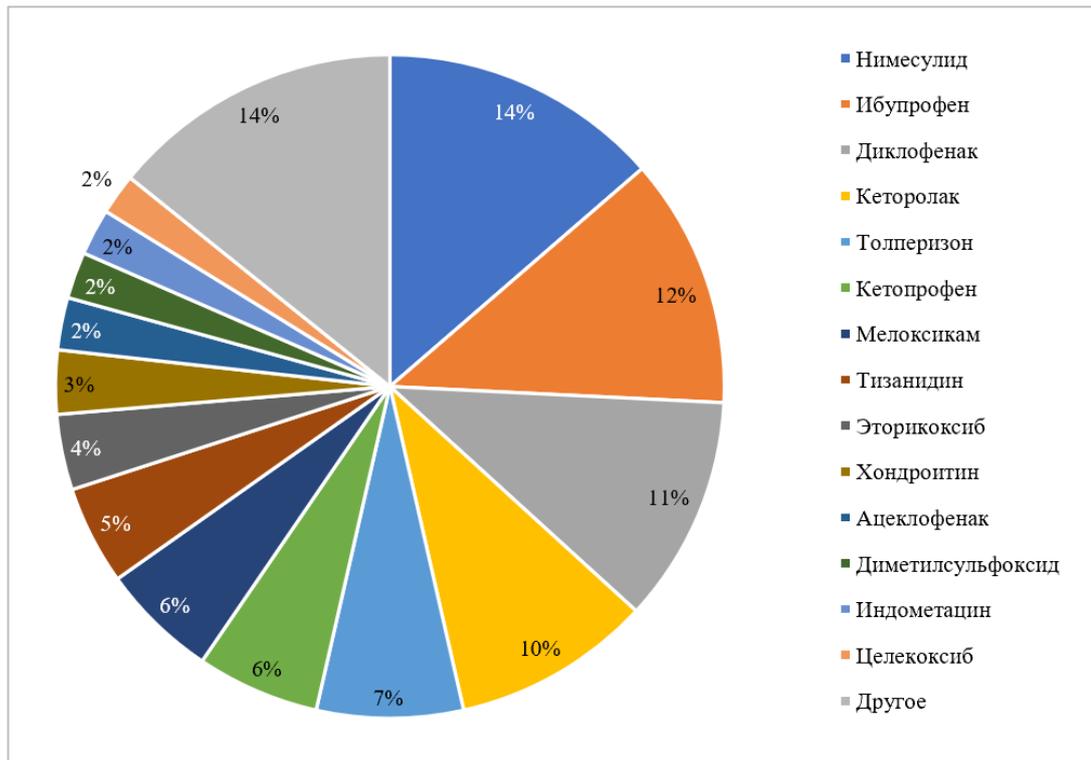


Рисунок 16 – Распределение утилизированных лекарственных средств в группе М (Костно-мышечная система) по АТХ-классификации по количеству собранных упаковок лекарственных средств (n=353 – 100%)

Примечание – категория «другое» включает лекарственные средства, собранные по количеству меньше 2%

### **DDD-анализ собранных для утилизации просроченных и неиспользованных лекарственных средств в поликлиниках г. Казани**

DDD-анализ проведен для лекарственных средств, для которых присвоена средняя суточная доза (DDD) согласно АТХ/DDD-классификации Всемирной организацией здравоохранения [41].

Всего было собрано 4737 торговых наименований лекарственных средств или 707 МНН. Из них для 2793 торговых наименований или 299 МНН присвоены DDD. У некоторых МНН в зависимости от лекарственной формы DDD могут отличаться или вообще отсутствовать. Например, у нитроглицерина DDD составляет 5 мг для таблеток и 2,5 мг для спрея, у диклофенака DDD составляет 100 мг для всех форм, кроме мазей (для наружных форм DDD отсутствует). Также ряд МНН имеют более

одного кода АТХ, и в зависимости от этого DDD для разных кодов отличается. Ацетилсалициловая кислота в дозировке до 375 мг по АТХ классификации относится к группе В01 Антитромботические средства (В01АС06), в дозировке 500 мг относится к группе N02 Анальгетики (N02BA01). Ацетилсалициловая кислота в качестве антитромботического средства имеет DDD 100 мг, в качестве анальгетика – 3 г.

Остальные 1944 торговых наименований или 429 МНН в дальнейшем DDD-анализе не учитывались, т. к. для этих МНН и некоторых комбинированных ЛС DDD не определены. Биологические активные добавки (195 торговых наименований) не являются лекарственными средствами, поэтому для этой категории не присваивается АТХ-код и DDD. Список лекарственных средств и биологически активных добавок без DDD приведены в приложениях 2, 3, 4.

На сегодняшний день отсутствуют какие-либо рекомендации по количественной и качественной оценке утилизируемых лекарственных средств. Такой анализ может быть важен для оценки рациональности использования лекарственных средств и быть составной частью анализа истинного потребления, так как не все ЛС, отпущенные пациентам в аптеке, ими употребляется. Расчет количества лекарственных средств в единицах массы (мг) не отражает их реальное потребление (утилизацию). Например, средняя суточная доза парацетамола составляет 3 г, а диклофенака – 100 мг. Однако суточные терапевтические дозы (DDD) у обоих препаратов будут равнозначными, то есть терапевтический эффект от 3 г парацетамола и 100 мг диклофенака одинаковый, соответственно, экологический риск будет одинаковый несмотря на разницу в массе или дозе. Поэтому, считать, что 3 г парацетамола больше, чем 100 мг диклофенака некорректно. Для оценки потенциального риска контаминации окружающей среды лекарственными средствами учитывали их количество в средних терапевтических дозах (DDD). Именно дозы определяют степень риска фармакологического или токсического эффекта ЛС на биологические объекты.

Наибольшее количество доз лекарственных средств по DDD-анализу было собрано из группы С Сердечно-сосудистая система – 25,6% (рисунок 17). Если

сравнивать с распределением ЛС (в мг) по группам в соответствии с АТХ-классификацией, то наибольшее количество ЛС собрано из группы А (Пищеварительный тракт и обмен веществ) – 41,5% (рисунок 18).

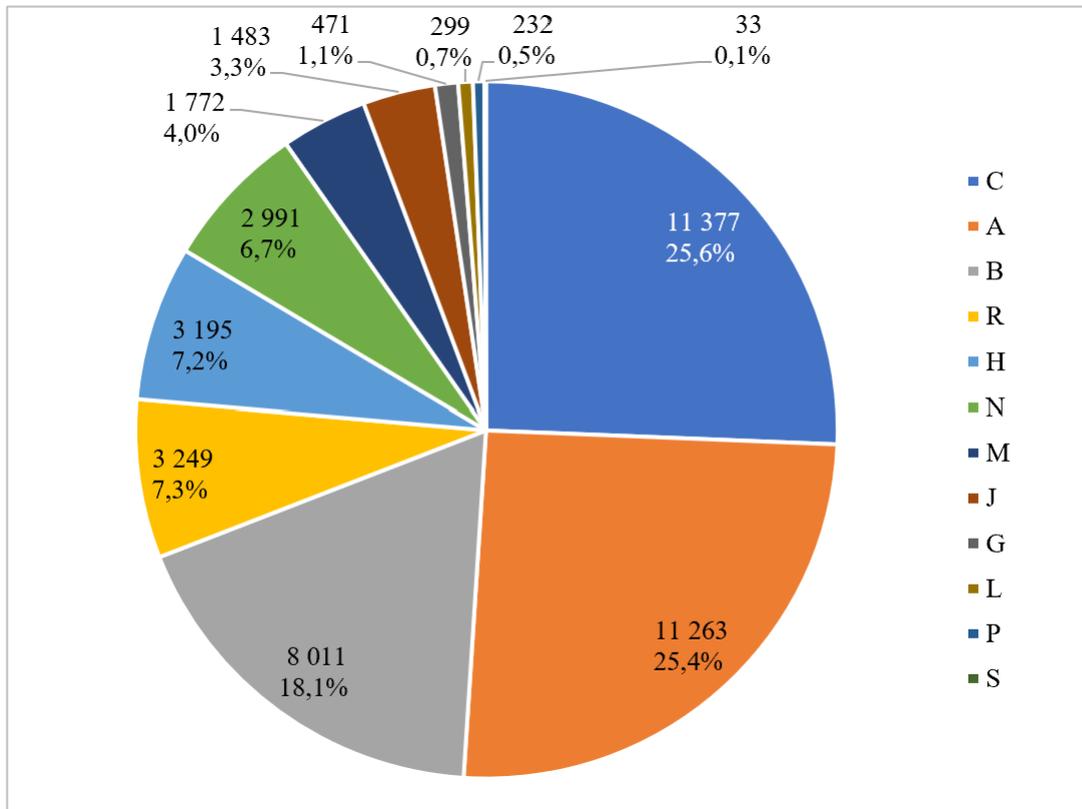


Рисунок 17 – Распределение утилизированных лекарственных средств по количеству средних суточных доз (АТХ/DDD-анализ) (общее число DDD утилизированных лекарственных средств 44376 DDD – 100%)

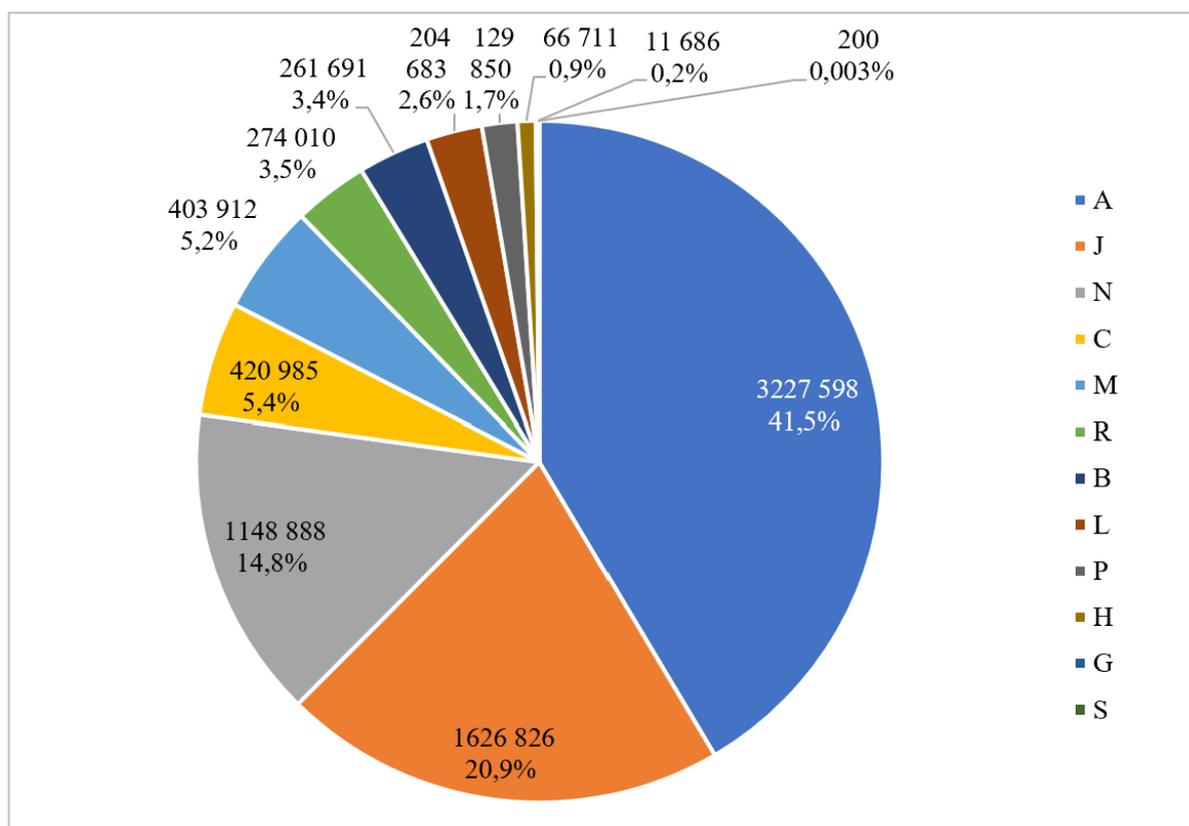


Рисунок 18 – Распределение АТХ групп утилизированных лекарственных средств по числу собранных лекарственных средств в мг (общее число собранных лекарственных средств 7777039 мг – 100%)

В группе С (Сердечно-сосудистая система) было собрано всего 50 МНН ЛС, или 11377,34 DDD. Для сравнительного анализа выделили 17 МНН с наибольшим количеством собранных DDD. При подсчете количества ЛС в мг, наибольшее количество собрано амиодарона – 86600 мг. Если считать дозы собранных лекарственных средств для лечения сердечно-сосудистой системы по средним терапевтическим дозам (DDD), то наибольшее количество доз приходится на аторвастатин – 1232 DDD, что является значительно более значимым, чем у амиодарона – 433 DDD. Наибольшее количество доз было собрано аторвастатина – 1232 DDD, амлодипина – 996 DDD, фуросемида – 894,50 DDD, телмисартана – 758 DDD, лизиноприла – 683,25 DDD, бисопролола – 557,25 DDD, розувастатина – 542 DDD, периндоприла – 459,75 DDD, триметазида – 456,38 DDD, амиодарона – 433 DDD и эналаприла – 420,75 DDD, нитроглицерина – 332,80 DDD, кандесартана –

276 DDD, моксонидина – 273,33 DDD, каптоприла – 269 DDD и гидрохлортиазида – 228 DDD (рисунок 19, приложение 5).

Таким образом, с целью безопасной утилизации из группы сердечно-сосудистых ЛС (код АТХ С) было собрано 50 МНН ЛС (11377,34 DDD) (рисунок 20, приложение 5). В категорию «другие» включены МНН с меньшим количество собранных средних терапевтических доз (меньше 2%).

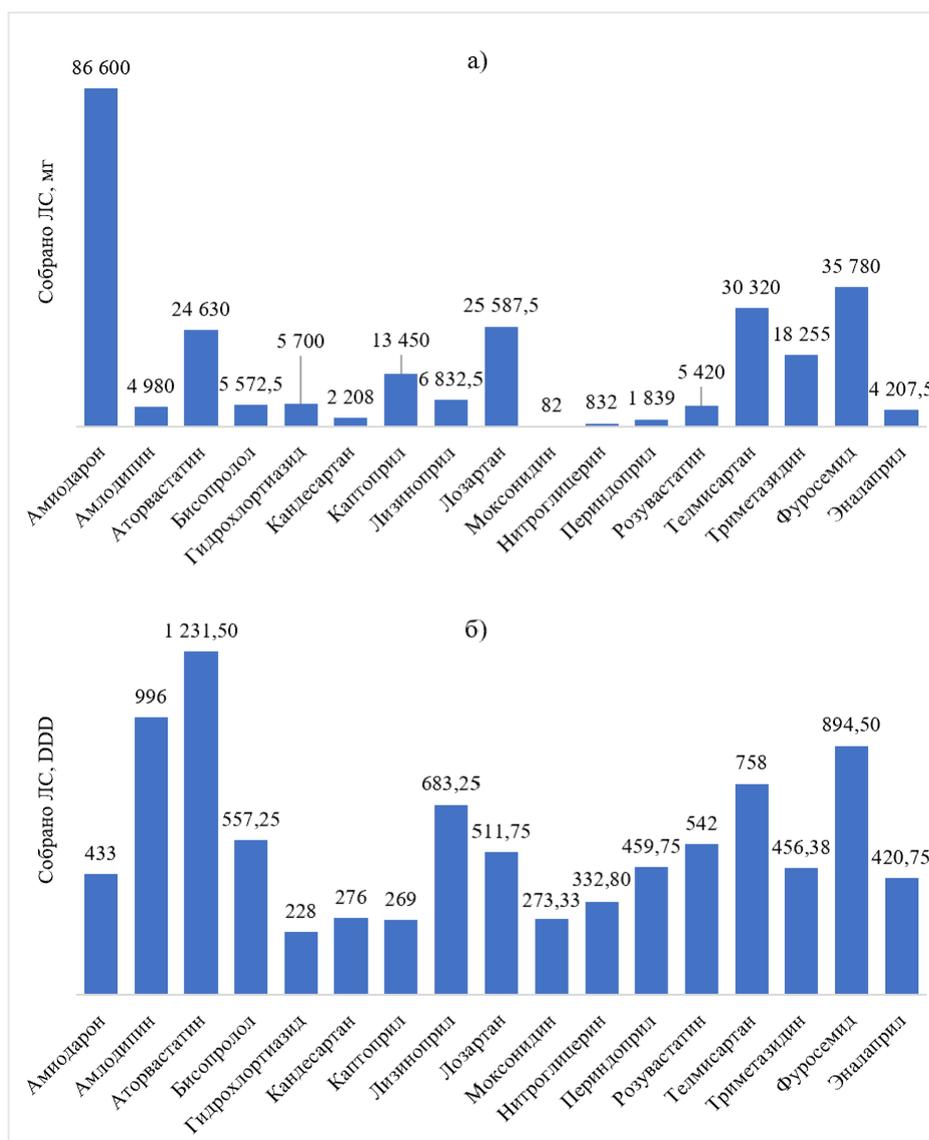


Рисунок 19 – Сравнительный анализ ЛС, собранных для безопасной утилизации: а) по массе вещества (мг); б) по DDD

Примечание – для сравнительного анализа выделено 17 ЛС с наибольшим количеством собранных DDD

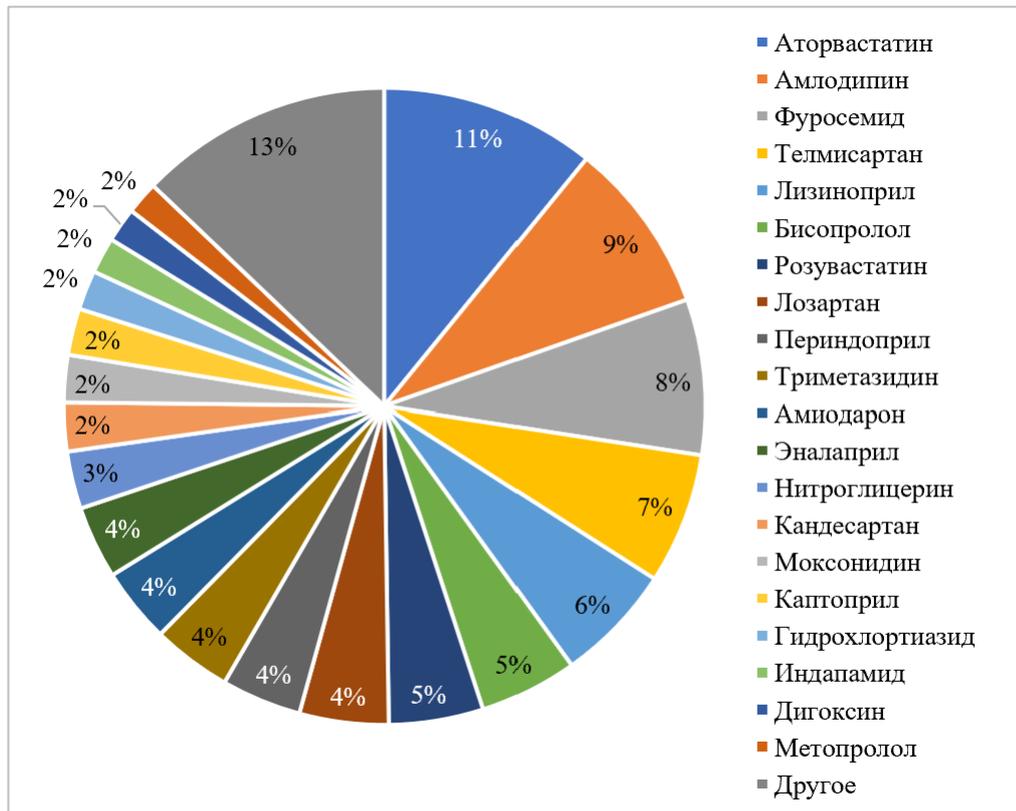


Рисунок 20 – ЛС, собранные для безопасной утилизации из группы С в DDD (n=11377,34 – 100%)

Примечание – категория «другое» включает лекарственные средства, собранные по количеству меньше 2%

В группе А (Пищеварительный тракт и обмен веществ) было собрано всего 59 МНН ЛС, которым присвоено DDD (11263,31 DDD). Наибольшее количество средних терапевтических доз (DDD) собрано колекальциферола – 4112,5 DDD (37%), гликлазида – 1223 DDD (11%), омепразола – 939,50 DDD (8%), аскорбиновой кислоты – 727 DDD (7%), глибенкламида – 613,35 DDD (5%), метформина – 592,33 DDD (5%), дротаверина – 487,20 DDD (4%) и ретинола пальмитат + альфа-токоферола ацетата – 314 DDD (2%) (рисунок 21, приложение 5). В категорию «другие» включены МНН с меньшим количеством собранных средних терапевтических доз (меньше 2%).

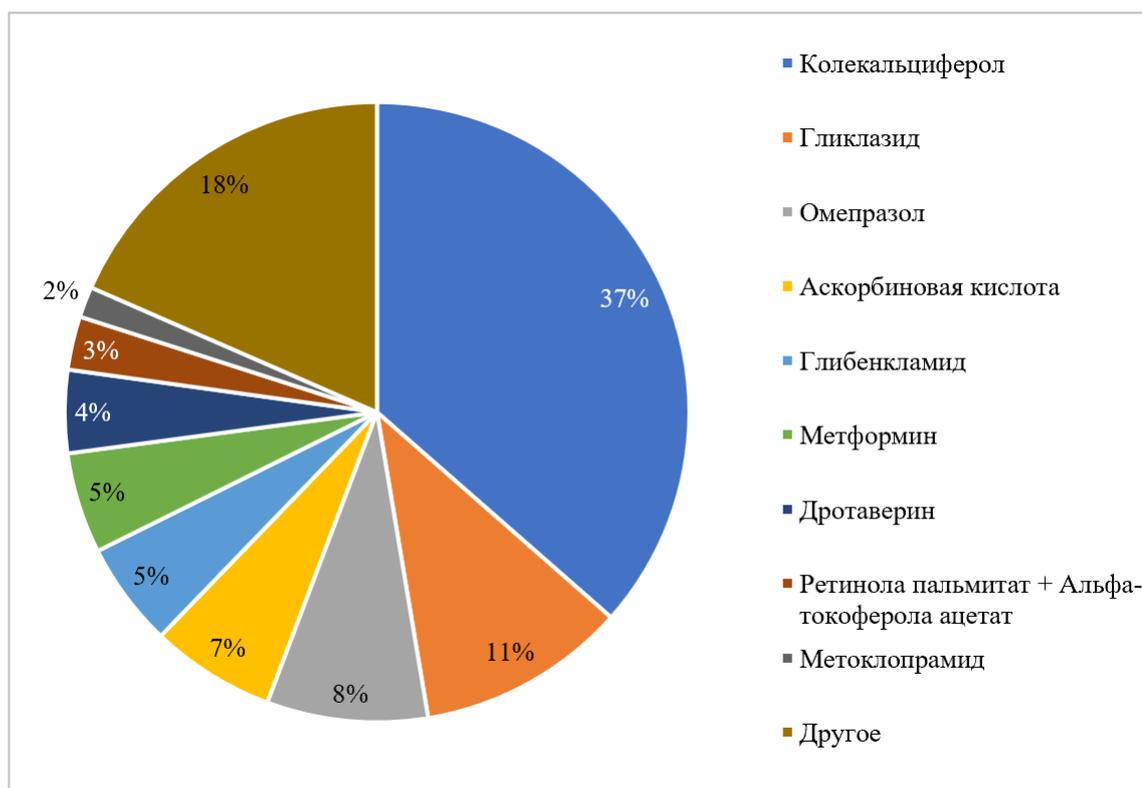


Рисунок 21 – ЛС, собранные для безопасной утилизации из группы А в DDD (n=11263,31 – 100%)

Примечание – категория «другое» включает лекарственные средства, собранные по количеству меньше 2%

В группе В (Кровь и система кроветворения) собрано всего 15 МНН ЛС (8011 DDD). Из них наибольшее количество средних терапевтических доз собрано у цианкобаламина – 2800 DDD (35%), фолиевой кислоты – 2022,50 DDD (25%), ацетилсалициловой кислоты – 1946,50 DDD (25%), клопидогрела – 334 DDD (4%), варфарина – 222,33 DDD (3%), аписабана – 182 DDD (2%), железа (III) гидроксид полимальтозата – 177,59 DDD (2%) (рисунок 22, приложение 5). В категорию «другие» включены МНН с меньшим количеством собранных средних терапевтических доз (меньше 2%).

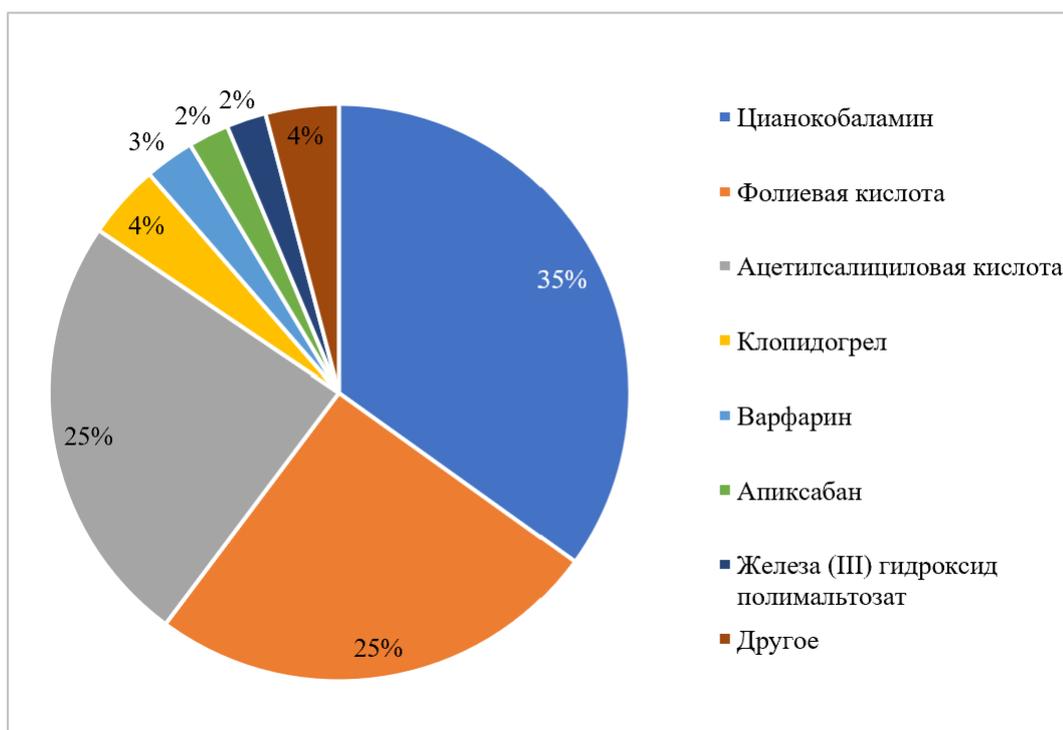


Рисунок 22 – ЛС, собранные для безопасной утилизации из группы В в DDD (n=8011,44 – 100%)

Примечание – категория «другое» включает лекарственные средства, собранные по количеству меньше 2%

В группе R (Дыхательная система) собрано всего 37 МНН ЛС (3248,86 DDD). Наибольшее количество средних терапевтических доз собрано у мометазона – 510 DDD (16%), нафазолина – 350 DDD (11%), ксилометазолина – 280 DDD (9%), дименгидрината – 250 DDD (8%), оксиметазолина – 228,5 DDD (7%), ацетилцистеина – 165 DDD (5%), доксиламина – 154,8 DDD (5%), беклометазона – 150 DDD (5%), амброксола – 126,08 DDD (4%) (рисунок 23, приложение 5). В категорию «другие» включены МНН с меньшим количеством собранных средних терапевтических доз (меньше 2%).

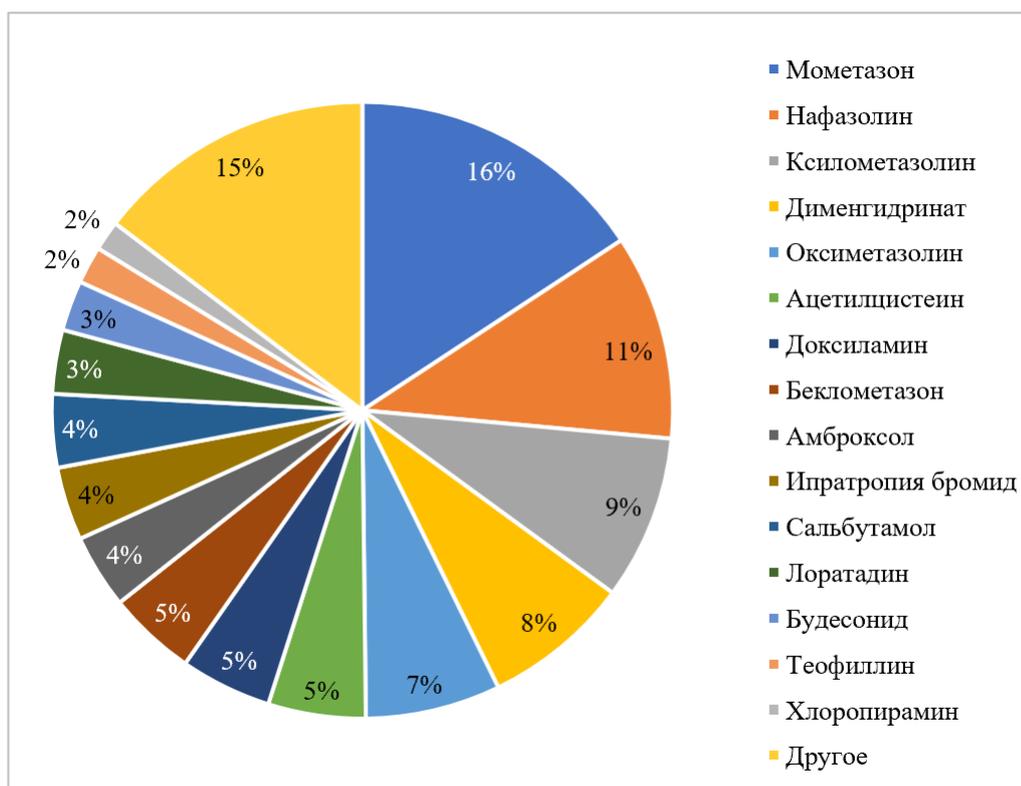


Рисунок 23 – ЛС, собранные для безопасной утилизации из группы R в DDD (n=3248,86 – 100%)

Примечание – категория «другое» включает лекарственные средства, собранные по количеству меньше 2%

В группе H (Гормональные препараты системного действия, кроме половых гормонов и инсулинов) собрали всего 8 МНН (3194,51 DDD), из них преднизолона было собрано 2079 DDD (65%), дексаметазона – 766,67 DDD (24%), левотироксина натрия – 253,56 DDD (8%), калия йодида – 42,62 DDD, тиамазола – 38 DDD, триамцинолона – 10,67 DDD, метилпреднизолона – 2,67 DDD и бетаметазона натрия – 1,33 DDD (рисунок 24, приложение 5).

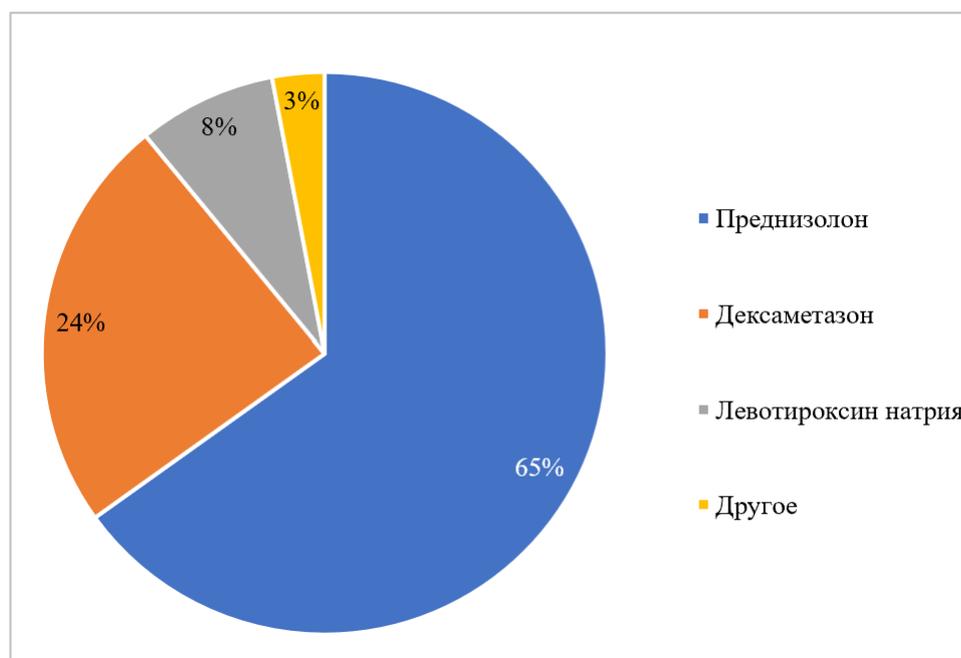


Рисунок 24 – ЛС, собранные для безопасной утилизации из группы Н в DDD (n=3194,51 – 100%)

Примечание – категория «другое» включает лекарственные средства, собранные по количеству меньше 2%

В группе N (Нервная система) собрано всего 42 МНН ЛС (2991,29 DDD). Из них наибольшее количество средних терапевтических доз собрано пираретама в комбинации с циннаризином – 773,33 DDD (26%), далее бетагистина – 385,67 DDD (13%), винпоцетина – 227 DDD (8%), мемантина – 226 DDD (8%), сертралина – 155 DDD (5%), парацетамола – 133,17 DDD (4%) (рисунок 25, приложение 5).

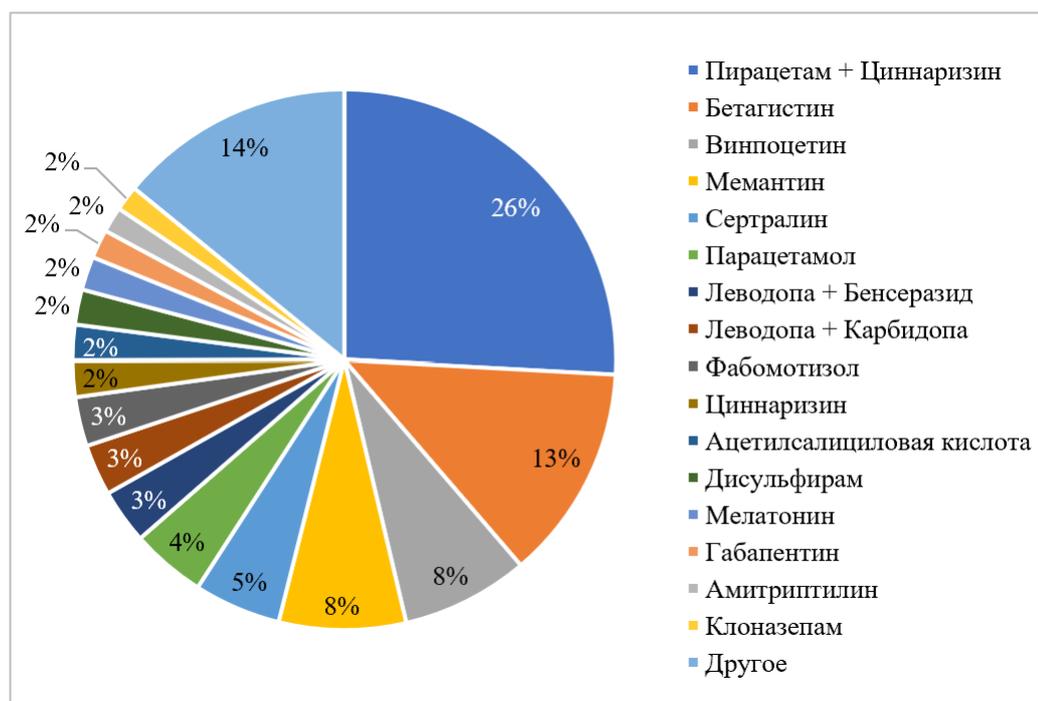


Рисунок 25 – ЛС, собранные для безопасной утилизации из группы N в DDD (n=2991,29 – 100%)

Примечание – категория «другое» включает лекарственные средства, собранные по количеству меньше 2%

В группе М (Костно-мышечная система) собрано всего 22 МНН ЛС (1771,60 DDD). Из них наибольшее количество средних терапевтических доз собрано у толперизона – 278,5 DDD (16%), нимесулида – 234,5 DDD (13%), мелоксикама – 201 DDD (11%), эторикоксиба – 177 DDD (10%), диклофенака – 146 DDD (8%), кеторолака – 125,67 DDD (7%), кетопрофена – 121,67 DDD (7%), ибупрофена – 111,08 DDD (6%) (рисунок 26, приложение 5).

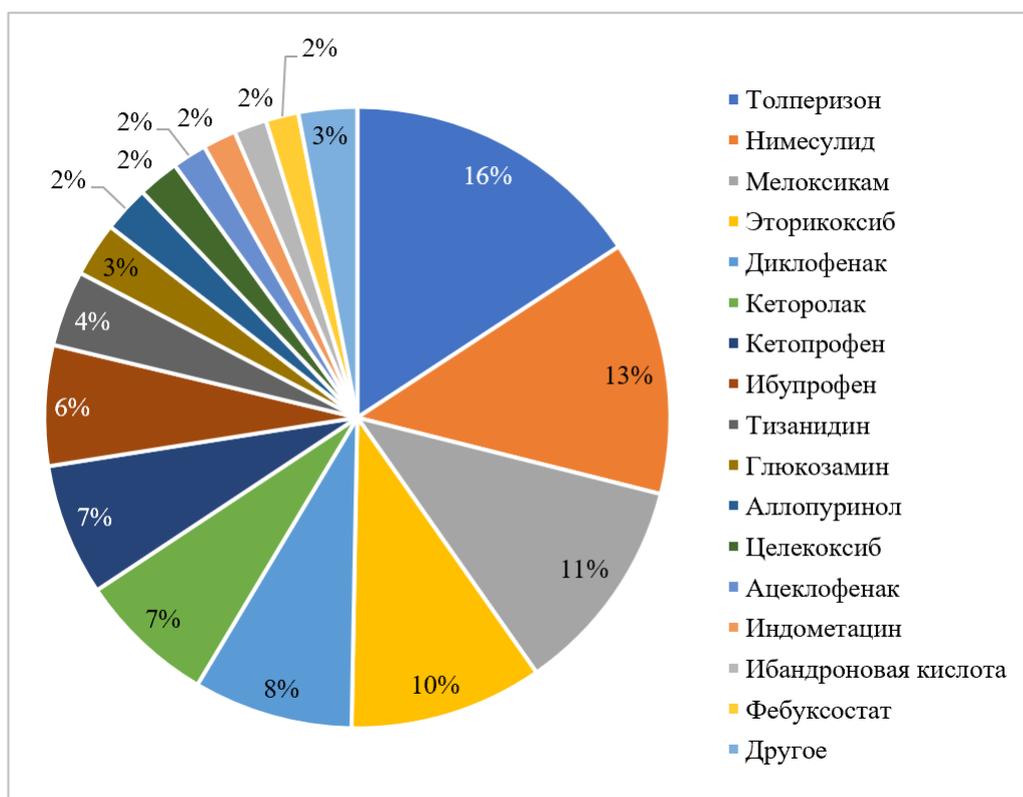


Рисунок 26 – ЛС, собранные для безопасной утилизации из группы М в DDD (n=1771,60 – 100%)

Примечание – категория «другое» включает лекарственные средства, собранные по количеству меньше 2%

В группе J (Противомикробные препараты системного действия) собрали всего 47 МНН ЛС (1432,56 DDD). Из них наибольшее количество средних терапевтических доз собрано у амоксициллина – 218,59 DDD (15%), далее у амоксициллина в комбинации с клавулановой кислотой – 197,43 DDD (14%), азитромицина – 99,78 DDD (7%), левофлоксацина – 89 DDD (6%), этамбутола – 66,67 DDD (5%) (рисунок 27, приложение 5).

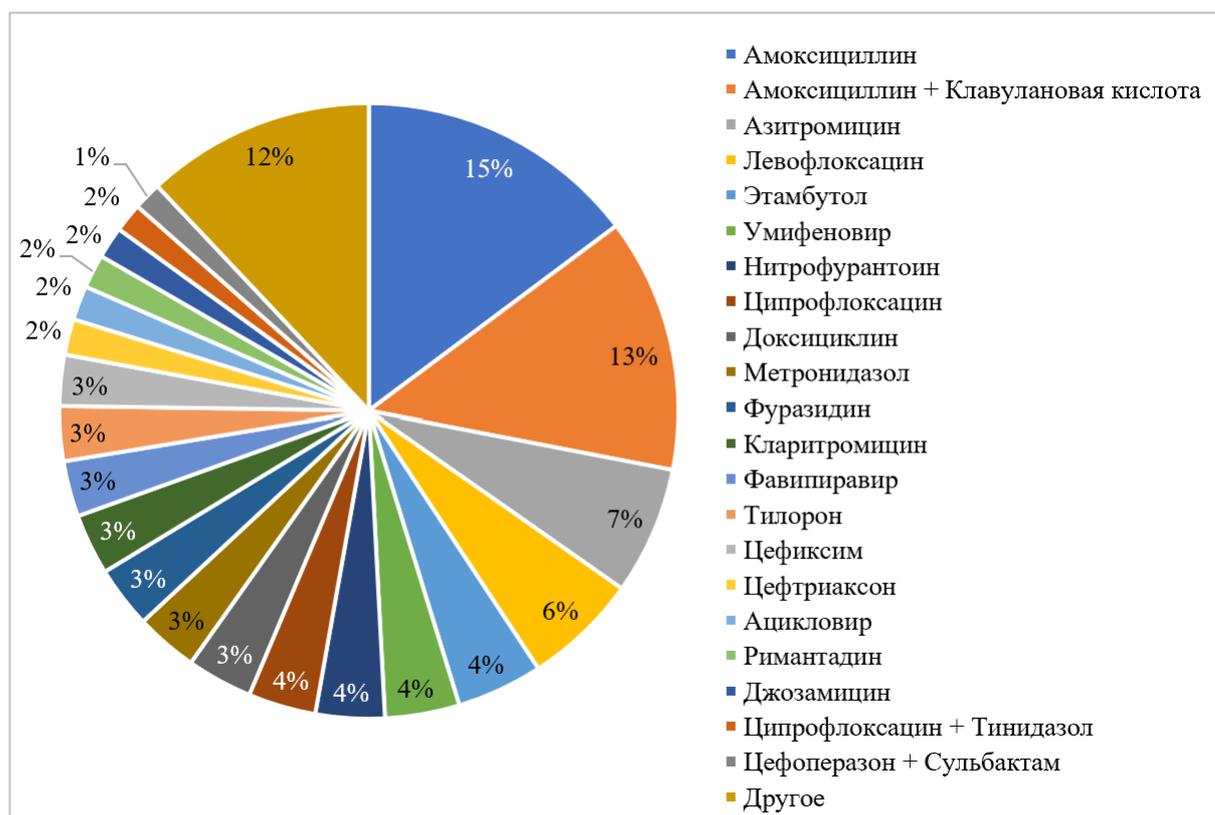


Рисунок 27 – ЛС, собранные для безопасной утилизации из группы J в DDD (n=1483,06 – 100%)

Примечание – категория «другое» включает лекарственные средства, собранные по количеству меньше 2%

В группе G (Мочеполовая система и половые гормоны) собрано всего 12 МНН ЛС (470,79 DDD) (приложение 5).

В группе L (Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы) собрано всего 9 МНН ЛС (299,08 DDD) (приложение 5).

В группе P (Противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты) собрано всего 5 МНН ЛС (231,68 DDD) (приложение 5).

В группе S (Органы чувств) собрано всего 1 МНН ЛС – дорзоламид (33,33 DDD) (приложение 5).

Таким образом, для учета реального потребления ЛС в амбулаторной практике, кроме данных об отпущенных ЛС, необходимо учитывать, что некоторая часть из них не употребляется пациентами, а остается неиспользованной и выбрасывается в общий бытовой мусор, создавая угрозу для окружающей среды.

Впервые с использованием методологии DDD-анализа было установлено, что за период с ноября 2022 года по апрель 2024 наибольшее количество неиспользованных ЛС приходилось на группу С (сердечно-сосудистые ЛС), среди которых лидирующими оказались аторвастатин, амлодипин, фуросемид. Далее на втором месте по DDD идет группа А (Пищеварительный тракт и обмен веществ), где больше всего было не использовано и сдано на утилизацию колекальциферол, гликлазид, омепразол. В группе В (Кровь и система кроветворения) препаратами лидерами были цианокобаламин, фолиевая кислота и ацетилсалициловая кислота. В группе R (Дыхательная система) лидирующие препараты: мометазон, нафазолин, ксилометазолин. В группе H (Гормональные препараты системного действия, кроме половых гормонов и инсулинов) лидирующие препараты: преднизолон, дексаметазон и левотироксин натрия. В группе N (Нервная система) лидирующие препараты: пирацетам в комбинации с циннаризином, бетагистин, винпоцетин и мемантин. В группе M (Костно-мышечная система) лидирующие препараты: толперизон, нимесулид, мелоксикам, эторикоксиб и диклофенак. В группе J (Противомикробные препараты системного действия) лидирующие препараты: амоксициллин, амоксициллин в комбинации с клавулановой кислотой, азитромицин и левофлоксацин.

Препаратами лидерами по числу собранных DDD среди всех МНН ЛС были колекальциферол – 4112,50 DDD, цианокобаламин – 2800,00 DDD, преднизолон – 2079,00 DDD, фолиевая кислота – 2022,50 DDD, ацетилсалициловая кислота – 1946,50 DDD, аторвастатин – 1231,50 DDD, гликлазид – 1223,50 DDD, амлодипин – 996,00 DDD, омепразол – 939,50 DDD и фуросемид – 894,50 DDD (рисунок 28).

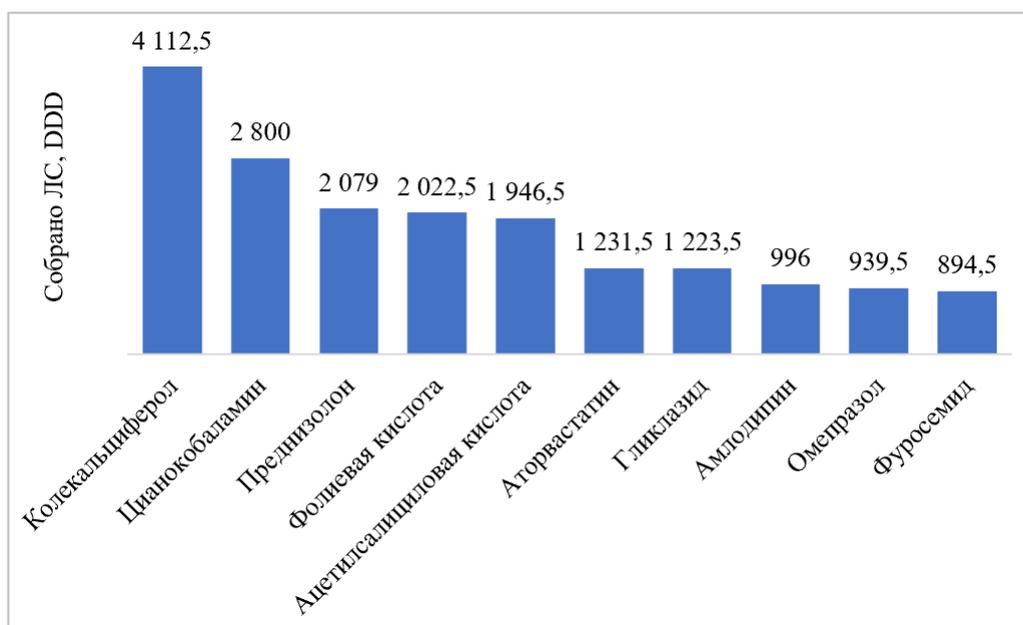


Рисунок 28 – Лекарственные средства – лидеры по МНН, собранные для утилизации в наибольшем количестве в DDD

1944 (100%) торговых наименований ЛС не были включены в АТХ/DDD-анализ. Из них 777 (40,0%) относились к комбинированным ЛС, для которых DDD не установлен, для 1167 (60,0%) ЛС DDD не присвоено (отсутствует информация в справочнике ВОЗ) (приложения 2, 3). Кроме того, было собрано 195 наименований биологически активных добавок (приложение 4).

Результаты исследований других авторов показывают, что основной причиной неиспользования приобретенных лекарственных средств является распространенная во все мире практика ненадлежащего назначения, распределения и реализации лекарственных средств. Кроме того, существует проблема отсутствия комплаентности, то есть приверженности пациента к лечению. Все это может привести к накоплению в домашних аптечках неиспользованных и просроченных лекарственных средств [6, 123].

### 3.3 Результаты изучения водных объектов г. Казани на наличие остатков лекарственных средств

В предыдущих исследованиях по сбору и анализу просроченных и неиспользованных лекарственных средств было установлено, что у потребителей

ЛС в г. Казани отсутствует возможность сдавать лекарства на безопасную утилизацию и выделены препараты-лидеры, выбрасываемые в наибольших количествах. Известно, что утилизированные ненадлежащим образом ЛС, представляют основную опасность для окружающей среды [123]. В связи с этим был проведен анализ поверхностных вод г. Казани на наличие нестероидного противовоспалительного средства – диклофенака и трициклических антидепрессантов. Согласно данным литературы, эти лекарственные вещества обнаруживаются в поверхностных водах практически на всех континентах [90, 97]. НПВС представляют собой один из основных терапевтических классов молекул, загрязняющих водные экосистемы по всему миру [92]. При этом, диклофенак является одним из самых опасных НПВС как для человека, так и для окружающей среды. Побочные эффекты диклофенака включают серьезные сердечно-сосудистые осложнения и желудочно-кишечные кровотечения [31, 43]. Диклофенак способен накапливаться в окружающей среде двумя путями: а) диклофенак выводится из организма человека или животного в виде активного метаболита, б) вследствие избыточного назначения и приобретения диклофенака, он накапливается в домашних аптечках и, по истечению срока годности, выбрасывается в бытовые отходы и попадает в окружающую среду.

В эксперименте по изучению острого и хронического воздействия диклофенака и других НПВС на *Daphnia magna*, смерть ракообразных наступила спустя 24 ч после введения диклофенака в концентрации 486 мг/л и ибупрофена в концентрации 200 мг/л. Воздействие диклофенака вызвало 50% смертность в *D. magna* после 21 дня воздействия до 2,00 мг/л и значительное снижение производства яиц при низких концентрациях воздействия 0,50 мг/л. Согласно этим данным, диклофенак и ибупрофен идентифицированы как более токсические препараты, чем другие НПВС [32].

Длительное воздействие трициклических антидепрессантов (амитриптилина, нортриптилина, кломипрамина) привело к значительному увеличению смертности, задержке развития, морфологическим аномалиям и патологическим изменениям в

головном мозге и сердце у обыкновенного карпа (*Cyprinus carpio*) в концентрациях от 10 до 500 мкл/л [3, 42, 51].

Было отобрано 9 проб из 3 водных источников г. Казани. Для анализа проб был использован высокоспецифичный аналитический метод – амперометрический иммуносенсор, разработанный в аналитической лаборатории («Лаборатория проточных методов анализа и иммунобиокатализа», руководитель лаборатории: проф., д.х.н. Медянцева Э.П.) [10].

При анализе проб воды поверхностных вод из 3-х источников г. Казани было установлено наличие трициклических антидепрессантов (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин) и диклофенака во всех пробах (таблица 6).

Правильность полученных результатов подтверждена сопоставлением электрохимического метода (амперометрический иммуносенсор) с оптическим методом (поляризационный флуоресцентный иммуноанализ – ПФИА).

Таблица 6 – Результаты определения лекарственных веществ в пробах воды с помощью ПФИА и амперометрического иммуносенсора ( $n = 5$ ;  $P = 0,95$ )

Место отбора проб	Метод	Трициклические антидепрессанты		НПВС (диклофенак)	
		$10^{-9}$ моль/л	нг/л	$10^{-9}$ моль/л	нг/л
1	ПФИА	$4,0 \pm 0,2$	$1356 \pm 60$	$6,5 \pm 0,5$	$2162 \pm 105$
	Вольтамперометрия (иммуносенсор)	$4,7 \pm 0,2$	$1481 \pm 72$	$6,8 \pm 0,6$	$2262 \pm 110$
2	ПФИА	$2,4 \pm 0,1$	$634 \pm 30$	$0,84 \pm 0,06$	$279 \pm 15$
	Вольтамперометрия (иммуносенсор)	$2,1 \pm 0,1$	$672 \pm 32$	$0,88 \pm 0,07$	$293 \pm 15$
3	ПФИА	$2,8 \pm 0,1$	$1007 \pm 50$	$0,90 \pm 0,07$	$300 \pm 15$
	Вольтамперометрия (иммуносенсор)	$2,0 \pm 0,1$	$967 \pm 48$	$0,93 \pm 0,06$	$309 \pm 15$

При анализе просроченных и неиспользованных ЛС, собранных путем организации отдельного сбора, амитриптилина было собрано всего 3425 мг или 46 DDD (приложение 5). Попадание трициклических антидепрессантов в окружающую среду может быть связано не только с нерациональным использованием, но и с тем, что часть трициклических антидепрессантов

выводится из организма в виде активного метаболита. У нортриптилина (продукт метаболизма amitриптилина) показатель времени элиминации из почвы составляет 40,5 дней [76] (таблица 7).

Таблица 7 – Показатели времени элиминации (DT50) в поверхностных водах окружающей среды для нестероидных противовоспалительных средств и для трициклических антидепрессантов, в днях

ЛС	DT50 (показатель времени элиминации)
Ибупрофен	3-7 дней
Парацетамол	3-7 дней
Напроксен	6-19 дней
Диклофенак	22-23 дня
Производное amitриптилина (почва)	40,5 дней

При анализе просроченных и неиспользованных ЛС, собранных путем организации отдельного сбора было установлено, что диклофенака собрано 146 DDD. По ATX/DDD-анализу он находился на 5 месте по числу DDD среди препаратов из группы М (костно-мышечная система), собранных для безопасной утилизации (без учета диклофенака для наружного применения, так как для наружных лекарственных форм DDD не определены – 13 упаковок) (см. рисунок 28, приложение 5).

Полученные результаты соответствуют результатам других исследований при изучении поверхностных вод в 50 странах мира, где диклофенак был обнаружен в концентрациях 200 – 3600 нг/л [87, 98, 101].

DT50 (показатель времени элиминации из поверхностных вод) для диклофенака составляет 22 дня, что почти в 5 раз выше, чем у других НПВС [38, 44, 45] (см. таблицу 7).

### **3.4 Результаты изучения влияния малых доз нестероидного противовоспалительного средства – диклофенака на биологические объекты**

В пробах поверхностных вод г. Казани был обнаружен диклофенак в концентрации  $1 \cdot 10^{-9}$  М. Причинами наличия диклофенака в поверхностных водах может быть не только ненадлежащая утилизация, но и растущее потребление его людьми, так как диклофенак выводится из организма почками в виде биологически активных глюкуроновых конъюгатов. Чтобы оценить сохраняется ли фармакологическая активность диклофенака при его возможном потреблении из воды в таких малых концентрациях провели экспериментальное изучение противовоспалительной активности диклофенака в малых дозах – соответствующих обнаруженным концентрациям в поверхностных водах, на скрининговой модели для изучения противовоспалительной активности соединений – остром каррагениновом воспалении на мышах.

#### **3.4.1 Влияние диклофенака в концентрациях $1 \cdot 10^{-6}$ М и $1 \cdot 10^{-9}$ М на острое воспаление, вызванное введением каррагенина**

Эксперимент был проведен на 21 белой лабораторной мыши, массой 38–55 г. Мыши были разделены на три группы: группа №1 (контрольная), экспериментальная группа №2, экспериментальная группа №3. Группа №1 (контрольная группа, 7 мышей) получала дистиллированную воду 1,0 мл на 100,0 г веса животного, экспериментальная группа №2 (7 мышей) получала раствор диклофенака в концентрации  $1 \cdot 10^{-6}$  М (моль/л) (концентрация, в 1000 раз выше, обнаруженной в пробах поверхностной воды) – 1,0 мл раствора на 100,0 г веса животного, что соответствует дозе  $3,2 \cdot 10^{-3}$  мг/кг, экспериментальная группа №3 (7 мышей) – раствор диклофенака в концентрации  $1 \cdot 10^{-9}$  М (моль/л) (концентрация, обнаруженная в пробах поверхностной воды) – 1,0 мл раствора на 100,0 г веса животного, что соответствует дозе  $3,2 \cdot 10^{-3}$  мг/кг [24].

Всем животным исследуемые растворы и дистиллированную воду вводили в течении 4 дней до моделирования каррагенинового отека и однократно сразу же после введения каррагенина.

Субплантарная инъекция каррагенина к первому часу развития воспалительной реакции вызвала увеличение лапы мышей в контрольной группе в среднем на 83% с максимальным развитием отека через 6 часов – 206% по сравнению с исходным объемом – до введения каррагенина (рисунок 29).

В экспериментальной группе №2 максимальный отек развился на сроке 5 часов и составлял 105% от исходной величины. Внутривенное введение раствора диклофенака ( $1 \cdot 10^{-6}$  М) привело к статистически значимому снижению величины отека по сравнению с группой контроля на сроках 1, 2, 3, 6 часов на 60%, 66%, 60%, 54% соответственно ( $p \leq 0,05$ ) (рисунок 29).

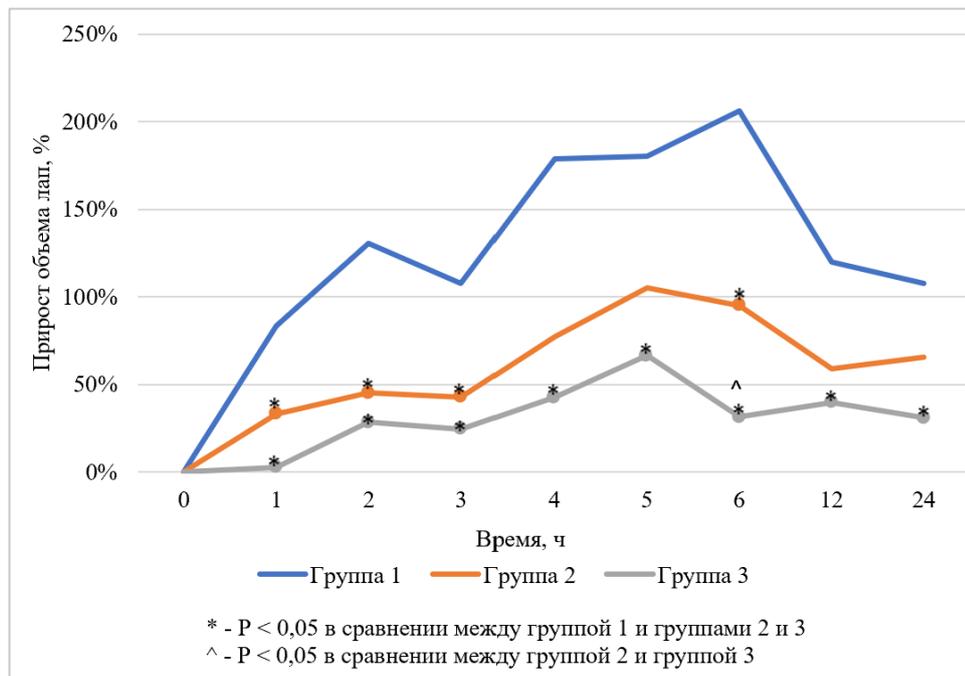


Рисунок 29 – Интенсивность отека лап мышей, вызванного субплантарным введением 1% геля каррагенина, на фоне 5 дневного лечебно-профилактического внутривенного введения дистиллированной воды (группа 1, контроль), раствора диклофенака  $1 \cdot 10^{-6}$  М (группа 2) и раствора диклофенака  $1 \cdot 10^{-9}$  М (группа 3), (% прироста объема лап,  $n=7$ )

В группе №3 максимальный объем отека лапы наблюдался через 5 часов и составлял 67% от величины объема лапы до введения каррагенина.

Внутрижелудочное введение раствора диклофенака ( $1 \cdot 10^{-9}$  М) способствовало статистически значимому снижению величины отека по сравнению с группой контроля на всех сроках наблюдения: на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 24 часах на 97%, 78%, 77%, 76%, 63%, 85%, 67%, 71% соответственно ( $p \leq 0,05$ ), и большему снижению величины отека по сравнению с группой №2 ( $1 \cdot 10^{-9}$  М диклофенака) через 6 часов после введения каррагинина – на 64% ( $p \leq 0,05$ ).

Таким образом, диклофенак при лечебно-профилактическом введении внутрь в концентрациях  $1 \cdot 10^{-6}$  М ( $3,2 \cdot 10^{-3}$  мг/кг) и  $1 \cdot 10^{-9}$  М ( $3,2 \cdot 10^{-6}$  мг/кг) проявляет выраженное противовоспалительное действие на модели острого каррагининового воспаления у мышей [24]. Установленная специфическая противовоспалительная активность диклофенака в тех же количествах, которые были обнаружены в пробах поверхностных вод, свидетельствует о сохранении фармакологической активности диклофенака, попадающего в окружающую среду, что потенциально может приводить к неблагоприятным последствиям для биофлоры.

#### **3.4.2 Экспериментальное изучение гастротоксичности диклофенака при введении внутрь в концентрациях $1 \cdot 10^{-6}$ М и $1 \cdot 10^{-9}$ М**

Известно, что диклофенак как типичный представитель НПВС проявляет гастротоксическое действие при системном действии, что проявляется повреждением слизистой верхних отделов ЖКТ [37, 58]. Поэтому, после моделирования острого каррагининового воспаления мыши были декапетированы и произведено вскрытие животных. Желудки мышей были вскрыты, отмыты физиологическим раствором и осмотрены.

При макроскопическом осмотре слизистой желудков мышей группы №1 (контроль, дистиллированная вода) значительных изменений выявлено не было, слизистая была бледно-розового цвета, с умеренно выраженными складками, единичными геморрагиями [24].

При осмотре слизистой желудков экспериментальной группы №2 ( $1 \cdot 10^{-6}$  М раствор диклофенака) наблюдалось значительное истончение стенок желудков,

увеличение объема желудков, множественные точечные и сливные геморрагии, заметны очаги черного цвета, большое количество язвенных дефектов, равномерно распределенных по всей слизистой. Общее количество повреждений достоверно превышало количество повреждений контрольной группы (таблица 8).

Таблица 8 – Число повреждений (эрозии, язвы) слизистой желудков мышей на фоне 5-дневного лечебно-профилактического внутрижелудочного введения раствора диклофенака на фоне острого каррагенинового воспаления

	Число повреждений
Группа 1 Контроль (H <sub>2</sub> O) (n=7)	16,14 ± 8,14
Группа 2 (диклофенак 1*10 <sup>-6</sup> ) (n=7)	34,14 ± 12,76
Группа 3 (диклофенак 1*10 <sup>-9</sup> ) (n=7)	49, 29 ± 9,34
<i>p</i> группа 1 и группа 2	0,007*
<i>p</i> группа 1 и группа 3	0,00001*
<i>p</i> группа 2 и группа 3	0,0186^

Примечание – \* –  $p < 0,05$  – статистически значимые отличия по сравнению с группой 1 (контроль) и группой 2, 3; ^ –  $p < 0,05$  – статистически значимые отличия в сравнении между группой 2 и группой 3

При осмотре слизистой желудков в экспериментальной группе №3 (1\*10<sup>-9</sup> М раствор диклофенака) наблюдалась гипертрофия желудочных складок, множественные точечные и сливные геморрагии, большое количество язвенных дефектов, равномерно распределенных по всей слизистой [24]. Отличительной особенностью желудков мышей этой группы был небольшой размер желудков. Общее количество повреждений достоверно превышало количество повреждений контрольной группы (см. таблицу 8).

Таким образом, диклофенак в малых дозах 3,2\*10<sup>-3</sup> мг/кг и 3,2\*10<sup>-6</sup> мг/кг при внутрижелудочном введении в течении 5 дней на фоне острого каррагенинового воспаления оказывал выраженное гастротоксическое действие на слизистую оболочку желудков мышей [24].

В динамике веса между группами до и после эксперимента достоверной разницы не обнаружили. Данные о динамике веса показаны в таблице 9.

Таблица 9 – Динамика массы тела мышей (г) при внутрижелудочном введение растворов диклофенака до начала эксперимента и на последний день эксперимента, ( $M \pm m$ ,  $n=7$ )

Группы	До эксперимента (день 1)	Р группа 1 и группа 2	После эксперимента (день 5)	Р группа 1 и группа 3
Группа 1 (контроль)	44,43±3,2	0,258	40,37±2,18	0,33
Группа 2 (диклофенак 1*10 <sup>-6</sup> М)	46±4,78	0,398	39,5±4,21	0,214
Группа 3 (диклофенак 1*10 <sup>-9</sup> М)	43,86±4,22	0,213	38,86±3,97	0,395

Таким образом, установлено, что диклофенак в малых дозах, аналогичных количествам, обнаруженным в пробах поверхностных вод водных объектов г. Казани, оказывает противовоспалительное и гастротоксическое действие в эксперименте [24].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рациональная фармакотерапия – это назначение наиболее эффективных и безопасных лекарственных средств, соответствующих клинической ситуации, в дозах, отвечающих индивидуальным потребностям, на адекватный период времени и по наименьшей стоимости для пациентов и государства [20]. Рациональная фармакотерапия должна соблюдаться на всех этапах лечения, начиная от врачебных назначений, закупки лекарственных средств для стационара и заканчивая безрецептурным отпуском лекарственных средств из аптек и самостоятельным применением лекарственных средств пациентами. Для оценки рациональности использования лекарственных средств существуют различные программы и методологии, предложенные Всемирной Организацией Здравоохранения. К ним относятся индикаторы использования лекарственных средств, ABC/VEN-анализ, методология АТХ/DDD и критерии Бирса. Несоблюдение правил рациональной фармакотерапии приводит не только к снижению эффективности лечения, возникновению нежелательных лекарственных реакций, но и к контаминации окружающей среды лекарственными средствами [123].

В этом исследовании за 4-летний период наблюдения за расходованием бюджета в рамках программы ДЛЛО с помощью ABC/VEN-анализа выявлено нерациональное использование средств ФФОМС и ТФОМС, а именно дисбаланс затрат на второстепенные и жизненно важные лекарственные средства. Результаты, полученные в динамике, демонстрируют положительную тенденцию в расходовании денежных средств в 2022 году – 16,2% бюджета потрачено на закупку лекарственных средств из категории V, что в 3 раза больше по сравнению с 2019, 2020, 2021 гг. В 2019 и 2020 гг. на закупку ЛС категории N было потрачено больше финансовых средств (13,7% и 10,6%), чем рекомендовано (5%), а в 2021 и 2022 гг. наблюдалось снижение расходования бюджета на закупку ЛС категории N (2,6% и 7,3% соответственно).

Для оценки рациональности использования лекарственных средств были изучены назначения и использование лекарственных средств у наиболее уязвимой группы пациентов – пожилые пациенты. Такие пациенты склонны к полиморбидности, и, как правило, на одного пациента старше 65 лет приходится 4-5 заболеваний, что сопровождается ростом приема различных лекарственных средств и полипрагмазией [5, 19].

Были изучены назначения лекарственных средств с 2019 по 2022 годы в рамках программы ДЛЛО среди пациентов старше 65 лет. Установлено, что каждому четвертому пациенту старше 65 лет (28,2%) за весь период исследования был отпущен хотя бы один препарат из категории ПНЛ по критериям Бирса, выявлены случаи полипрагмазии и гиперполипрагмазии. Наибольшее число пациентов с полипрагмазией наблюдалось в 2020 году 13,1% (90 пациентов), а наименьшее – в 2021 году 1,3% (7 пациентов). Установлены случаи гиперполипрагмазии – назначении 9 и более ЛС одновременно, что составляет 0,3% в 2019 году, 0,9% в 2020 году и 0,4% в 2022 году от всех пациентов старше 65 лет. В среднем 11,0% всех выписанных рецептов и отпущенных лекарственных средств за три года наблюдения были потенциально не рекомендованными ЛС по критериям Бирса, что потенциально увеличивает риск возникновения нежелательных лекарственных реакций у пожилых пациентов и снижает эффективность их фармакотерапии. Самым часто назначаемым ЛС из группы ПНЛ был глибенкламид – 40-70% случаев, спиронолактон в 10-16% случаев, НПВС (кетопрофен, кеторолак, диклофенак) назначались с частотой в среднем 9% за все годы наблюдения. Благодаря использованию критериев Бирса можно рационализировать назначения лекарственных средств, минимизировать вероятность возникновения нежелательных лекарственных реакций и снизить накопление остатков лекарственных средств в окружающей среде [27].

Хранение лекарственных средств в больших количествах в домашних условиях может приводить к потенциальным неблагоприятным последствиям. В связи с этим необходимо устраивать разбор аптечки, проверять сроки годности лекарственных средств, не выбрасывать вторичную упаковку, соблюдать условия

хранения лекарственных средств и беречь их от детей. Более 30% случаев отравления среди детей в США в 2009 году были вызваны безответственным обращением с лекарственными средствами в домашних условиях [69]. В настоящее время от неиспользованных и просроченных лекарственных средств в домашних условиях чаще всего избавляются двумя способами: выбрасывают в общий бытовой мусор или смывают в канализацию, что дополнительно подтверждается в настоящем исследовании. Однако такие методы утилизации не являются надлежащими и становятся причиной контаминации окружающей среды лекарственными средствами [65]. Большинство лекарственных средств и их активные метаболиты не инактивируются с помощью очистных сооружений и могут накапливаться в окружающей среде [111].

Ежегодно во всем мире накапливается огромное количество лекарственных средств с истекшим сроком годности из-за излишнего назначения лекарственных средств в сочетании с перепроизводством. Большой процент производимых лекарственных средств не потребляется пациентами и имеет истекший срок годности [56].

Взгляд на проблему лекарственного загрязнения окружающей среды в разных странах отличается, общими для всех являются разработка мер для минимизации выбросов лекарственных средств в окружающую среду и рациональный подход к их утилизации. Стратегии, рекомендуемые для решения этих проблем, включают просвещение широкой общественности о проблеме лекарственной контаминации окружающей среды и соответствующих методах утилизации неиспользованных и просроченных лекарственных средств [123].

В Российской Федерации уничтожение фармацевтических отходов, образованных в процессе производства и лекарственных средств с истекшим сроком годности или пришедшие в негодность в медицинских учреждениях или аптеках, регулируется федеральным законом №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12 апреля 2010 г., Постановлением Правительства Российской Федерации от 30.06.2004 №323 «Об утверждении Положения о Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения» и санитарно-

эпидемиологическим правилам и нормативам СанПиН 2.1.7.2790-10 от 09.12.2010 г. [12, 13, 14, 21]. Однако существующая нормативная база нацелена на обращение с лекарственными средствами в условиях производства, реализации или медицинского учреждения. На сегодняшний день обращение с просроченными и неиспользованными лекарственными средствами, образованными у населения в домашних аптечках не регулируется нормативно-правовыми документами и такие лекарственные средства приравниваются к обычным твердым бытовым отходам. Из-за этого огромное количество лекарственных средств из домашних аптечек потребителей утилизируется ненадлежащим образом, что приводит к накоплению лекарственных средств в окружающей среде и является потенциально опасной угрозой не только для окружающей среды, но и для здоровья человека.

При изучении осведомленности населения о проблеме лекарственного загрязнения окружающей среды было установлено, что конечные потребители и студенты медицинских вузов обеспокоены о последствиях контаминации окружающей среды лекарственными средствами и заинтересованы в создании специальных пунктов сбора просроченных и неиспользованных лекарственных средств для дальнейшей надлежащей их утилизации. 90% респондентов поддержали инициативу создания специальных пунктов сбора лекарственных средств для их дальнейшей надлежащей утилизации.

ATX/DDD-анализ – это общепринятый методологический инструмент для исследования потребления лекарственных средств в практике международного здравоохранения. Всемирной организацией здравоохранения ATX/DDD-методология рекомендована как стандарт исследований по лекарственной статистике в международной практике [30, 103].

В настоящей работе для количественной и качественной оценке неиспользованных лекарственных средств в условиях домашних хозяйств был организован отдельный сбор просроченных и неиспользованных лекарственных средств с использованием ATX/DDD-методологии. В период с ноября 2022 по апрель 2024 год было собрано 1213 торговых наименований, 707 международных непатентованных наименований лекарственных средств, 195 наименований

биологически активных добавок, всего 243 кг лекарственных средств и биологически активных добавок в первичной упаковке. При проведении АТХ/DDD-анализа установлено, что наибольшее количество лекарственных средств собрано из группы С (Сердечно-сосудистая система). Лидирующими препаратами по числу собранных DDD среди всех МНН ЛС были колекальциферол – 4 112,50 DDD, цианокобаламин – 2 800,00 DDD, преднизолон – 2 079,00 DDD, фолиевая кислота – 2 022,50 DDD, ацетилсалициловая кислота – 1 946,50 DDD, аторвастатин – 1 231,50 DDD, гликлазид – 1 223,50 DDD, амлодипин – 996,00 DDD, омепразол – 939,50 DDD и фуросемид – 894,50 DDD.

При анализе проб воды поверхностных вод из трех источников г. Казани с использованием иммунохимических методов анализа было установлено присутствие во всех образцах воды лекарственных средств, содержащих трициклическую группу (антидепрессанты – amitriptilin, имипрамин, кломипрамин) и нестероидного противовоспалительного средства – диклофенака.

Настоящее диссертационное исследование является одним из первых исследований по изучению наличия риска контаминации поверхностных вод лекарственными средствами в сочетании с нерациональностью использования лекарственных средств в амбулаторной практике, избыточным применением лекарственных средств у пациентов старше 65 лет и неправильной утилизацией неиспользованных лекарственных средств потребителями из домашних аптек. Установлено, что диклофенак в сверхмалых дозах, сопоставимых с концентрациями, обнаруженными в поверхностных водах водных объектов г. Казани, сохраняет фармакологическую активность, что потенциально может оказывать негативное воздействие на биологические объекты.

## ВЫВОДЫ

1. Результаты ABC/VEN-анализа потребления лекарственных средств по программе дополнительного льготного лекарственного обеспечения за 2019, 2020, 2021, 2022 годы выявили нерациональное использование денежных средств, а именно дисбаланс затрат на второстепенные и жизненно важные средства – процент затрат на препараты категории N составил 2,6%-13,7%, тогда как на категорию V только 5,6%-16,2%. Результаты полученные в динамике, демонстрируют положительную тенденцию в расходовании денежных средств в 2022 году – 16,2% бюджета потрачено на закупку лекарственных средств из категории V, что в 3 раза больше по сравнению с 2019, 2020, 2021 гг.

2. При изучении рациональности лекарственной терапии у пациентов старше 65 лет было установлено наличие случаев полипрагмазии и гиперполипрагмазии, выявлены случаи назначения потенциально нерекомендованных лекарственных средств по критериям Бирса: в 2019 г. было выявлено 964 (12,1%) случая, в 2020 г. – 836 (10,8%), в 2021 – 339 (9,7%), в 2022 – 616 (10,5%). В среднем, примерно, каждому четвертому пациенту старше 65 лет (28,2%) за весь период исследования был назначен хотя бы один препарат из категории потенциально нерекомендованные по критериям Бирса.

3. Установлено, что в домашних аптечках конечных потребителей преобладают нестероидные противовоспалительные средства (65%) и чаще всего истекают сроки годности также у нестероидных противовоспалительных средств (15%). Конечные потребители лекарственных средств и студенты-медики информированы о необходимости надлежащей утилизации просроченных и неиспользованных лекарственных средств, 90% респондентов поддержали инициативу создания специальных пунктов сбора лекарственных средств для их дальнейшей надлежащей утилизации. На территории РФ у конечных потребителей лекарственных средств отсутствует законодательно утвержденная возможность сдавать неиспользованные лекарственные препараты для надлежащей утилизации.

4. В поликлиниках г. Казани за период с ноября 2022 по апрель 2024 были собраны неиспользованные и просроченные лекарственные препараты: 1213 торговых наименований или 707 международных непатентованных наименований, 195 наименований биологически активных добавок, всего 243 кг лекарственных средств и биологически активных добавок. 69,8% собранных препаратов были в твердой лекарственной форме, 23,0% – жидкой, 7,2% – мягкой лекарственной форме. При оценке собранных препаратов по методологии АТХ/DDD – анализа установлено, что наибольшее число лекарств собрано из группы С (Сердечно-сосудистая система) – 25,7%, из группы А (Пищеварительный тракт и обмен веществ) – 25,4%, из группы В (Кровь и система кроветворения) – 18,1%, из группы R (Дыхательная система) – 7,3%, из группы N (Нервная система) – 7,2%, из группы M (Костно-мышечная система) – 6,7%. Лидирующими препаратами по DDD были колекальциферол – 4 112,50 DDD, цианкобаламин – 2 800,00 DDD, преднизолон – 2 079,00 DDD, фолиевая кислота – 2 022,50 DDD, ацетилсалициловая кислота – 1 946,50 DDD, аторвастатин – 1 231,50 DDD, гликлазид – 1 223,50 DDD, амлодипин – 996,00 DDD, омепразол – 939,50 DDD и фуросемид – 894,50 DDD.

5. При анализе проб воды поверхностных вод из 3-х источников г. Казани во всех пробах было установлено наличие лекарственных средств, содержащих трициклическую группу и нестероидное противовоспалительное средство – диклофенак. Диклофенак при лечебно-профилактическом введении внутрь в концентрациях  $1 \cdot 10^{-6}$  М и  $1 \cdot 10^{-9}$  М проявлял противовоспалительное действие на модели острого каррагенинового воспаления у мышей и оказывал гастротоксическое действие на слизистую оболочку желудков грызунов в эксперименте.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется проводить мониторинг эффективности и безопасности лекарственной терапии, включать в перечень льготного лекарственного обеспечения первоначально жизненно важные лекарственные средства, избегать избыточного нерационального назначения и потребления лекарственных средств, полипрагмазии и гиперполипрагмазии. При выборе лекарственных средств для лечения пациентов старше 65 лет врачам-клиницистам рекомендуется использовать критерии Бирса.

2. Необходимо повышать осведомленность населения о рисках, связанных с лекарственной контаминацией окружающей среды, о методах надлежащей и безопасной утилизации неиспользованных и просроченных лекарственных средств. Внедрение централизованной системы раздельного сбора неиспользованных и просроченных лекарственных средств от населения позволит обеспечить безопасную утилизацию и снизить вероятность попадания лекарственных средств в поверхностные воды.

3. Необходимо использовать АТХ/DDD-анализ для количественной и качественной оценки утилизируемых лекарственных средств. Такой анализ может быть важен для оценки рациональности использования лекарственных средств и быть составной частью анализа истинного потребления, так как не все лекарственные средства, отпущенные пациентам в аптеке, ими употребляются.

4. Следует продолжать исследования, направленные на изучение специфической фармакологической активности лекарственных средств в малых дозах, сопоставимых с их концентрациями в окружающей среде. Это позволит более точно оценить потенциальные риски на окружающую среду и здоровье человека.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Наиболее перспективная задача дальнейших исследований – разработка оптимальных методов отдельного сбора просроченных и неиспользованных лекарственных средств и внедрение их в практику, проведение АТХ/DDD-анализа собранных препаратов в масштабах страны, мониторинг концентрации лекарственных средств в водных объектах окружающей среды для оценки масштабов контаминации окружающей среды лекарственными средствами и оценка последствий этого на организм человека.

**ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АТХ	– анатомио-терапевтически-химическая
БАД	– биологически активная добавка
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВЭЖХ	– высокоэффективная жидкостная хроматография
ДЛЛО	– дополнительное льготное лекарственное обеспечение
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ЛС	– лекарственное средство
ЛП	– лекарственный препарат
МНН	– международное непатентованное наименование
НПВС	– нестероидные противовоспалительные средства
нг/мл	– нанограмм на миллилитр
ООН	– Организация объединенных наций
ПНЛ	– потенциально неприемлемые (нерекомендуемые) лекарства
ПФИА	– поляризационный флуоресцентный иммуноанализ
СанПиН	– санитарные правила и нормы
ТЦА	– трициклические антидепрессанты
ТФОМС	– территориальный фонд обязательного медицинского страхования
ФФОМС	– Федеральный фонд обязательного медицинского страхования
DDD	– Defined Daily Dose
ЕРА	– Агентство по охране окружающей среды США
FDA	– Управление по борьбе с наркотиками США
NHS	– Национальная служба здравоохранения Великобритании

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Баренбойм, Г. М. Особенности загрязнения поверхностных водных объектов компонентами лекарственных средств / Г. М. Баренбойм, М. А. Чиганова, И. В. Березовская // Водное хозяйство России. – 2014. – № 3. – С. 131-141.
2. Иммунохимическое определение диклофенака в таблетках, искусственной моче и поверхностных водах с использованием комплексов рутения и рения / Э. П. Медянцева, Э. Р. Газизуллина, Д. В. Брусницын [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2023. – № 4. – С. 53-58.
3. Махмудова, О. А. Изучение проблемы лекарственного загрязнения окружающей среды и разработка мер по их минимизации / О. А. Махмудова // Медицина молодая Сборник проектов конкурса Всероссийской научной школы. – Москва: Международный фонд развития биомедицинских технологий им. В.П. Филатова, 2023. – С. 451-456.
4. Махмудова, О. А. Проблема лекарственного загрязнения окружающей среды: обзор литературы / О. А. Махмудова, В. Н. Хазиахметова // Ремедиум. – 2023. – № 1. – С. 76-80.
5. Методические подходы к комплексной оценке состояния здоровья лиц пожилого и старческого возраста / Е. А. Модестов, О. М. Новиков, В. В. Шевченко [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2001. – № 2. – С. 23-25.
6. Микиртичан, Г. Л. Комплаентность как медико-социальная и этическая проблема педиатрии / Г. Л. Микиртичан, Т. В. Каурова, О. А. Очкур // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – № 6. – С. 5-10.
7. Наноструктурированные композиты на основе графена и наночастиц кобальта в составе моноаминоксидазных биосенсоров для определения антидепрессантов / Э. П. Медянцева, Д. В. Брусницын, Р. М. Варламова [и др.]

- др.] // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. – 2018. – № 8. – С. 5-14.
8. Ниязов, Р. Р. Оценка рациональности использования бюджетных средств путем проведения ABC/VEN-анализа в рамках программы дополнительного лекарственного обеспечения / Р. Р. Ниязов, А. Ф. Титаренко, Л. Е. Зиганшина // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2010. – № 1. – С. 80-83.
9. Определение амитриптилина методом поляризационного флуоресцентного иммуноанализа / Э. П. Медянцева, Э. Р. Газизуллина, Д. В. Брусницын [и др.] // Журнал аналитической химии. – 2022. – № 9. – С. 828-836.
10. Оценка потенциального риска для здоровья от лекарственного загрязнения окружающей среды / О. А. Махмудова, З. А. Рахимова, В. Н. Хазиахметова [и др.] // Проблемы общественного здоровья и здравоохранения Сборник трудов Всероссийской научно-практической онлайн-конференции с международным участием. – Курск, 2022. – С. 73-75.
11. Полипрагмазия : взгляд клинического фармаколога / Д. А. Сычев, В. А. Отделенов, Н. М. Краснова, Е. С. Ильина // Терапевтический архив. – 2016. – № 12. – С. 94-102.
12. Постановление «Об утверждении Положения о Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения» // ГАРАНТ : сайт. – URL: <https://base.garant.ru/12135989/> (дата обращения: 19.11.2025).
13. Постановление «Об утверждении санитарных правил и норм 2.1.3684-21» // ГАРАНТ : сайт. – URL: <https://base.garant.ru/400289764/> (дата обращения: 19.11.2025).
14. Постановление «Об утверждении санитарных правил и норм 2.1.7.2790-10» // ГАРАНТ.РУ : сайт. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/12083219/> (дата обращения: 19.11.2025).

15. Приказ «Об утверждении Правил хранения лекарственных средств» // ГАРАНТ : сайт. – URL: <https://base.garant.ru/12179278/> (дата обращения: 19.11.2025).
16. Развитие фармацевтического рынка России в новой реальности : ключевые игроки и результаты // Деловой профиль : сайт. – URL: <https://delprof.ru/press-center/open-analytics/razvitie-farmatsevticheskogo-rynka-rossii-2023-v-novoy-realnosti-klyuchevye-igroki-i-rezultaty/> (дата обращения: 19.11.2025).
17. Рациональное назначение и использование лекарственных средств // Организация Объединенных Наций : сайт. – URL: <https://syntheticdrugs.unodc.org/syntheticdrugs/ru/access/rational-prescription-and-use.html> (дата обращения: 19.11.2025).
18. Совместное использование ABC/VEN-анализа и критериев Бирса для оптимизации расходования денежных средств и рационального назначения лекарственных препаратов пожилым пациентам / О. А. Махмудова, Г. Ф. Авхадиева, О. Г. Багданова, В. Н. Хазиахметова // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакодинамика. – 2024. – № 4. – С. 535-541.
19. Сычев, Д. А. Частота назначения потенциально не рекомендованных препаратов (по критериям Бирса) пожилым пациентам, находящимся в терапевтических отделениях многопрофильного стационара / Д. А. Сычев, К. С. Данилина, О. В. Головина // Терапевтический архив. – 2015. – № 1. – С. 27-30.
20. Трухан, Д. И. Рациональная фармакотерапия и лекарственная безопасность в кардиологии / Д. И. Трухан, Л. В. Тарасова // Справочник поликлинического врача. – 2013. – № 5. – С. 21-26.

21. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» // ГАРАНТ : сайт. – URL: <https://base.garant.ru/12174909/> (дата обращения: 19.11.2025).
22. Фролов, М. Ю. Методика проведения АВС/VEN анализа / М. Ю. Фролов, О. Н. Барканова, О. В. Шаталова // Лекарственный вестник. – 2012. – № 6. – С. 3-6.
23. Шайдуллина, Л. Я. Рациональное использование лекарств : вклад в развитие систем здравоохранения / Л. Я. Шайдуллина, Л. Е. Зиганшина // Казанский медицинский журнал. – 2012. – № 5. – С. 803-806.
24. Экспериментальное изучение противовоспалительной активности диклофенака в сверхмалых дозах на модели острого каррагенинового воспаления / О. А. Махмудова, Г. Ф. Авхадиева, В. Н. Хазиахметова [и др.] // Фармакокинетика и Фармакодинамика. – 2024. – № 2. – С. 20-25.
25. 17 $\alpha$ -ethinylestradiol disrupts the ontogeny of the forebrain GnRH system and the expression of brain aromatase during early development of zebrafish / M. Vosges, Y. Le Page, B. C. Chung [et al.] // Aquatic toxicology. – 2010. – Vol. 99, № 4. – Pp. 479-491.
26. A survey of drug resistance bla genes originating from synthetic plasmid vectors in six Chinese rivers / J. Chen, M. Jin, Z. G. Qiu [et al.] // Environmental science & technology. – 2012. – Vol. 46, № 24. – Pp. 13448-13454.
27. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults / By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel // Journal of the American Geriatrics Society. – 2023. – Vol. 71, № 7. – Pp. 2052-2081.
28. Aris, A. Occurrence of 17 $\alpha$ -ethinylestradiol (EE2) in the environment and effect on exposed biota : a review / A. Z. Aris, A. S. Shamsuddin, S. M. Praveena // Environment International. – 2014. – Vol. 69. – Pp. 104-119.

29. Arzneimittel-Entsorgung richtig gemacht : website. – URL: <https://arzneimittelentsorgung.de/home/> (accessed: 19.11.2025).
30. АТС/DDD – классификационная система в фармакоэпидемиологических исследованиях / Л. Е. Зиганшина, Д. Р. Магсумова, А. А. Курылев [и др.] // Качественная клиническая практика. – 2004. – № 1. – С. 28-33.
31. Balancing the health benefits and environmental risks of pharmaceuticals : Diclofenac as an example / V. Acuña, A. Ginebreda, J. R. Mor [et al.] // Environment international. – 2015. – Vol. 85. – Pp. 327-333.
32. Behaviour of freshwater snails (*Radix balthica*) exposed to the pharmaceutical sertraline under simulated predation risk / M. L. Hedgespeth, T. Karasek, J. Ahlgren [et al.] // Ecotoxicology (London, England). – 2018. – Vol. 27, № 2. – Pp. 144-153.
33. Bioaccumulation of the pharmaceutical  $17\alpha$ -ethinylestradiol in shorthead redhorse suckers (*Moxostoma macrolepidotum*) from the St. Clair River, Canada / A. M. Al-Ansari, A. Saleem, L. E. Kimpe [et al.] // Environmental pollution. – 2010. – Vol. 158, № 8. – Pp. 2566-2571.
34. Briciu, R. D. Analytical challenges and recent advances in the determination of estrogens in water environments / R. D. Briciu, A. Kot-Wasik, J. Namiesnik // Journal of chromatographic science. – 2009. – Vol. 47, № 2. – Pp. 127-139.
35. Characterisation of genes transcriptionally upregulated in the liver of sand goby (*Pomatoschistus minutus*) by  $17\alpha$ -ethinyloestradiol : identification of distinct vitellogenin and zona radiata protein transcripts / J. L. Humble, E. Hands, M. Saaristo [et al.] // Chemosphere. – 2012. – Vol. 90, № 11. – Pp. 2722-2729.
36. Cosgrove, S. E. The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes / S. E. Cosgrove, Y. Carmeli // Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. – 2003. – Vol. 36, № 11. – Pp. 1433-1437.

37. Cyclooxygenase 1 contributes to inflammatory responses in rats and mice : implications for gastrointestinal toxicity / J. L. Wallace, A. Bak, W. McKnight [et al.] // *Gastroenterology*. – Vol. 115, № 1. – Pp. 101-109.
38. Cycoń, M. Enhanced Dissipation of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) in Soil by the Bioaugmentation with Newly Isolated Strain *Acinetobacter johnsonii* MC5 / M. Cycoń, A. Żmijowska, M. Klim // *International journal of molecular sciences*. – 2024. – Vol. 26, № 1. – Pp. 190.
39. DDD alterations from 2005-2025 // Norwegian Institute of Public Health : website. – URL: [https://atcddd.fhi.no/atc\\_ddd\\_alterations\\_\\_cumulative/ddd\\_alterations/](https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_alterations__cumulative/ddd_alterations/) (accessed: 19.11.2025).
40. De Rezende, A. T. Ecological risk assessment of pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in Brazilian surface waters / A. T. de Rezende, A. H. Mounteer // *Environmental pollution*. – 2023. – № 338. – Pp. 122628.
41. Defined Daily Dose (DDD) // World Health Organization : website. – URL: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/about-ddd> (accessed: 19.11.2025).
42. Determination of select antidepressants in fish from an effluent-dominated stream / B. W. Brooks, C. K. Chambliss, J. K. Stanley [et al.] // *Environmental toxicology and chemistry*. – 2005. – Vol. 24, № 2. – Pp. 464-469.
43. Diclofenac : also harmful for the environment // Prescrire : website. – URL: <https://english.prescrire.org/en/81/168/67414/0/NewsDetails.aspx> (accessed: 19.11.2025).
44. Distribution and Chemical Analysis of Pharmaceuticals and Personal Care Products (PPCPs) in the Environmental Systems : A Review / C. R. Ohoro, A. O. Adeniji, A. I Okoh, A. O. Okoh // *International journal of environmental research and public health*. – 2019. – Vol. 16, № 17. – P. 3026.

45. Does long-term irrigation with untreated wastewater accelerate the dissipation of pharmaceuticals in soil? / P. Dalkmann, C. Siebe, W. Amelung [et al.] // *Environmental science & technology*. – 2014. – Vol. 48, № 9. – Pp. 4963-4970.
46. Dzieweczynski, T. L. The effects of short-term exposure to an endocrine disrupter on behavioral consistency in male juvenile and adult Siamese fighting fish / T. L. Dzieweczynski, O. L. Hebert // *Archives of environmental contamination and toxicology*. – 2012. – Vol. 64, № 2. – Pp. 316-326.
47. Effects of 17 $\alpha$ -ethynylestradiol on EROD activity, spiggin and vitellogenin in three-spined stickleback (*Gasterosteus aculeatus*) / C. Andersson, I. Katsiadaki, K. Lundstedt-Enkel, J. Orberg // *Aquatic toxicology (Amsterdam, Netherlands)*. – 2007. – Vol. 83, № 1. – Pp. 33-42.
48. Effects of 17 $\alpha$ -ethynylestradiol on sexual development of male western mosquitofish (*Gambusia affinis*) / R. A. Angus, J. Stanko, R. L. Jenkins, R. D. Watson // *Comparative biochemistry and physiology. Toxicology & pharmacology : CBP*. – 2005. – Vol. 140, № 3-4. – Pp. 330-339.
49. Effects of 17 $\alpha$ -ethynylestradiol on individual life-history parameters and estimated population growth rates of the freshwater gastropods *Radix balthica* and *Bithynia tentaculata* / P. Hallgren, Z. Sorita, O. Berglund, A. Persson // *Ecotoxicology*. – 2011. – Vol. 21, № 3. – Pp. 803-810.
50. Effects of 4-nonylphenol and 17 $\alpha$ -ethynylestradiol exposure in the Sydney rock oyster, *Saccostrea glomerata* : Vitellogenin induction and gonadal development / M. N. Andrew, R. H. Dunstan, W. A. O'Connor [et al.] // *Aquatic toxicology*. – 2008. – Vol. 88, № 1. – Pp. 39-47.
51. Effects of selected tricyclic antidepressants on early-life stages of common carp (*Cyprinus carpio*) / P. Sehonova, L. Plhalova, J. Blahova [et al.] // *Chemosphere*. – 2017. – Vol. 185. – Pp. 1072-1080.

52. Effects of the synthetic estrogen, 17 $\alpha$ -ethinylestradiol, on aggression and courtship behavior in male zebrafish (*Danio rerio*) / J. R. Colman, D. Baldwin, L. L. Johnson, N. L. Scholz // *Aquatic toxicology* (Amsterdam, Netherlands). – 2003. – Vol. 91, № 4. – Pp. 346-354.
53. Environmental risk assessment of pharmaceutical residues in wastewater effluents, surface waters and sediments / M. D. Hernando, M. Mezcua, A. R. Fernández-Alba, D. Barceló // *Talanta*. – 2006. – Vol. 69, № 2. – Pp. 334-342.
54. ENVIRx // Alberta Emerald Foundation : website. – URL: [https://emerald.foundation.ca/aef\\_awards/envirx/](https://emerald.foundation.ca/aef_awards/envirx/) (accessed: 19.11.2025).
55. Ethinylestradiol – an undesired fish contraceptive? / D. G. J. Larsson, M. Adolfsson-Erici, J. Parkkonen, M. Pettersson // *Aquatic toxicology*. – 1999. – Vol. 45, № 2-3. – Pp. 91-97.
56. Expired Medication : Societal, Regulatory and Ethical Aspects of a Wasted Opportunity / F. Alhanas, P. Yeboah, L. Fliedel [et al.] // *International journal of environmental research and public health*. – 2020. – Vol. 17, № 3. – Pp. 787.
57. Frequency of inappropriate drugs in primary care : analysis of a sample of immobile patients who received periodic home visits / T. Fiss, A. Dreier, C. Meinke [et al.] // *Age and ageing*. – 2011. – Vol. 40, № 1. – Pp. 66-73.
58. Frölich, J. C. A classification of NSAIDs according to the relative inhibition of cyclooxygenase isoenzymes / J. C. Frölich // *Trends in pharmacological sciences*. – 1997. – Vol. 18, № 1. – Pp. 30-34.
59. Genomics of IncP-1 antibiotic resistance plasmids isolated from wastewater treatment plants provides evidence for a widely accessible drug resistance gene pool / A. Schlüter, R. Szczepanowski, A. Pühler, E. M. Top // *FEMS microbiology reviews*. – 2007. – Vol. 31, № 4. – Pp. 449-477.
60. Gilbert, N. Drug-pollution law all washed up / N. Gilbert // *Nature*. – 2012. – Vol. 491, № 7425. – Pp. 503-504.

61. Glassmeyer, S. Disposal practices for unwanted residential medications in the United States / S. Glassmeyer, E. K. Hinchey, S. E. Boehme // *Environment International*. – 2009. – Vol. 35, № 3. – Pp. 566-572.
62. Global pharmaceutical industry – statistics & facts // Statista : website. – URL: <https://www.statista.com/topics/1764/global-pharmaceutical-industry/> (accessed: 19.11.2025).
63. González Peña, O. I. Pharmaceuticals Market, Consumption Trends and Disease Incidence Are Not Driving the Pharmaceutical Research on Water and Wastewater / O. I. González Peña, M. Á. López Zavala, H. Cabral Ruelas // *International journal of environmental research and public health*. – 2021. – Vol. 18, № 5. – Pp. 2532.
64. High estrogen concentrations in receiving river discharge from a concentrated livestock feedlot / T. S. Chen, T. C. Chen, K. J. Yeh [et al.] // *The Science of the total environment*. – 2010. – Vol. 408, № 16. – Pp. 3223-3230.
65. Household medical waste disposal policy in Israel / Z. Barnett-Itzhaki, T. Berman, I. Grotto, E. Schwartzberg // *Household medical waste disposal policy in Israel // Israel journal of health policy research*. – 2016. – Vol. 5. – Pp. 48.
66. Hovstadius, B. Increasing polypharmacy – an individual-based study of the Swedish population 2005-2008 / B. Hovstadius, K. Hovstadius, B. Astrand, G. Petersson // *BMC clinical pharmacology*. – 2010. – Vol. 10. – P. 16.
67. Influence of manganese and ammonium oxidation on the removal of 17 alpha-ethinylestradiol (EE2) / I. Forrez, M. Carballa, H. Noppe [et al.] // *Water research*. – 2019. – Vol. 43, № 1. – Pp. 77-86.
68. Influences on antidepressant prescribing trends in the UK : 1995-2011 / B. Mars, J. Heron, D. Kessler [et al.] // *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. – 2017. – Vol. 52, № 2. – Pp. 193-200.

69. Israel poison information center // Rambam Health Care Campus : website. – URL:  
<https://www.rambam.org.il/departmentsandclinics/laboratoriesdiv/clinicalpharmacologyandtoxicology/poisonings/Pages/Default.aspx> (accessed: 19.11.2025).
70. Jha, N. Knowledge and Practice on Ecopharmacovigilance and Medicine Storage Amongst Medical and Dental Students in Lalitpur, Nepal / N. Jha, P. R. Shankar, S. Palaian // Risk management and healthcare policy. – Vol. 14. – Pp. 793-802.
71. Johnson, A. C. The potential steroid hormone contribution of farm animals to freshwaters, the United Kingdom as a case study / A. C. Johnson, R. J. Williams, P. Matthiessen // The Science of the total environment. – 2006. – Vol. 362, № 1-3. – Pp. 166-178.
72. Katsiadaki, I. The potential of the three-spined stickleback (*Gasterosteus aculeatus* L.) as a combined biomarker for oestrogens and androgens in European waters / I. Katsiadaki, A. P. Scott, I. Mayer // Marine environmental research. – 2002. – Vol. 54, № 3-5. – Pp. 725-728.
73. Khan, U. Human Health Relevance of Pharmaceutically Active Compounds in Drinking Water / U. Khan, J. Nicell // The AAPS journal. – 2015. – Vol. 17, № 3. – Pp. 558-585.
74. Knowledge, Awareness and Disposal Practice for Unused Medications among the Students of the Private University of Bangladesh / Z. Labu, A. Al-Mamun, M. Harun-or-Rashid, K. Sikder // Journal of Biomedical and Pharmaceutical Research. – 2013. – Vol. 15, № 4. – Pp. 202-211.
75. Kumari, M. Can pharmaceutical drugs used to treat Covid-19 infection leads to human health risk? A hypothetical study to identify potential risk / M. Kumari, A. Kumar // The Science of the total environment. – 2021. – Vol. 778. – Pp. 146303.

76. Li, H. Persistence of the tricyclic antidepressant drugs amitriptyline and nortriptyline in agriculture soils / H. Li, M. W. Sumarah, E. Topp // *Environmental toxicology and chemistry*. – Vol. 32, № 3. – Pp. 509-516.
77. Market value of pharmaceuticals in Russia from 2017 to 2023 with a forecast until 2025 // Statista : website. – URL: <https://www.statista.com/statistics/1127319/pharmaceutical-market-value-russia/> (accessed: 19.11.2025).
78. Maternal exposure to 17-alpha-ethinylestradiol alters embryonic development of GnRH-1 neurons in mouse / D. Pillon, V. Cadiou, L. Angulo, A. H. Duittoz // *Brain research*. – 2012. – Vol. 1433. – Pp. 29-37.
79. Medicine waste : website. – URL: <https://www.medicinewaste.com> (accessed: 19.11.2025).
80. Medsdisposal : website. – URL: <https://medsdisposal.eu/about-us/> (accessed: 19.11.2025).
81. Microarray analysis in the zebrafish (*Danio rerio*) liver and telencephalon after exposure to low concentration of 17alpha-ethinylestradiol / C. J. Martyniuk, E. R. Gerrie, J. T. Popesku [et al.] // *Aquatic toxicology*. – 2007. – Vol. 84, № 1. – Pp. 38-49.
82. Monitoring of 1300 organic micro-pollutants in surface waters from Tianjin, North China / L. Kong, K. Kadokami, S. Wang [et al.] // *Chemosphere*. – 2015. – Vol. 122. – Pp. 125-130.
83. Notch, E. G. Impact of environmental estrogens on nucleotide excision repair gene expression in embryonic zebrafish / E. G. Notch, G. D. Mayer // *Comparative biochemistry and physiology. Toxicology & pharmacology : CBP*. – 2013. – Vol. 157, № 4. – Pp. 361-365.

- 84.O Problema Ambiental // Programa Descarte Consciente : website. – URL: <https://www.descarteconsciente.com.br/o-problema-ambiental> (accessed: 19.11.2025).
- 85.Occurrence and a screening-level risk assessment of human pharmaceuticals in the Pearl River system, South China / J. L. Zhao, G. G. Ying, Y. S. Liu [et al.] // Environmental toxicology and chemistry. – Vol. 29, № 6. – Pp. 1377-1384.
- 86.Occurrence of androgens and progestogens in wastewater treatment plants and receiving river waters : comparison to estrogens / H. Chang, Y. Wan, S. Wu [et al.] // Water research. – 2011. – Vol. 45, № 2. – Pp. 732-740.
- 87.Occurrence of selected pharmaceuticals in river water in Japan and assessment of their environmental risk / K. Komori, Y. Suzuki, M. Minamiyama, A. Harada // Environmental monitoring and assessment. – 2013. – Vol. 185, № 6. – Pp. 4529-4536.
- 88.Occurrence of steroid hormones and antibiotics in shallow groundwater impacted by livestock waste control facilities / S. Bartelt-Hunt, D. D. Snow, T. Damon-Powell, D. Miesbach // Journal of contaminant hydrology. – 2011. – Vol. 123, № 3-4. – Pp. 94-103.
- 89.Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment--a review / B. Halling-Sørensen, S. Nors Nielsen, P. F. Lanzky [et al.] // Chemosphere. – 1998. – Vol. 36, № 2. – Pp. 357-393.
- 90.Occurrence, sources and fate of pharmaceuticals and personal care products in the groundwater : A review / Q. Sui, X. Cao, S. Lu [et al.] // Emerging Contaminants. – 2015. – Vol. 1, № 1. – Pp. 14-24.
- 91.Papoulias, D. M. An in vivo model fish system to test chemical effects on sexual differentiation and development : exposure to ethinyl estradiol / D. M. Papoulias, D. B. Noltie, D. E. Tillitt // Aquatic Toxicology. – 2000. – Vol. 48, № 1. – Pp. 37-50.

92. Parolini, M. Toxicity of the Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) acetylsalicylic acid, paracetamol, diclofenac, ibuprofen and naproxen towards freshwater invertebrates : A review / M. Parolini // *The Science of the total environment*. – 2020. – Vol. 740. – Pp. 140043.
93. Partridge, C. Short-term exposure to a synthetic estrogen disrupts mating dynamics in a pipefish / C. Partridge, A. Boettcher, A. G. Jones // *Hormones and behavior*. – 2010. – Vol. 58, № 5. – Pp. 800-807.
94. Paut Kusturica, M. Disposal of Unused Drugs : Knowledge and Behavior Among People Around the World / M. Paut Kusturica, A. Tomas, A. Sabo // *Reviews of environmental contamination and toxicology*. – 2017. – Vol. 240. – Pp. 71-104.
95. Petrovic, M. Endocrine disrupting compounds and other emerging contaminants in the environment : A survey on new monitoring strategies and occurrence data / M. Petrovic, E. Eljarrat, M. J. Lopez de Alda // *Analytical and bioanalytical chemistry*. – 2004. – Vol. 378. – Pp. 549-562.
96. Pharmaceutical pollution and sustainable development goals : Going the right way? / H. de Oliveira Souza, R. dos Santos Costa, G. Rabelo Quadra, M. A. dos Santos Fernandez // *Sustainable Chemistry and Pharmacy*. – 2021. – Vol. 21. – Pp. 100428.
97. Pharmaceutical pollution of the world's rivers / J. L. Wilkinson, A. B. A. Boxall, D. W. Kolpin [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – Vol. 119, № 8. – Pp. e2113947119.
98. Pharmaceutically active compounds in atlantic canadian sewage treatment plant effluents and receiving waters, and potential for environmental effects as measured by acute and chronic aquatic toxicity / G. L. Brun, M. Bernier, R. Losier [et al.] // *Environmental toxicology and chemistry*. – 2006. – Vol. 25, № 8. – Pp. 2163-2176.

99. Pharmaceuticals in drinking water // World Health Organization : website. – URL: [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44630/9789241502085\\_eng.pdf?sequence=1](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44630/9789241502085_eng.pdf?sequence=1) (accessed: 19.11.2025).
100. Pharmaceuticals in source waters of 95 First Nations in Canada / H. Schwartz, L. Marushka, H. M. Chan [et al.] // Canadian journal of public health = Revue canadienne de sante publique. – 2021. – Vol. 112, № 1. – Pp. 133-153.
101. Pharmaceuticals in the environment – Global occurrences and perspectives / T. aus der Beek, F. A. Weber, A. Bergmann [et al.] // Environmental toxicology and chemistr. – 2016. – Vol. 35, № 4 – Pp. 823-835.
102. Pharmaceuticals, hormones and bisphenol A in untreated source and finished drinking water in Ontario, Canada – occurrence and treatment efficiency / S. Kleywegt, V. Pileggi, P. Yang [et al.] // The Science of the total environment. – 2011. – Vol. 409, № 8. – Pp. 1481-1488.
103. Porta, M. S. The contribution of epidemiology to the study of drugs / M. S. Porta, A. G. Hartzema // Drug intelligence & clinical pharmacy. – 1987. – Vol. 21, № 9. – Pp. 741-747.
104. Potentially inappropriate drug prescriptions and risk of hospitalization among older, Italian, nursing home residents : the ULISSE project / C. Ruggiero, G. Dell'Aquila, B. Gasperini [et al.] // Drugs & aging. – 2010. – Vol. 27, № 9. – Pp. 747-758.
105. Preliminary Study on the Occurrence and Dissipation of Estrogen in Livestock Wastewater / X. Tang, H. Naveedullah. M. Z. Hashmi [et al.] // Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology. – 2012. – Vol. 90. – Pp. 391-396.
106. Prevalence of polypharmacy in a Scottish primary care population / R. A. Payne, A. J. Avery, M. Duerden [et al.] // European journal of clinical pharmacology. – 2014. – Vol. 70, № 5. – Pp. 575-581.

107. Public Attitudes towards Medicinal Waste and Medicines Reuse in a 'Free Prescription' Healthcare System / D. McRae, A. Gould, R. Price-Davies [et al.] // *Pharmacy*. – 2021. – Vol. 9, № 2. – Pp. 77.
108. Rapid and sensitive detection of 17beta-estradiol in environmental water using automated immunoassay system with bacterial magnetic particles / T. Tanaka, H. Takeda, F. Ueki [et al.] // *Journal of biotechnology*. – 2004. – Vol. 108, № 2. – Pp. 153-159.
109. Redispensing of medicines unused by patients : a qualitative study among stakeholders / C. L. Bekker, H. Gardarsdottir, T. C. Egberts [et al.] // *International journal of clinical pharmacy*. – 2017. – Vol. 39, № 1. – Pp. 196-204.
110. Removal of Pharmaceutical Residues from Water and Wastewater Using Dielectric Barrier Discharge Methods-A Review / E. S. Massima Mouele, J. O. Tijani, K. O. Badmus [et al.] // *International journal of environmental research and public health*. – 2021. – Vol. 18, № 4. – Pp. 1683.
111. Removal of pharmaceuticals using combination of UV/H(2)O(2)/O(3) advanced oxidation process / Y. Lester, D. Avisar, I. Gozlan, H. Mamane // *Water science and technology : a journal of the International Association on Water Pollution Research*. – 2011. – Vol. 64, № 11. – Pp. 2230-2238.
112. Return old or unused medications for environmentally friendly disposal // Alberta pharmacists association : website. – URL: <https://rxa.ca/member-benefits/envirx/> (accessed: 19.11.2025).
113. Rogowska, J. Household Pharmaceutical Waste Disposal as a Global Problem-A Review / J. Rogowska, A. Zimmermann // *International journal of environmental research and public health*. – 2022. – Vol. 19, № 23. – Pp. 15798.
114. Safe, convenient medicine disposal // Return unwanted medicine (the RUM project) : website. – URL: <http://www.returnmed.com.au/> (accessed: 19.11.2025).

115. Scholz, S. 17-alpha-ethinylestradiol affects reproduction, sexual differentiation and aromatase gene expression of the medaka (*Oryzias latipes*) / S. Scholz, H. O. Gutzeit // *Aquatic toxicology*. – 2000. – Vol. 50, № 4. – Pp. 363-373.
116. Shahid, M. *Voyaging to Safety : Anticoagulation in Peripheral Artery Disease and Limb Revascularisation* / M. Shahid, N. Franco, L. Sistla // *Anticoagulation – An Update*. – IntechOpen, 2023. – 166 p.
117. Simultaneous Determination of Pesticides and Veterinary Pharmaceuticals in Environmental Water Samples by UHPLC – Quadrupole-Orbitrap HRMS Combined with On-Line Solid-Phase Extraction / H. J. Lee, C. Kim, H. D. Ryu [et al.] // *Separations*. – 2020. – Vol. 7, № 1. – Pp. 14.
118. Sistema Nacional de Gestión de Residuos de Envases y Medicamentos A. C. : website. – URL: <https://www.singrem.org.mx/quienesSomos.html> (accessed: 19.11.2025).
119. Smith, C. A. *Response : Update on pharmaceutical waste disposal regulations-strategies for success* / C. A. Smith, K. Skibinski, M. Livingston // *American journal of health-system pharmacy*. – 2020. – Vol. 77, № 3. – Pp. 1720-1721.
120. Sree, K. *Knowledge, attitude and practice on safe disposal of medicines among medical and dental undergraduates* / K. Sree // *IP International Journal of Comprehensive and Advanced Pharmacology*. – 2016. – № 3. – Pp. 5-9.
121. *Steroids in a typical swine farm and their release into the environment* / S. Liu, G. G. Ying, L. J. Zhou [et al.] // *Water research*. – Vol. 46, № 12. – Pp. 3754-3768.
122. *The occurrence of steroidal estrogens in south-eastern Ontario wastewater treatment plants* / S. K. Atkinson, V. L. Marlatt, L. E. Kimpe [et al.] // *The Science of the total environment*. – 2012. – Vol. 430. – Pp. 119-125.

123. Thomas, F. *Pharmaceutical Waste in the Environment : A Cultural Perspective* / F. Thomas // *Public Health Panorama*. – Vol. 3, № 1. – Pp. 127-132.
124. Vrdoljak, D. *Medication in the elderly – considerations and therapy prescription guidelines* / D. Vrdoljak, J. A. Borovac // *Acta medica academica*. – Vol. 44, № 2. – Pp. 159-168.
125. Vulliet, E. *Screening of pharmaceuticals and hormones at the regional scale, in surface and groundwaters intended to human consumption* / E. Vulliet, C. Cren-Olivé // *Environmental pollution*. – Vol. 159, № 10. – Pp. 2929-2934.
126. *Vulture poisoning in Sub-Saharan Africa and its implications for conservation planning : A systematic review* / V. R. Nyirenda, B. A. Nkhata, D. Phiri [et al.] // *Heliyon*. – 2024. – Vol. 10, № 3. – Pp. e25126.
127. Wang, L. S. *Disposal practice and factors associated with unused medicines in Malaysia : a cross-sectional study* / L. S. Wang, Z. Aziz, Z. Chik // *BMC public health*. – Vol. 21, № 1. – Pp. 1695.
128. WHO medicines strategy. Revised procedure for updating WHO's Model List of Essential Drugs // URL: [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/EB109/eeb1098.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB109/eeb1098.pdf) (accessed: 19.11.2025).
129. *You don't throw these things out :'* an exploration of medicines retention and disposal practices in Australian homes / F. Kelly, S. McMillan, J. Spinks [et al.] // *BMC public health*. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 1026.

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Таблица 1 –	Информация о собранных лекарственных средствах (названия столбцов в таблице Excel).....	46
Таблица 2 –	Результаты ABC-анализа лекарственных средств, отпущенных в рамках дополнительного льготного лекарственного обеспечения населению за 2019, 2020, 2021, 2022 гг.....	53
Таблица 3 –	Результаты VEN-анализа лекарственных средств, отпущенных в рамках дополнительного льготного лекарственного обеспечения населению за 2019, 2020, 2021, 2022 гг.....	55
Рисунок 1 –	Результаты ABC/VEN-анализа. Распределение по категориям лекарственных средств, отпущенных в рамках дополнительного льготного лекарственного обеспечения населению за 2019, 2020, 2021, 2022 гг.....	57
Рисунок 2 –	Распределение бюджета (%) по категориям VEN на лекарственные средства, отпущенные в рамках дополнительного льготного лекарственного обеспечения населению за 2019, 2020, 2021, 2022 гг.....	57
Рисунок 3 –	Распределение пожилых пациентов с полипрагмазией по числу назначенных лекарственных средств по МНН в рамках программы ДЛЛО за 2019, 2020, 2021 и 2022 гг.....	60
Рисунок 4 –	Частота назначения различных лекарственных средств, потенциально неприемлемых для пожилых пациентов по критериям Бирса в рамках дополнительного льготного лекарственного обеспечения за 2019 год.....	62
Рисунок 5 –	Частота назначения различных лекарственных средств, потенциально неприемлемых для пожилых пациентов по критериям Бирса в рамках дополнительного льготного лекарственного обеспечения за 2020 год.....	62

- Рисунок 6 – Частота назначения различных лекарственных средств, потенциально неприемлемых для пожилых пациентов по критериям Бирса в рамках дополнительного льготного лекарственного обеспечения за 2021 год.....63
- Рисунок 7 – Частота назначения различных лекарственных средств, потенциально неприемлемых для пожилых пациентов по критериям Бирса в рамках дополнительного льготного лекарственного обеспечения за 2022 год.....63
- Таблица 4 – Число положительных ответов респондентов на вопрос: «Каких групп препаратов обычно больше в Вашей аптечке?» (множественный выбор, общее число ответов больше, чем опрошенных респондентов, n=319) .....69
- Таблица 5 – Число положительных ответов респондентов на вопрос: «У каких препаратов в Вашей аптечке чаще всего истекают сроки годности?» (множественный выбор. Общее число ответов больше, чем опрошенных респондентов, n=319).....70
- Рисунок 8 – Процент респондентов – а) конечных потребителей (n=205 – 100%) и б) студентов-медиков (n=123 – 100%), заинтересованных в надлежащей утилизации лекарственных средств из своей домашней аптечки по данным опроса.....71
- Рисунок 9 – Распределение торговых наименований ЛС по срокам годности (торговых наименований 4737 – 100%).....74
- Рисунок 10 – Распределение утилизированных лекарственных средств по АТХ-классификации по числу собранных лекарственных средств (общее число собранных упаковок лекарственных средств, n=4737 – 100%).....76
- Рисунок 11 – Лекарственные средства, собранные для утилизации из группы А (Пищеварительный тракт и обмен веществ) по АТХ-классификации по количеству собранных упаковок лекарственных средств (n=1042 – 100%).....76

- Рисунок 12 – Распределение утилизированных лекарственных средств в группе С (Сердечно-сосудистая система) по АТХ-классификации по количеству собранных упаковок лекарственных средств (n=631 – 100%).....77
- Рисунок 13 – Распределение утилизированных лекарственных средств в группе N (Нервная система) по АТХ-классификации по количеству собранных упаковок лекарственных средств (n=631 – 100%).....78
- Рисунок 14 – Распределение утилизированных лекарственных средств в группе R (Дыхательная система) по АТХ-классификации по количеству собранных упаковок лекарственных средств (n=576 – 100%).....79
- Рисунок 15 – Распределение утилизированных лекарственных средств в группе J (Противомикробные препараты системного действия) по АТХ-классификации по количеству собранных упаковок лекарственных средств (n=467 – 100%).....80
- Рисунок 16 – Распределение утилизированных лекарственных средств в группе M (Костно-мышечная система) по АТХ-классификации по количеству собранных упаковок лекарственных средств (n=353 – 100%).....81
- Рисунок 17 – Распределение утилизированных лекарственных средств по количеству средних суточных доз (АТХ/DDD-анализ) (общее число DDD утилизированных лекарственных средств n=44376 – 100%).....83
- Рисунок 18 – Распределение АТХ групп утилизированных лекарственных средств по числу собранных лекарственных средств в мг (общее число собранных лекарственных средств n=7777039 мг – 100%).....84
- Рисунок 19 – Сравнительный анализ ЛС, собранных для безопасной утилизации: а) по массе вещества (мг); б) по DDD.....85
- Рисунок 20 – ЛС, собранные для безопасной утилизации из группы С в DDD (n=11377,34 – 100%).....86

Рисунок 21 –	ЛС, собранные для безопасной утилизации из группы А в DDD (n=11263,31 – 100%).....	87
Рисунок 22 –	ЛС, собранные для безопасной утилизации из группы В в DDD (n=8011,44 – 100%).....	88
Рисунок 23 –	ЛС, собранные для безопасной утилизации из группы R в DDD (n=3248,86 – 100%).....	89
Рисунок 24 –	ЛС, собранные для безопасной утилизации из группы H в DDD (n=3194,51 – 100%).....	90
Рисунок 25 –	ЛС, собранные для безопасной утилизации из группы N в DDD (n=2991,29 – 100%).....	91
Рисунок 26 –	ЛС, собранные для безопасной утилизации из группы M в DDD (n=1771,60 – 100%).....	92
Рисунок 27 –	ЛС, собранные для безопасной утилизации из группы J в DDD (n=1483,06 – 100%).....	93
Рисунок 28 –	Лекарственные средства – лидеры по МНН, собранные для утилизации в наибольшем количестве в DDD.....	95
Таблица 6 –	Результаты определения лекарственных веществ в пробах воды с помощью ПФИА и амперометрического иммуносенсора (n = 5; P = 0,95).....	97
Таблица 7 –	Показатели времени элиминации (DT50) в поверхностных водах окружающей среды для нестероидных противовоспалительных средств и для трициклических антидепрессантов, в днях.....	98
Рисунок 29 –	Интенсивность отека лап мышей, вызванного субплантарным введением 1% геля каррагинина, на фоне 5 дневного лечебно-профилактического внутрижелудочного введения дистиллированной воды (группа 1, контроль), раствора диклофенака $1 \cdot 10^{-6}$ М (группа 2) и раствора диклофенака $1 \cdot 10^{-9}$ М (группа 3) (% прироста объема лап, n=7).....	100
Таблица 8 –	Число повреждений (эрозии, язвы) слизистой желудков мышей на фоне 5-дневного лечебно-профилактического внутрижелудочного	

введения раствора диклофенака на фоне острого каррагининового  
воспаления.....102

Таблица 9 – Динамика массы тела мышей (г) при внутрижелудочном введение  
растворов диклофенака до начала эксперимента и на последний  
день эксперимента, ( $M \pm m$ ,  $n=7$ ).....103

## ПРИЛОЖЕНИЯ

**Приложение 1** – Перечень вопросов для анкетирования студентов-медиков и конечных потребителей для изучения осведомленности о надлежащей утилизации лекарственных средств

<b>Вопросы для студентов-медиков</b>	<b>Вопросы для конечных потребителей</b>
Ваш возраст	Ваш возраст
В каком городе Вы проживаете?	В каком городе Вы проживаете?
На какой ступени высшего образования Вы обучаетесь? *	Вы являетесь пациентом или медицинским работником?
По какому направлению Вы обучаетесь? *	-
Изучали ли Вы в рамках образовательной программы риски экологического загрязнения лекарственными средствами? *	-
Имеете ли Вы домашнюю аптечку?	Имеете ли Вы домашнюю аптечку?
Где обычно хранится ваша аптечка?	Где обычно хранится ваша аптечка?
Вы приобретаете лекарственные средства: при назначении врачом; с профилактической целью; при необходимости	Вы приобретаете лекарственные средства: при назначении врачом; с профилактической целью; при необходимости
Как часто устраиваете разбор домашней аптечки?	Как часто устраиваете разбор домашней аптечки?
Какие препараты преобладают в Вашей аптечке?	Какие препараты преобладают в Вашей аптечке?
Каких групп препаратов обычно больше в Вашей аптечке?	Каких препаратов обычно больше в Вашей аптечке? (н-р, от головной боли)
Как часто в Вашей аптечке встречаются препараты с разными торговыми названиями, но с одним действующим веществом?	Как часто в Вашей аптечке встречаются препараты с разными торговыми названиями, но с одним действующим веществом?

Считаете ли Вы себя приверженным к лечению пациентом?	Считаете ли Вы себя приверженным к лечению пациентом?
Занимаетесь ли Вы самолечением?	Занимаетесь ли Вы самолечением?
Как часто приобретаете препараты «на всякий случай»?	Как часто приобретаете препараты «на всякий случай»?
Какие группы препаратов Вы чаще всего приобретаете?	Какие группы препаратов Вы чаще всего приобретаете?
У каких препаратов в Вашей аптечке чаще всего истекают сроки годности?	У каких препаратов в Вашей аптечке чаще всего истекают сроки годности?
Каким образом вы избавляетесь от просроченных и ненужных препаратов в домашних условиях?	Каким образом вы избавляетесь от просроченных и ненужных препаратов в домашних условиях?
Слышали ли вы о отдельном сборе медикаментов?	Слышали ли вы о отдельном сборе медикаментов?
Если бы у Вас была возможность сдавать просроченные и неиспользованные лекарственные средства в специальные пункты сбора для их дальнейшей рациональной утилизации, вы бы пользовались этими пунктами сбора?	Если бы у Вас была возможность сдавать просроченные и неиспользованные лекарственные средства в специальные пункты сбора для их дальнейшей рациональной утилизации, вы бы пользовались этими пунктами сбора?

Примечание – \* обозначены специфичные вопросы для студентов медицинского направления

**Приложение 2** – Лекарственные средства, собранные для безопасной утилизации, в том числе гомеопатические средства, для которых DDD не определены Всемирной организацией здравоохранения

№	МНН	Код АТХ	Лекарственная форма	Количество (шт.)
1	Адеметионин	A16AA02	Таблетки	60
2	Азапентацен	S01XA	Капли	1
3	Азелаиновая кислота	D10AX03	Крем	1
4	Азоксимера бромид	L03AX	Р-р для инъекций	5
5	Азоксимера бромид	L03AX	Таблетки	14
6	Аконит + бриония + другие	R05X	Капли	3
7	Аконит + бриония + другие	Гомеопатическое ср-во	Гранулы	56
8	Аконит + бриония + другие	Гомеопатическое ср-во	Капли	1
9	Аконит + бриония + другие	Гомеопатическое ср-во	Таблетки	258
10	Алюминия фосфат	A02AB03	Гель	13
11	Аминокислоты	V06DD	Таблетки	26
12	Аминофенилмасляная кислота	N06BX22	Таблетки	102
13	Аммиак водный	R07AB	Р-р для наружного применения	14
14	Аморолфин	D01AE16	Лак для ногтей	1
15	Антитела к гамма интерферону человека аффинно очищенные	L03AX	Капли	1
16	Антитела к гамма интерферону человека аффинно очищенные	L03AX	Таблетки	184
17	Антитела к мозгоспецифическому белку S-100 аффинно очищенные	N05BX	Таблетки	93
18	Антитела к человеческому фактору некроза опухоли альфа аффинно очищенные	A03C	Таблетки	168
19	Арника горная + Календула лекарственная + Гамамелис виргинский	Гомеопатическое ср-во	Мазь	2
20	Арника горная + Календула лекарственная + Гамамелис виргинский	Гомеопатическое ср-во	Р-р для инъекций	3

21	Арника горная + Календула лекарственная + Гамамелис виргинский	Гомеопатическое ср-во	Таблетки	5
22	Артикаина гидрохлорида	N01BB08	Р-р для инъекций	1
23	Ацеклофенак	M02AA25	Крем	2
24	Ацетазоламид	C03X	Таблетки	123
25	Ацикловир	D06BB03	Крем	13
26	Ацикловир	D06BB03	Мазь	12
27	Бендазола гидрохлорид	C04AX	Р-р для инъекций	80
28	Бендазола гидрохлорид	C04AX	Таблетки	10
29	Бензалкония хлорид	G02BB	Капсулы	2
30	Бензидамин	A01AD02	Спрей	6
31	Бензидамин	A01AD02	Таблетки	8
32	Бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний	D08AJ	Р-р для наружного применения	3
33	Бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний	S01AX	Капли	3
34	Бензокаин	D04AB04	Суппозитории	6
35	Бенциклан	C04AX11	Таблетки	39
36	Березовый гриб (чага)	A13A	Р-р для наружного применения	1
37	Бетаметазон	D07AC01	Крем	2
38	Бетаметазон	D07AC01	Мазь	2
39	Биклотимол	A01AB11	Спрей	1
40	Биоактивный концентрат мелких морских рыб	M09AX	Р-р для инъекций	12
41	Борная кислота	D08AD	Порошок	5
42	Борная кислота	D08AD	Р-р для наружного применения	8
43	Борная кислота	S02AA03	Р-р для наружного применения	5
44	Боярышника плоды	C01EB04	Настойка	2
45	Бриллиантовый зеленый	D08AX	Р-р для наружного применения	5
46	Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин	N05BX	Таблетки	85
47	Бромфенак	S01BC11	Капли	3
48	Вода для инъекций	V07AB	Р-р для инъекций	35

49	Водорода пероксид	D08AX01	Р-р для наружного применения	20
50	Гексэтидин	A01AB12	Р-р для наружного применения	1
51	Гексэтидин	A01AB12	Спрей	5
52	Гентамицин	D06AX07	Мазь	1
53	Гепарин натрия	C05BA03	Гель	1
54	Герань Роберта + Жеруха обыкновенная + Железо йодистое	Гомеопатическое ср-во	Капли	3
55	Гиалуронат натрия	S01KA01	Капли	1
56	Гиалуроновая кислота	S01KA01	Капли	1
57	Гиалуроновая кислота	S01KA01	Р-р офтальмологический	16
58	Гидрокортизон	D07AA02	Мазь	4
59	Гидрокортизона бутират	D07AB02	Мазь	1
60	Гидроксиметилхиноксалиндиоксид	D08AH	Р-р для наружного применения	1
61	Гидроксиметилхиноксалиндиоксид	J01XX	Р-р для инъекций	9
62	Гидроперит	D02AE	Таблетки	40
63	Гимекромон	A05AX02	Таблетки	96
64	Гликозаминогликан-пептидный комплекс	M09AX	Р-р для инъекций	8
65	Глицерол	A06AX01	Суппозитории	17
66	Глицерол	D11AX	Р-р для наружного применения	7
67	Глицерол	D11AX	Суппозитории	35
68	Глицин	N06BX	Таблетки	701
69	Глутаминовая кислота	A16AA	Таблетки	3
70	Глюкоза	V04CA02	Р-р для инъекций	1
71	Глюкоза	V04CA02	Таблетки	8
72	Дезоксирибонуклеат натрия	L03AX	Капли	1
73	Дезоксирибонуклеат натрия	L03AX	Р-р для наружного применения	2
74	Декспантенол	D03AX03	Крем	3
75	Декспантенол	D03AX03	Мазь	5
76	Декспантенол	D03AX03	Спрей	1
77	Декспантенол	S01XA12	Гель	6

78	Депротенизированный гемодериват крови телят	B06AB	Р-р для инъекций	35
79	Депротенизированный гемодериват крови телят	B06AB	Таблетки	34
80	Депротенизированный диализат из крови молочных телят	B05ZA	Гель	2
81	Депротенизированный диализат из крови молочных телят	B05ZA	Мазь	2
82	Диацереин	M01AX21	Капсулы	21
83	Дииндолилметан	L01XX	Суппозитории	25
84	Диклофенак	M02AA15	Гель	6
85	Диклофенак	M02AA15	Мазь	2
86	Диклофенак	M02AA15	Пластырь	5
87	Диметилхлоробутилфосфонилдиметилэтилат	V03AX	Р-р для наружного применения	7
88	Диметилсульфоксид	M02AX03	Гель	1
89	Диметилсульфоксид	M02AX03	Концентрат для приготовления р-ра для наружного применения	7
90	Диметинден	D04AA13	Гель	6
91	Диоксометилтетрагидропиримидин	D06C	Мазь	11
92	Диоксометилтетрагидропиримидин	D11AX	Мазь	1
93	Диоксометилтетрагидропиримидин	L03AX	Суппозитории	17
94	Диоксометилтетрагидропиримидин	L03AX	Таблетки	94
95	Диоксотетрагидрокси-тетрагидро-нафталин	J05AX	Мазь	1
96	Диосмин	C05CA03	Таблетки	27
97	Дифенгидрамина гидрохлорид	D04AA32	Гель	1
98	Желатина таннат	A07XA	Суспензия	2
99	Железо-сахарозный комплекс	B03AC	Р-р для инъекций	4
100	Железо-сахарозный комплекс	B03AD02	Р-р для инъекций	1
101	Желчь крупного рогатого скота сухая; чеснок сушеный; уголь активированный; крапивы листья;	A07BA51	Таблетки	251
102	Живые ацидофильные лактобациллы	A07FA01	Капсулы	96
103	Изотонический раствор морской воды	R01AX10	Капли	3

104	Инозин	D06BB05	Таблетки	96
105	Инозин пранобекс	J05AX05	Сироп	1
106	Интерферон альфа-2b	L03AX	Суппозитории	10
107	Интерферон альфа-2b	S01AD05	Капли	3
108	Ипидакрина гидрохлорид	N06DA05	Таблетки	23
109	Ирис разноцветный + Витекс священный	Гомеопатическое ср-во	Таблетки	59
110	Ихтиол	D08AX	Мазь	4
111	Йод	D08AG03	Р-р для наружного применения	12
112	Йод	R02AA20	Спрей	5
113	Кагоцел	J05AX	Таблетки	81
114	Календула	Гомеопатическое ср-во	Суппозитории	10
115	Калия перманганат	D08AX06	Порошок	4
116	Калия перманганат	D08AX06	Р-р для наружного применения	3
117	Кальций	A12AX	Таблетки	73
118	Кальция гопантенат	N06BX	Таблетки	42
119	Кальция хлорид	B05XA07	Р-р для инъекций	1
120	Камфора	M02AX10	Р-р для наружного применения	2
121	Капецитабин	L01BC06	Таблетки	120
122	Карбомер	S01XA20	Гель	2
123	Кетопрофен	M02AA10	Гель	3
124	Клиндамицин	D10AF01	Гель	1
125	Клобетазол	D07AB01	Мазь	1
126	Клотримазол	A01AB18	Р-р для наружного применения	5
127	Клотримазол	D01AC01	Мазь	2
128	Клотримазол	D01AC01	Таблетки	2
129	Кокарбоксилаза	A11DA	Р-р для инъекций	14
130	Комплекс витаминов	A11BA	Драже	50
131	Кора крушины	A06AX	Порошок	20
132	Корень женьшеня	A13A	Настойка	1
133	Кремния диоксид коллоидный	A07BC	Порошок	8
134	Кромоглициевая кислота	S01GX01	Капли	2
135	Лактобактерии ацидофильные	G01AX14	Капсулы	1
136	Лаппаконитина гидробромид	C01BG	Таблетки	24
137	Лаурила сульфат	A06AG11	Микроклизма	15

138	Левоментол	M02AX10	Масло	1
139	Левоментола раствор в ментил изовалерате	C01EX	Капсулы	38
140	Левоментола раствор в ментил изовалерате	C01EX	Таблетки	268
141	Левофлоксацин	S01AE05	Капли	4
142	Левофлоксацин	S01AE05	Таблетки	9
143	Лигнин гидролизный	A07BC	Порошок	3
144	Лигнин гидролизный	A07XA	Таблетки	211
145	Лидокаин	D04AB01	Р-р для инъекций	73
146	Лидокаин	D04AB01	Спрей	2
147	Лидокаин	N01BB02	Р-р для инъекций	1
148	Лизаты бактерий	L03AX	Капсулы	7
149	Лизаты бактерий	L03AX	Спрей	1
150	Лизаты бактерий	L03AX	Таблетки	19
151	Ликоподиум клаватум	Гомеопатическое ср-во	Таблетки	51
152	Листья ортосифона тычиночного	G04BX	Порошок	5
153	Листья эвкалипта прутовидного	D06BX	Р-р для приема внутрь	1
154	Магния оротат	A12CC09	Таблетки	21
155	Магния сульфат	B05XA05	Р-р для инъекций	60
156	Масло облепиховое	D11A	Масло	1
157	Масло облепиховое	D11A	Суппозитории	20
158	Масло семян тыквы	A05AX	Масло	1
159	Меглюмина акридонатацетат	L03AX	Р-р для инъекций	5
160	Меглюмина акридонатацетат	L03AX	Таблетки	53
161	Мелоксикам	M02AA	Гель	1
162	Мельдоний	C01EB22	Капсулы	190
163	Метилпреднизолона ацепонат	D07AC14	Мазь	2
164	Метилэтилпиридинол	S01XA	Капли	4
165	Метионин	V03AB26	Таблетки	142
166	Микронизированная целлюлоза растительного происхождения	R01AX	Капли	1
167	Молсидомин	C01DX12	Таблетки	24
168	Мометазон	D07AC13	Крем	1
169	Мометазон	D07AC13	Мазь	1
170	Морская вода	R01AX10	Капли	1
171	Морская капуста	A06AC	Порошок	1
172	Настойка листьев мяты перечной	A03AX	Настойка	1
173	Настойка листьев эвкалипта	R02AA20	Настойка	1
174	Настойка цветков календулы	V03AX	Настойка	4

175	Настойка цветков календулы	V03AX	Р-р для наружного применения	1
176	Натамицин	D01AA02	Крем	1
177	Натрия гиалуронат	R01AX09	Спрей	2
178	Натрия гиалуронат	S01KA51	Р-р офтальмологический	3
179	Натрия тетраборат	D04AX	Р-р для наружного применения	3
180	Натрия тиосульфат	V03AB06	Р-р для инъекций	103
181	Натрия хлорид	B05CB01	Р-р для инъекций	118
182	Натрия хлорид	R01AX	Спрей	1
183	Натрия цитрат	B05CB02	Сироп	1
184	Нафтифин	D01AE22	Крем	3
185	Нафтифин	D01AE22	Р-р для наружного применения	4
186	Никотиноил гамма-аминомасляная кислота	N06BX	Таблетки	18
187	Нимесулид	M01AX17	Гель	1
188	Нитрофурал	D08AF01	Таблетки	201
189	Ницерголин	C04AE02	Лиофилизат для приготовления раствора	4
190	Ницерголин	C04AE02	Таблетки	29
191	Норфлоксацин	S01AE02	Капли	1
192	Овес посевной	Гомеопатическое ср-во	Капли	1
193	Оксиэтиламмония метилфеноксиацетат	A13A	Таблетки	68
194	Оксолиновая кислота	J01MB05	Мазь	17
195	Олопатадин	S01GX09	Капли	2
196	Омберацетам	N06BX	Таблетки	352
197	Орнитин	A05BA06	Гранулы	9
198	Оссеин-гидроксиапатитное соединение	M05BX	Таблетки	26
199	Офлоксацин	S01AE01	Капли	2
200	Очищенный экстракт сока свежих листьев артишока полевого	A05AX	Р-р для приема внутрь	1
201	Очищенный экстракт сока свежих листьев артишока полевого	A05AX	Таблетки	320

202	Панкреатин	A09AA02	Капсулы	347
203	Панкреатин	A09AA02	Таблетки	1230
204	Панкреатин + папаин + рутозида тригидрат + бромелаин	V03AX	Таблетки	56
205	Пижмы обыкновенной цветков экстракт	A05AX	Таблетки	7
206	Пиклоксидин	S01AX16	Капли	5
207	Пилокарпин	S01EB01	Капли	14
208	Пимекролимус	D11AH02	Крем	1
209	Пластохинонилдецилтрифенилф осфония бромид	S01XA	Капли	1
210	Повидон	A07BC	Порошок	2
211	Повидон-йод	D08AG02	Р-р для наружного применения	3
212	Повидон-йод	G01AX11	Суппозитории	17
213	Подорожника ланцетовидного листьев	R05CA10	Сироп	1
214	Полиметилсилоксана полигидрат	A07BC	Паста	4
215	Полипептиды коры головного мозга скота	N06BX	Р-р для приема внутрь	6
216	Полисахариды побегов Solanum tuberosum	D06BB	Гель	1
217	Порошок корней каперсов колючих + порошок семян цикория обыкновенного	A05BA	Таблетки	238
218	Преноксдиазин	R05DB18	Таблетки	6
219	Прокаин	N01BA02	Р-р для инъекций	149
220	Прополис	A01AD11	Спрей	1
221	Прополис	D06BX	Настойка	3
222	Прутняка обыкновенного плодов экстракт	G02CX03	Таблетки	9
223	Пустырника трава	N05CM	Драже	50
224	Пустырника трава	N05CM	Настойка	9
225	Пустырника трава	N05CM	Таблетки	383
226	Раствора формальдегида	D08AX	Р-р для наружного применения	1
227	Раувольфия змеиная	C02AA04	Таблетки	48
228	Рибавирин	D06BB	Крем	1
229	Рифамицин	S02AA12	Капли	4
230	Ромашка дикая + Лаконос американский + Ревень	Гомеопатическое ср-во	Р-р для приема внутрь	6
231	Салициловая кислота	D01AE12	Мазь	1

232	Салициловая кислота	D01AE12	Р-р для наружного применения	2
233	Салметерол	R03AC12	Спрей	3
234	Сбор растительный	G04BX	Порошок	8
235	Сбор растительный	N05CM	Порошок	16
236	Сера	P03AA	Мазь	2
237	Серебра протеинат	D08AL01	Мазь	1
238	Серебра протеинат	R01AX10	Капли	2
239	Серебра протеинат	R01AX10	Р-р для наружного применения	1
240	Сереноя ползучая	G04CX02	Капсулы	26
241	Сертаконазол	D01AC14	Крем	2
242	Силимарин	A05BA03	Драже	10
243	Силимарин	A05BA03	Таблетки	83
244	Скипидар живичный	M02AX10	Мазь	1
245	Смектит диоктаэдрический	A07BC05	Порошок	32
246	Сульфаниламид	D06BA05	Линимент	1
247	Сульфаниламид	D06BA05	Мазь	2
248	Сульфаниламид	D06BA05	Порошок	5
249	Сульфатиазол серебра	D06BA02	Крем	1
250	Сульфацетамид	S01AB04	Капли	17
251	Сухой экстракт листьев плюща	R05CA	Сироп	2
252	Сухой экстракт плодов каштана конского	A06AX	Суппозитории	5
253	Таурин	A16AA	Таблетки	20
254	Тафлупрост	S01EE05	Капли	63
255	Тербинафин	D01BA02	Крем	3
256	Тербинафин	D01BA02	Спрей	1
257	Тербинафин	D01BA02	Таблетки	125
258	Теризидон	J04AK03	Капсулы	4100
259	Терпентинное масло	N02	Мазь	1
260	Тетраметилтетраазабициклооктандион	N06BX21	Таблетки	91
261	Тетрациклин	D06AA04	Мазь	3
262	Тетрациклин	S01AA09	Мазь	12
263	Тетризолина гидрохлорид	S01GA02	Капли	1
264	Тимолол	S01ED01	Капли	1
265	Тобрамицин	S01AA12	Капли	10
266	Тофизопам	N05BA23	Таблетки	35
267	Трава полыни горькой	A15	Порошок	15
268	Треонил-лизил-пролил-аргинил-пролил-глицин-пролина диацетат	N05BX	Капли	1

269	Триамцинолон	D07AB09	Мазь	1
270	Тригексифенидил	N04AA01	Таблетки	25
271	Троксерутин	C05CA04	Гель	5
272	Тромантадин	D06BB02	Гель	1
273	Тропикамид	S01FA06	Капли	1
274	Туя окциденталис	Гомеопатическое ср-во	Капли	2
275	Ундециленового амидопропил-бетаина	D01AE54	Гель	1
276	Фенибут	N06BX22	Капсулы	40
277	Фенилэфрин	S01FB01	Капли	1
278	Фенолформальдегидная смола	D08A	Р-р для наружного применения	2
279	Фенспирид	R03DX03	Таблетки	166
280	Флуоцинолона ацетонид	D07AC04	Мазь	1
281	Флутиказон	R03BA09	Спрей	2
282	Фонтурацетам	N06BX	Таблетки	26
283	Фосфолипиды	A05BA	Капсулы	3
284	Фрамицетин	R01AX08	Спрей	6
285	Фторметолона ацетат	S01BA07	Капли	1
286	Фузафунгин	R02AB03	Спрей	4
287	Фуразолидон	G01AX06	Таблетки	56
288	Хлорамфеникол	D06AX02	Линимент	1
289	Хлорамфеникол	S01AA01	Капли	2
290	Хлоргексидин	D08AC02	Р-р для наружного применения	33
291	Хлоргексидин	D08AC02	Суппозитории	3
292	Хлорнитрофенол	D01AE	Р-р для наружного применения	2
293	Холина салицилат	S02DA	Капли	1
294	Хондроитин	M01AX25	Гель	2
295	Хондроитин	M01AX25	Мазь	2
296	Хондроитин	M01AX25	Порошок	4
297	Хондроитин	M01AX25	Р-р для инъекций	21
298	Цветки бессмертника	A05AX	Таблетки	64
299	Церебролизин	N06BX	Р-р для инъекций	40
300	Цинк	D02AB	Мазь	3
301	Цинка гиалуронат	D10AX30	Гель	1
302	Ципрофлоксацин	J01MA02	Капли	1
303	Ципрофлоксацин	S01AE03	Капли	9
304	Ципрофлоксацин	S01AE03	Мазь	1

305	Цитиколин	N06BX06	Р-р для инъекций	17
306	Чемерицы Лобеля корневищ с корнями настойка	P03AX	Р-р для наружного применения	1
307	Эвкалипта листьев экстракт	D06BX	Р-р для наружного применения	10
308	Эвкалипта листьев экстракт	J01XX	Настойка	3
309	Эвкалипта листьев экстракт	J01XX	Р-р для наружного применения	1
310	Экстракт алоэ	A13A	Р-р для инъекций	8
311	Экстракт листьев плюща обыкновенного	R05CA12	Сироп	1
312	Экстракт плодов шиповника 25%	A05AX	Сироп	1
313	Экстракт подорожника ланцетовидного	R05CA	Сироп	1
314	Экстракт травы зверобоя	N06AX25	Таблетки	10
315	Экстракт цветков ромашки	A01AD11	Гель	1
316	Электролиты	R01AX	Порошок	12
317	Элеутерококк	A13A	Таблетки	48
318	Элеутерококк	A13A	Экстракт для приема внутрь	2
319	Эритромицин	S01AA17	Мазь	2
320	Эритромицин	S01AA17	Таблетки	13
321	Эссенциальные фосфолипиды	A05BA10	Капсулы	50
322	Этамзилат	B02BX01	Р-р для инъекций	12
323	Этамзилат	B02BX01	Таблетки	34
324	Этилметилгидроксипиридина сукцинат	N07XX	Капсулы	15
325	Этилметилгидроксипиридина сукцинат	N07XX	Р-р для инъекций	79
326	Этилметилгидроксипиридина сукцинат	N07XX	Таблетки	387
327	<i>Cocculus indicus</i>	Гомеопатическое ср-во	Таблетки	30
328	<i>Conium maculatum</i>	Гомеопатическое ср-во	Таблетки	21
329	<i>Lactobacillus delbrueckii</i> spp. <i>bulgaricus</i> штамм 51	A02BX	Таблетки	7
330	L-орнитин-L-аспартат	A05BA06	Гранулы	4
331	<i>Spigelia anthelmia</i> (спигелия антельмия) D3	Гомеопатическое ср-во	Таблетки	50

**Приложение 3** – Собранные для безопасной утилизации комбинированные лекарственные средства, в том числе гомеопатические средства, для которых DDD не определены Всемирной организацией здравоохранения

№	МНН	Код АТХ	Лекарственная форма	Количество (шт.)
1	DL-яблочная кислота + бензойная кислота + салициловая кислота	D08AX	Р-р для наружного применения	1
2	<i>Euphrasia officinalis</i> + <i>Calendula officinalis</i> + <i>Magnesia carbonica</i>	Гомеопатическое ср-во	Капли	20
3	Авокадо плодов масла неомыляемые соединения + соевых бобов масла неомыляемые соединения	M01AX26	Капсулы	10
4	Аденозин + Никотинамид + Цитохром С	S01XA	Капли	4
5	Азеластин + Мометазон	R01AD59	Спрей	1
6	Алгелдрат + Бензокаин + Магния гидроксид	A02AB10	Суспензия	10
7	Алгелдрат + Магния гидроксид	A02AX	Суспензия	25
8	Алгелдрат + Магния гидроксид	A02AX	Таблетки	25
9	Алкалоид красавки + эрготамин + фенобарбитал	N05CB02	Таблетки	50
10	Аллантоин + Повидон-Йод	R02AA15	Спрей	1
11	Алтея лекарственного корня + ромашки аптечной цветки + хвоща обыкновенного трава + ореха грецкого листья + тысячелистника обыкновенного трава + дуба кора + одуванчика лекарственного трава	R02AA20	Капли	4
12	Алтея лекарственного корня + ромашки аптечной цветки + хвоща обыкновенного трава + ореха грецкого листья + тысячелистника обыкновенного трава + дуба кора + одуванчика лекарственного трава	R02AA20	Таблетки	17
13	Альфа-глутамил-триптофан + аскорбиновая кислота + бендазол	L03AX	Таблетки	2
14	Алюминия гидроксид + магния карбонат + магния гидроксид	A02AD01	Таблетки	106
15	Амилметакрезол + Дихлорбензиловый спирт	R02AA03	Спрей	1
16	Амилметакрезол + Дихлорбензиловый спирт	R02AA03	Таблетки	55

17	Амлодипин + валсартан + гидрохлоротиазид	C09DX01	Таблетки	4
18	Амлодипин + телмисартан	C09DB04	Таблетки	40
19	Аммиак + Аниса обыкновенного семян масло + Солодки корней экстракт	R05CA10	Эликсир	2
20	Анас барбариелиум, гепатик эт кордис экстрактум	Гомеопатическое ср-во	Гранулы	1
21	Антитела к брадикинину аффинно очищенные, антитела к гистамину аффинно очищенные, антитела к морфину аффинно очищенные	R05DB	Таблетки	32
22	Аскорбиновая кислота + Рутозид	C05CA51	Таблетки	306
23	Аскорбиновая кислота + хлоргексидин + тетракаин	R02AA20	Пастилки	2
24	Атенолол + Хлорталидон	C07BB03	Таблетки	25
25	Ацетилсалициловая кислота + Кофеин + Парацетамол	N02BA71	Капсулы	8
26	Ацетилсалициловая кислота + Кофеин + Парацетамол	N02BA71	Таблетки	331
27	Ацетилсалициловая кислота + Лимонная кислота + Натрия гидрокарбонат	N02BA51	Таблетки	2
28	Ацетилсалициловая кислота + Магния гидроксид	B01AC30	Таблетки	715
29	Ацетилцистеин + туаминогептана сульфат	R01AB08	Спрей	2
30	Бацитрацин + Неомицин	D06AX05	Мазь	3
31	Бацитрацин + Неомицин	D06AX05	Порошок	7
32	Беклометазон + формотерол	R03AK08	Спрей	1
33	Бендазола гидрохлорид + папаверина гидрохлорид	A03AX	Таблетки	46
34	Бензалкония хлорид + бензокаин + тиротрицин	R02AA20	Таблетки	1
35	Бензидамин + Цетилпиридиния хлорид	R02AA20	Спрей	1
36	Бензокаин + борная кислота + масло облепиховое + хлорамфеникол	D11AX	Спрей	3
37	Бензокаин + Прокаин + Левоментол	M02AX10	Р-р для наружного применения	4
38	Бифидобактерии лонгум + Энтерококкус фециум	A07FA51	Капсулы	21
39	Борная кислота + фукорцин + резорцин	D08AD	Р-р для наружного применения	5
40	Борная кислота + цинка сульфат	S01X	Капли	1
41	Бромгексин + гвайфенезин + сальбутамол	R05CB10	Сироп	3

42	Бромгексин + гвайфенезин + сальбутамол	R05CB10	Таблетки	118
43	Бутамират + Гвайфенезин	R05FB02	Капли	1
44	Бутамират + Гвайфенезин	R05FB02	Таблетки	6
45	Буфексамак + висмута субгаллат + титана диоксид + идокаина гидрохлорида моногидрат	C05AX02	Мазь	1
46	Буфексамак + висмута субгаллат + титана диоксид + идокаина гидрохлорида моногидрат	C05AX02	Суппозитории	5
47	Валериана + мята перечная + мята лимонная	N05CM	Капсулы	7
48	Валерианы лекарственной корневищ с корнями настойка + Камфора + Мята перечной листьев масло	A01AD11	Капли	1
49	Валерианы лекарственной корневищ с корнями настойка + Камфора + Мята перечной листьев масло	N05CM09	Настойка	2
50	Валерианы лекарственной корневищ с корнями настойка + Камфора + Мята перечной листьев масло	N05CM09	Таблетки	170
51	Верапамил + трандолаприл	C09BB10	Таблетки	67
52	Вератрум альбум + Анамирта коккуллюс + Натриум тетраборацикум	Гомеопатическое ср-во	Таблетки	20
53	Висмута субнитрат + йод + цинка оксид	C05AX02	Суппозитории	9
54	Витамины: E, PP, C Д-пантенол 3% Мочевина (карбамид) 2% Гиалуриновая кислота	D02AE51	Крем	1
55	Гепарин натрий + бензокаин + бензилникотинат	C05BA53	Мазь	6
56	Гепарин натрия + декспантенол	C05BA53	Гель	3
57	Гепарин натрия + Декспантенол + Троксерутин	C05BA53	Гель	1
58	Гепарин натрия + Лауромакрогол 400 + Преднизолон	C05BA53	Мазь	2
59	Гепарин натрия + Лауромакрогол 400 + Преднизолон	C05BA53	Суппозитории	3
60	Гидрокортизон + Натамицин + Неомицин	D07CA01	Мазь	6
61	Гидрокортизон + цинка сульфат	C05AX03	Суппозитории	5
62	Глицерол + кармеллоза	S01XA20	Капли	1
63	Глюкозамин + Хондроитин	M09AX	Таблетки	122
64	Горечавки корень, первоцвета цветки, щавеля трава, бузины цветки, вербены трава	R07AX	Драже	17

65	Горечавки корень, первоцвета цветки, щавеля трава, бузины цветки, вербены трава	R07AX	Таблетки	63
66	Грамицидин С + Оксibuпрокаин + Цетилпиридиния хлорид	R02AA20	Спрей	1
67	Грамицидин С + Оксibuпрокаин + Цетилпиридиния хлорид	R02AA20	Таблетки	13
68	Грамицидин С + Цетилпиридиния хлорид	R02AA20	Спрей	2
69	Грамицидин С + Цетилпиридиния хлорид	R02AA20	Таблетки	18
70	Грибковая диастаза, папаин, активированный уголь, никотинамид	A07BA51	Таблетки	55
71	Дексаметазон + левофлоксацин	S01CA01	Капли	1
72	Дексаметазон + Тобрамицин	S01CA01	Капли	5
73	Дексаметазон + ципрофлоксацин	S03CA01	Капли	1
74	Декстроза + Калия хлорид + Натрия хлорид + Натрия цитрат	A07CA	Порошок	71
75	Дефингидрамин + интерферон альфа-2b	S01AD05	Капли	1
76	Дигидроэргокриптин + Кофеин	C04AE51	Таблетки	17
77	Диметикон + гвайазулен	A03AX	Гель	13
78	Диметикон + гвайазулен	A03AX	Таблетки	30
79	Диметинден + Фенилэфрин	R01AB01	Гель	1
80	Диметинден + Фенилэфрин	R01AB01	Капли	4
81	Диосмин + гесперидин	C05CA53	Таблетки	87
82	Диосмин и флавоноиды	C05CA53	Таблетки	84
83	Дифенгидрамин + Кальция глюконат + Парацетамол + Рутозид + Аскорбиновая кислота	R06AA52	Гранулы	19
84	Дифенгидрамин + нафазолин	S01GA51	Капли	1
85	Дроспиренон + этинилэстрадиол	G03AA12	Таблетки	21
86	Дроспиренон + этинилэстрадиол + кальция левомефолат	G03AA12	Таблетки	31
87	Железа (II) сульфат + тиамин мононитрат + рибофлавин + аскорбиновая кислота + никотинамид + пантотеновая кислота (в форме кальция пантотената) + пиридоксина гидрохлорид	B03AE03	Капсулы	55
88	Желчь + поджелудочной железы порошок + слизистой тонкой кишки порошок	A05AX	Таблетки	95
89	Золототысячника трава + Любистока лекарственного корень + Розмарина обыкновенного листья	G04BX	Р-р для приема внутрь	43
90	Золототысячника трава + Любистока лекарственного корень	G04BX	Таблетки	406

	+ Розмарина обыкновенного листья			
91	Ибупрофен + левоментол	M02AA	Гель	1
92	Ибупрофен + парацетамол	M01AE51	Капсулы	1
93	Ибупрофен + парацетамол	M01AE51	Таблетки	23
94	Ибупрофен + питофенон + фенпивериния бромид	M01AE51	Таблетки	39
95	Индапамид + периндоприл	C09BA04	Таблетки	84
96	Индапамид + периндоприл + розувастатин	C10BX13	Таблетки	27
97	Индапамид + рамиприл	C09BA05	Капсулы	99
98	Инозитол + цианокобаламин	A11JC	Таблетки	100
99	Калия аспарагинат + магния аспарагинат	A12CC05	Таблетки	364
100	Калия аспарагинат + магния аспарагинат	A12CX	Таблетки	668
101	Кальципотриол + бетаметазон	D05AX52	Гель	1
102	Кальция карбонат + магния гидрокарбонат	A02AC01	Таблетки	7
103	Кальция карбонат + магния карбонат	A02AC01	Таблетки	12
104	Кальция карбонат + натрия гидрокарбонат + натрия альгинат	A02AC01	Суспензия	26
105	Кальция карбонат + натрия гидрокарбонат + натрия альгинат	A02AC01	Таблетки	2
106	Клотримазол + гентамицин + беклометазон	D07CC04	Крем	1
107	Конского каштана семян экстракт сухой + тиамин гидрохлорид	C05CX03	Р-р для приема внутри	2
108	Корневищ с корнями валерианы лекарственной, травы мелиссы лекарственной, травы зверобоя продырявленного, листьев и цветков боярышника однопестичного или колючего, травы пассифлоры инкарнатной (страстоцвета), соплодий хмеля обыкновенного, цветков бузины черной	N05CX	Таблетки	14
109	Кофеин + парацетамол + ацетилсалициловая кислота	N02BA51	Порошок	2
110	Кофеин + Парацетамол + Фенилэфрин + Хлорфенамин	N02BE71	Порошок	5
111	Красавка + ксероформ + цинка сульфат	C05AX03	Суппозитории	5
112	Лактобактерии ацидофильные (лиофилизат) + эстриол	G03CC06	Таблетки	2
113	Левоментол + Камфора рацемическая + Мята перечной масло + Эвкалипта листьев масло	R05X	Мазь	1

114	Левоментол + масло эвкалиптовое	R02AA20	Таблетки	23
115	Левоментола раствор в ментил изовалерате и декстроза	C01EX	Таблетки	23
116	Левоцетиризин + монтелукаст	R03DC53	Таблетки	10
117	Лигнин гидролизный + лактулоза	A07BC30	Таблетки	114
118	Лидокаин + неомицин + полимиксин В	S02AA30	Капли	6
119	Лидокаин + прилокаин	D04AB01	Крем	2
120	Лидокаин + Феназон	S02DA30	Капли	21
121	Лидокаин + Феназон	S02DA30	Таблетки	1
122	Лизиноприл + амлодипин + розувастатин	C10BX07	Капсулы	15
123	Лизоцим и пиридоксин	J05AX02	Таблетки	114
124	Лиофилизат сока и экстракта свежих клубней цикламена европейского	R01AX	Раствор	1
125	Листья брусники + травы зверобоя + трава череды трехраздельной + плоды шиповника	G04BX	Порошок	3
126	Макрогол 3350 + натрия хлорид + натрия гидрокарбонат + калия хлорид	A06AD65	Порошок	7
127	Масло сосны обыкновенной + масло эвкалиптовое + тимол + $\alpha$ -токоферола ацетат + масло мяты перечной + гвайазулен	R01AX30	Капли	3
128	Масло сосны обыкновенной + масло эвкалиптовое + тимол + $\alpha$ -токоферола ацетат + масло мяты перечной + гвайазулен	R01AX30	Спрей	1
129	Масло эфирное кориандровое + масло эфирное лавандовое + экстракт перца стручкового густой + диметилсульфоксид + хлороформ	M02AB	Мазь	1
130	Метамизол натрия + Питофенон + Фенпивериния бромид	N02BB52	Гель	1
131	Метамизол натрия + Питофенон + Фенпивериния бромид	N02BB52	Р-р для инъекций	20
132	Метамизол натрия + Питофенон + Фенпивериния бромид	N02BB52	Таблетки	300
133	Метамизол натрия + триацетонамин-4-толуолсульфонат	N02BB72	Таблетки	42
134	Метамизол натрия + фенобарбитал + бендазол + папаверина гидрохлорид	N02BB72	Таблетки	77
135	Метилсалицилат + ментол рацемический	M02AC	Мазь	1
136	Метронидазол + клотримазол	G01AF20	Гель	1

137	Метронидазол + миконазола нитрат	G01AF20	Суппозитории	14
138	Метронидазол + хлоргексидин	A01AB11	Гель	1
139	Метронидазол + хлоргексидин	A01AB17	Бальзам	2
140	Метронидазол + хлоргексидин	A01AB17	Гель	1
141	Молочная кислота + салициловая кислота	D11AF	Р-р для наружного применения	1
142	Мяты перечной листьев масло + Сульфаниламид + Сульфатиазол + Тимол + Эвкалиптовое масло	R02AA20	Спрей	7
143	Мяты перечной листьев масло + Фенобарбитал + Этилбромизовалерианат	N05CM	Капли	22
144	Мяты перечной листьев масло + Фенобарбитал + Этилбромизовалерианат	N05CM	Таблетки	121
145	Настойка белладонны + настойка валерианы + настойка ландыша + ментол рацемический	C01EX	Капли	2
146	Натрия хлорид, калия хлорид, кальция хлорид, бензалкония хлорид, гидроксид натрия, соляная кислота, вода очищенная	R01AX10	Спрей	3
147	Неомицина сульфат + полимиксина В сульфат + дексаметазона метасульфобензоат натрия + фенилэфрина гидрохлорид	R01AD53	Капли	2
148	Неомицина сульфат + полимиксина В сульфат + дексаметазона метасульфобензоат натрия + фенилэфрина гидрохлорид	R01AD53	Спрей	14
149	Неомицина сульфат + полимиксина В сульфат + нистатин	G01AA51	Капсулы	14
150	Никотинамид + пиридоксин + тиамин + фолиевая кислота + цианкобаламин	A11BA	Таблетки	38
151	Нонивамид + никобоксил	M02AX10	Мазь	2
152	Окситетрациклин + гидрокортизон	D07CA01	Спрей	1
153	Парацетамол + аскорбиновая кислота + кальция глюконат + римантадина гидрохлорид + лоратадин	R05X	Порошок	9
154	Парацетамол + дицикловерина гидрохлорид	N02BE51	Таблетки	7
155	Парацетамол + напроксен + кофеин + дротаверина гидрохлорид + фенирамина малеат	N02BE71	Таблетки	21

156	Парацетамол + Фенилэфрин + Аскорбиновая кислота	N02BE51	Порошок	26
157	Парацетамол + Фенилэфрин + Аскорбиновая кислота	N02BE51	Спрей	3
158	Парацетамол + Фенилэфрин + Аскорбиновая кислота	N02BE51	Суспензия	1
159	Парацетамол + Фенирамин + Аскорбиновая кислота	N02BE51	Порошок	71
160	Парацетамол + Фенирамин + Аскорбиновая кислота	N02BE51	Таблетки	21
161	Парацетамол + Хлорфенамин + Аскорбиновая кислота	N02BE51	Порошок	20
162	Парацетамол + Хлорфенамин + Аскорбиновая кислота	N02BE51	Таблетки	10
163	Парацетамол + хлорфенамин + фенилэфрин	N02BE51	Капсулы	1
164	Периндоприл + индапамид	C09BA04	Таблетки	3
165	Пирацетам + циннаризин	N06BX	Таблетки	70
166	Пиридоксин + тиамин + цианокобаламин + лидокаин	A11DB	Р-р для инъекций	4
167	Пиридоксин + фолиевая кислота + цианокобаламин	A11BA	Таблетки	30
168	Пиридоксин + цианокобаламин + тиамин	A11EA	Таблетки	30
169	Пихты сибирской хвои масло + мяты перечной листьев масло + моркови дикой семян экстракт жидкий (1:1) + хмеля обыкновенного соплодий экстракт жидкий (1:1) + душицы обыкновенной травы экстракт жидкий (1:1) + клещевины обыкновенной семян масло	G04BC	Капли	1
170	Пихты сибирской хвои масло + мяты перечной листьев масло + моркови дикой семян экстракт жидкий (1:1) + хмеля обыкновенного соплодий экстракт жидкий (1:1) + душицы обыкновенной травы экстракт жидкий (1:1) + клещевины обыкновенной семян масло	G04BC	Капсулы	33
171	Плоды кориандра + кора крушины + листья сенны остролистной + корни солодки голой + трава тысячелистника обыкновенного	A06AB57	Порошок	16
172	Плюща обыкновенного листьев экстракт + Тимьяна травы экстракт	R05CA10	Сироп	3
173	Плюща обыкновенного листьев экстракт + Тимьяна травы экстракт	R05CA10	Таблетки	17

174	Плюща обыкновенного листьев экстракт + Тимьяна травы экстракт	R05CA12	Сироп	1
175	Повидон + поливиниловый спирт	S01XA	Капли	3
176	Полиадениловая кислота + Полиуридиловая кислота	S01AD	Лиофилизат для приготовления раствора	3
177	Порошка семян лотоса орехоносного + порошка корня ямса дикого + экстракта семян туи восточной + порошка семян финика китайского + экстракта плодов лонгана	N05CM	Таблетки	13
178	Ретинола пальмитат + диоксометилтетрагидропиримидин	D10AD02	Мазь	1
179	Ретинола пальмитат + тиамин гидрохлорид + рибофлавин + аскорбиновая кислота	A11BA	Таблетки	36
180	Розмарина масло + эвкалипта прутовидного листьев масло + перуанский бальзам+камфора рацемическая	R05X	Мазь	1
181	Салициловая кислота + цинк	D01AE12	Паста	1
182	Сальбутамол + бромгексин + гвайфенезин + ментол	R05CB10	Сироп	1
183	Сгущенный экстракт смеси: золотарника европейского травы, хвоща травы, горца птичьего травы, пырея ползучего корневищ, лука репчатого шелухи, березы листьев, пажитника сенного семян, петрушки корней, любистока корней	G01AX	Паста	2
184	Сеннозиды А и В	A06AB06	Таблетки	171
185	Смесь биомассы живых бактерий	A07FA51	Капсулы	92
186	Смесь биомассы живых бактерий	A07FA51	Р-р для приема внутрь	10
187	Смесь лекарственного растительного сырья - боярышника плоды, солодки корни, каштана конского семени, шиповника плоды	C05CX	Таблетки	19
188	Смесь лизатов бактерий	L03AX	Таблетки	79
189	Смесь трав	R05CA10	Мазь	4
190	Смесь трав	R05CA10	Сироп	2
191	Сульфаметоксазол + триметоприм	J01EE01	Таблетки	158
192	Телмисартан + гидрохлоротиазид	C09DA07	Таблетки	13
193	Термопсиса ланцетного трава + Натрия гидрокарбонат	R05CA10	Таблетки	124

194	Тернидазол + нистатин + преднизолон	G01BA	Таблетки	19
195	Тиамин + пиридоксин + цианокобаламин + лидокаин	A11DB	Р-р для инъекций	22
196	Тиамин + пиридоксин + цианокобаламин + лидокаин	A11DB	Таблетки	256
197	Трибромфенолят висмута + Деготь	D08AX	Линимент	9
198	Ундециленовая кислота + цинковая соль	D01AE04	Мазь	1
199	Феназон + лидокаина гидрохлорид	S02DA30	Капли	1
200	Фенилэфрин + тропикамид	S01FA56	Капли	1
201	Фенобарбитал + Этилбромизовалерианат	N05CM11	Капли	3
202	Феноксизтанол + октенидин	D08AJ57	Р-р для наружного применения	6
203	Фенотерол + ипратропия бромид	R03AL01	Р-р для ингаляций	9
204	Фенотерол + ипратропия бромид	R03AL01	Спрей	12
205	Флуметазона пивалат + салициловая кислота	D07XB01	Мазь	1
206	Формотерол + будесонид	R03AK07	Капсулы	549
207	Фрамицетина сульфат + гидрокортизона ацетат + эскулозид + бензокаин + бутамбен	C05AX03	Капсулы	9
208	Хлорамфеникол + беклометазона дипропионат (безводный) + клотримазол + лидокаина гидрохлорид	S02CA	Капли	2
209	Хлорбутанол гемигидрат + камфора + l-ментол + масло эвкалиптовое	R02AA20	Спрей	3
210	Хлоргексидин + метронидазол	A01AB17	Гель	4
211	Хлоргексидин + метронидазол	A01AB17	Крем	1
212	Холина салицилат + цеталкония хлорид	A01AD11	Гель	1
213	Цветки календулы лекарственной + цветки ромашки аптечной + трава тысячелистника обыкновенного	A03AX	Р-р для приема внутрь	1
214	Цветки календулы лекарственной + цветки ромашки аптечной + трава тысячелистника обыкновенного	A03AX	Экстракт для приема внутрь	2
215	Экстракт валерианы лекарственной, травы мелиссы лекарственной, травы зверобоя продырявленного, листьев и цветков боярышника однопестичного или колючего, травы пассифлоры инкарнатной	N05CX	Сироп	1

	(страстоцвета), соплодий хмеля обыкновенного, цветков бузины черной)			
216	Экстракт валерианы лекарственной, травы мелиссы лекарственной, травы зверобоя продырявленного, листьев и цветков боярышника однопестичного или колючего, травы пассифлоры инкарнатной (страстоцвета), соплодий хмеля обыкновенного, цветков бузины черной)	N05CX	Таблетки	5
217	Экстракт красавки густого + метамизол натрия и анестезина + натрия гидрокарбонат	A03DB	Таблетки	8
218	Экстракт лука + гепарин + аллантоин	D03AX	Гель	2
219	Экстракт цветков двуплодника стебелькового + экстракт стеблей камнеломки язычковой + экстракт стеблей марены сердцелистной + экстракт корневищ сыти пленчатой + экстракт семян соломоцвета шероховатого + экстракт надземной части оносмы прицветковой + экстракт целого растения вероники пепельной + порошок мумие очищенного + порошок извести силиката	G04BX	Таблетки	343
220	Эстриол + Прогестерон + Лактобактерии	G02CX	Капсулы	2
221	Этинилэстрадиол + дроспиренон + кальция левомефолат	G03AA12	Таблетки	28
222	Яд гадюки обыкновенной + салициловая кислота + камфора синтетическая + скипидар живичный	M02AX10	Мазь	2
223	Янтарная кислота + инозин + никотинмид + рибофлавин	N07XX	Р-р для инъекций	12
224	Янтарная кислота + инозин + никотинмид + рибофлавин	N07XX	Таблетки	75

**Приложение 4 – Биологически активные добавки, собранные для безопасной утилизации в рамках отдельного сбора просроченных и неиспользованных лекарственных средств**

№	Наименование БАД	Форма выпуска	Количество (шт.)
1	Аевитамин	капсулы	28
2	Актофлор-С	р-р для инъекций	20
3	Алекол	порошок	10
4	Алфавит	таблетки	210
5	Альгинат натрия	драже	14
6	Альфасорб	гель	3
7	Антацидин	таблетки	6
8	Арнебия мультивитамин	таблетки	12
9	Артроверон	капсулы	10
10	Артронормин	таблетки	32
11	Артрофлекс	капсулы	58
12	Бак-сет форте	капсулы	2
13	Бактистатин	капсулы	12
14	Бактрум	таблетки	61
15	Белый уголь	таблетки	10
16	Бетаин и пепсин	капсулы	120
17	Билоба	таблетки	57
18	Бифидумбактерин	лиофилизат для приготовления раствора	15
19	Бифидумбактерин	порошок	23
20	Бифидумбактерин форте	порошок	7
21	Бифистим	капсулы	8
22	Б-комплекс плюс	таблетки	113
23	Боярышник премиум	капсулы	17
24	Бронхоактив шалфей	таблетки	9
25	Валериана экстра	таблетки	15
26	Витамин D3	капсулы	3
27	Витамин D3 2000 ME	таблетки	27
28	Витамин В комплекс	таблетки	32
29	Витаферр	капсулы	11
30	Гарциния форте	таблетки	60
31	Гастрософт	таблетки	7
32	Гастрофлат	капсулы	20
33	Гастрохил	таблетки	5
34	Гефилус бейсик	капсулы	14
35	Гинкомакс	таблетки	14

36	Гинкоум	капсулы	13
37	Глирикум	таблетки	25
38	Глицин	таблетки	28
39	Горный кальций ДЗ	таблетки	80
40	Дигидроквертицин	таблетки	36
41	Дионет	гранулы	1
42	Живокост	бальзам	1
43	Закофальк	таблетки	21
44	Золотое мумие	таблетки	20
45	Индинол	капсулы	120
46	Йод 200	таблетки	57
47	Каламин лосьон	лосьон для наружного применения	1
48	Кальций - ДЗ	таблетки	11
49	Кальция борглюконат	р-р для инъекций	1
50	Карбохит	капсулы	40
51	Кардиоактив Таурин	таблетки	37
52	Квикс	спрей	1
53	Келтикан	капсулы	11
54	Коллоидное серебро форте	р-р для наружного применения	1
55	Комплекс коэнзим Q10	капсулы	60
56	Крапивы двудомной листья	порошок	16
57	Лактазар	капсулы	20
58	Лакто-сорбикум	таблетки	40
59	Ливесил премиум	капсулы	27
60	Лизолор	таблетки	8
61	Лизоприм Лор	таблетки	5
62	Лизоцим	таблетки	45
63	Лизоциум премиум	таблетки	41
64	листья винограда + гинко билоба	капсулы	20
65	Лютеин комплекс	таблетки	8
66	Магний В6 форте	таблетки	33
67	Максилак	капсулы	8
68	Максилак	порошок	12
69	Максифлор	капсулы	60
70	Масло чистотела	масло	1
71	Мезифит	таблетки	73
72	Мульти В-комплекс	таблетки	7
73	Мультибронх	сироп	1
74	Мультивита плюс	таблетки	10
75	Направит	таблетки	15
76	Нерво вит	таблетки	15
77	Нормасорб	таблетки	86
78	Омега - 3	капсулы	29

79	Орликс Лакто	таблетки	30
80	Отофаг	гель	1
81	Перселак	таблетки	25
82	Прегнотон	порошок	2
83	Присыпка детская	порошок	1
84	Пробифид	капсулы	10
85	Протуб-3	таблетки	1600
86	Пустырник Премиум	капсулы	73
87	Пустырника экстракт	таблетки	63
88	Ранкоф эмбро	гель	1
89	Ревитаб	таблетки	50
90	Регулакт	капсулы	9
91	Редуфлюкс	таблетки	20
92	Ремо вакс	капли	1
93	Реналис	таблетки	21
94	Ренотинекс	капсулы	56
95	Респеро Миртол	капсулы	7
96	Роватинекс	капсулы	16
97	Ромашка	порошок	15
98	Рыбий жир	капсулы	100
99	Салювинж	таблетки	13
100	Сбор поджелудочный	порошок	16
101	Секстафаг	р-р для приема внутрь	3
102	Селен	таблетки	41
103	Селцинк плюс	таблетки	16
104	Семакс	капли	3
105	Сиалор	капли	2
106	Сиалор	спрей	1
107	Симетизан	капсулы	28
108	Синвиск	р-р для инъекций	1
109	Солодка	сироп	4
110	Солодка	таблетки	73
111	Спокойствие	капсулы	11
112	Стрессовит	капсулы	10
113	Стрикс кидс	таблетки	30
114	Таурин	капли	1
115	Тауфон	капли	2
116	Тилозин 50	р-р для инъекций	2
117	Тотема	р-р для приема внутрь	30
118	Турбослим	таблетки	20
119	Умкалор	р-р для приема внутрь	1
120	Уронорм	таблетки	20
121	Фаритол	сироп	1
122	Ферментозим форте	таблетки	46

123	Фитоспрей	спрей	1
124	Флориза	порошок	5
125	Фрутолакс	капсулы	29
126	Ци-клим аланин	таблетки	10
127	Цикловита	таблетки	47
128	Цинк + D + C + кверцетин	таблетки	25
129	Цинкорол	таблетки	22
130	Цинокап	крем	1
131	Цитросепт	капли	1
132	Черника форте	таблетки	248
133	Шалфей	таблетки	48
134	Эвиталия	порошок	5
135	Эвкалипт	пастилки	12
136	Эвкалипт	спрей	1
137	Эвкалипт	таблетки	5
138	Эвкалипт	эфирное масло	1
139	Экоцистин	порошок	13
140	Экстракт зеленого чая	таблетки	29
141	Эллавия баланс	капсулы	22
142	Эпам 1000	капли	1
143	Эхинацея	таблетки	44
144	Эхинацея премиум	капсулы	30
145	Эхинацея с витамином С	таблетки	1
146	Янтарная кислота	таблетки	58
147	Biotin	таблетки	39
148	Elem Vitals Fe	капсулы	18
149	Elem Vitals Zn	капсулы	22
150	Folic acid	таблетки	250
151	Magnesium taurate +	таблетки	54
152	Pedia-D	капли	1

Примечание – для биологически активных добавок не присваиваются АТХ-код и DDD. БАД не является лекарственным средством

**Приложение 5 – Лекарственные средства, собранные для безопасной утилизации, с присвоенными DDD**

<b>Код АТХ А (Пищеварительный тракт и обмен веществ)</b>				
№	МНН	Код АТХ	Собрано всего, мг	Собрано в DDD
1	Активированный уголь	A07BA01	233800	46,76
2	Альфакальцидол	A11CC03	0,0435	43,50
3	Аскорбиновая кислота	A11GA01	145400	727,0
4	Атропин	A03BA01	3,0	2,0
5	Бисакодил	A06AB02	765,0	76,50
6	Вазелиновое масло	A06AA01	125000	8,33
7	Вилдаглиптин	A10BH02	450,0	4,5
8	Висмута трикалия дицитрат	A02BX05	65999,4	137,5
9	Гиосцина бутилбромид	A03BB01	200,0	3,33
10	Глибенкламид	A10BB01	6133,5	613,35
11	Гликлазид	A10BB09	73410,0	1223,50
12	Густой экстракт красавки	A03BA04	135,00	135,00
13	Диосмектит	A07BC05	297000,0	33,0
14	Домперидон	A03FA03	2343,0	78,10
15	Дротаверин	A03AD02	48720,0	487,2
16	Инсулин гларгин	A10AE04	20,02	13,81
17	Инсулин растворимый	A10AB01	52,05	37,45
18	Инсулин-изофан	A10AC01	69,4	49,93
19	Итоприд	A03FA07	6900,0	46,0
20	Калия хлорид	A12BA01	2400,0	0,8
21	Кальция глюконат	A12AA03	181372,0	60,46
22	Канаглифлозин	A10BK02	3000,0	15,0
23	Касторовое масло	A06AB05	30000,0	1,5
24	Колекальциферол	A11CC05	82,25	4112,5
25	Лактулоза	A06AD11	66700,0	9,96
26	Лоперамид	A07DA03	410,0	41,0
27	Магний	A12CC01	1500,0	0,6
28	Магний + Пиридоксин	A12CC01	11988,0	4,8
29	Магния сульфат	A06AD04	110100,0	15,73
30	Магния цитрат	A12CC04	54900,0	27,45
31	Макрогол	A06AD15	68000,0	6,8
32	Мебеверин	A03AA04	47355,0	157,85
33	Месалазин	A07EC02	72000,0	48,0
34	Метоклопрамид	A03FA01	5406,46	180,22
35	Метформин	A10BA02	1184650,0	592,33
36	Натрия дигидрофосфата дигидрат + натрия гидрофосфата додекагидрат	A06AD17	50000,0	1,0
37	Натрия пикосульфат	A06AB08	702,5	140,5
38	Нистатин	A07AA02	3900,0	13,0
39	Нифуроксазид	A07AX03	45900,0	76,5

40	Омепразол	A02BC01	18790,0	939,5
41	Ондансетрон	A04AA01	24,0	1,5
42	Пантопразол	A02BC02	4340,0	108,5
43	Папаверин	A03AD01	1600,0	16,0
44	Пиридоксин (витамин В6)	A11HA02	2830,0	17,69
45	Рабепразол	A02BC04	1810,0	90,5
46	Ранитидин	A02BA02	15150,0	50,5
47	Ребамипид	A02BX14	3200,0	10,67
48	Ретинола ацетат	A11CA01	942,0	5,48
49	Ретинола пальмитат + Альфа-токоферола ацетат	A11CA01	8635,0	314,0
50	Рифаксимин	A07AA11	3200,0	5,33
51	Сахаромицеты Буларди	A07FA02	3500,0	3,5
52	Симетикон	A03AX13	17680,0	35,36
53	Тиамин	A11DA01	2200,0	44,0
54	Тиоктовая кислота	A16AX01	51000,0	85,0
55	Тримебутин	A03AA05	14500,0	24,17
56	Урсодезоксихолевая кислота	A05AA02	89750,0	119,67
57	Фталилсульфатиазол	A07AB02	23000,0	2,56
58	Эзомепразол	A02BC05	2840,0	94,76
59	Симетикон + алверина цитрат	A03AX58	15,840	22,0

**Код АТХ В (Кровь и система кроветворения)**

№	МНН	Код АТХ	Собрано всего, мг	Собрано в DDD
1	Апиксабан	B01AF02	1820	182,0
2	Ацетилсалициловая кислота	B01AC06	194650,0	1946,50
3	Варфарин	B01AA03	1667,5	222,33
4	Дипиридамол	B01AC07	3275,0	8,19
5	Железа (III) гидроксид полимальтозат	B03AB05	15983,0	177,59
6	Железа сульфат + аскорбиновая кислота	B03AA07	5440,0	27,2
7	Клопидогрел	B01AC04	25050,0	334,0
8	Менадион	B02BA02	930,0	93,0
9	Ривароксабан	B01AF01	1900,0	95,0
10	Сулодексид	B01AB11	700,0	14,0
11	Транексамовая кислота	B02AA02	7250,0	3,63
12	Фолиевая кислота	B03BB01	809,0	2022,5
13	Цианкобаламин	B03BA01	56,0	2800,0
14	Цилостазол	B01AC23	500,0	2,5
15	Эноксапарин натрия	B01AB05	1660,0	83,0

**Код АТХ С (Сердечно-сосудистая система)**

№	МНН	Код АТХ	Собрано всего, мг	Собрано в DDD
1	Адреналин	C01CA24	18,0	36,0
2	Азилсартан	C09CA09	2000,0	50,0
3	Амиодарон	C01BD01	86600,0	433,0
4	Амлодипин	C08CA01	4980,0	996,0
5	Атенолол	C07AB03	1150,0	15,33
6	Аторвастатин	C10AA05	24630,0	1231,50

7	Бисопролол	C07AB07	5572,5	557,25
8	Верапамил	C08DA01	2240,0	9,33
9	Гидрохлортиазид	C03AB03	5700,0	228,0
10	Дигоксин	C01AA05	49,75	199,0
11	Допамин	C01CA04	50,0	0,10
12	Ивабрадин	C01EB17	420,0	42,0
13	Изосорбида динитрат (спрей подъязычный)	C01DA08	1125,0	56,25
14	Изосорбида динитрат (таблетки)	C01DA08	3280,0	54,67
15	Изосорбида моонитрат	C01DA14	4560,0	114,0
16	Индапамид	C03BA11	518,5	207,4
17	Кандесартан	C09CA06	2208,0	276,0
18	Каптоприл	C09AA01	13450,0	269,0
19	Карведилол	C07AG02	4525,0	120,67
20	Лерканидипин	C08CA13	360,0	36,0
21	Лизиноприл	C09AA03	6832,5	683,25
22	Лозартан	C09CA01	25587,5	511,75
23	Метопролол	C07AB02	28300,0	188,67
24	Моксонидин	C02AC05	82,0	273,33
25	Небиволол	C07AB12	280,0	56,0
26	Никорандил	C01DX16	600,0	15,0
27	Никотиновая кислота	C10AD02	2520,0	1,26
28	Нитроглицерин	C01DA02	832,0	332,8
29	Нитроглицерин	C01DA02	340,0	68,0
30	Нифедипин	C08CA05	3250,0	108,33
31	Омега-3	C10AX06	28000,0	7,0
32	Пентаэритрита тетранитрат	C01DA05	220,0	1,83
33	Пентоксифиллин	C04AD03	15300,0	15,30
34	Периндоприл	C09AA04	1839,0	459,75
35	Пропафенон	C01BC03	7500,0	25,0
36	Пропранолол	C07AA05	18950,0	118,44
37	Рамиприл	C09AA05	132,5	53,0
38	Ранолазин	C01EB18	2500,0	1,67
39	Розувастатин	C10AA07	5420,0	542,0
40	Симвастатин	C10AA01	1720,0	57,33
41	Соталол	C07AA07	5840,0	36,5
42	Спиринолактон	C03DA01	9800,0	130,67
43	Телмисартан	C09CA07	30320,0	758,0
44	Торасемид	C03CA04	1760,0	117,33
45	Триметазидин	C01EB15	18255,0	456,38
46	Трифосаденин	C01EB10	160,0	10,67
47	Фозиноприл	C09AA09	620,0	41,33
48	Фуросемид	C03CA01	35780,0	894,5
49	Эзетимиб	C10AX09	600,0	60,0
50	Эналаприл	C09AA03	4207,5	420,75
<b>Код АТХ G (Мочеполовая система и половые гормоны)</b>				
№	МНН	Код АТХ	Собрано всего, мг	Собрано в DDD
1	Дидрогестерон	G03DB01	140,0	14,0
2	Натамицин	G01AA02	1900,0	76,0

3	Прогестерон	G03DA04	5900,0	19,67
4	Силденафил	G04BE03	450,0	9,0
5	Тадалафил	G04BE08	150,0	15,0
6	Тамсулозин	G04CA02	23,2	58,0
7	Троспия хлорид	G04BD09	845,0	21,13
8	Финастерид	G04CB01	670,0	134,0
9	Ципротерон	G03HA01	1400,0	14,0
10	Эстриол	G03CA04	16,0	80,0
11	Солифенацин + Тамсулозин	G04CA53	192,0	30,0
<b>Код АТХ Н (Гормональные препараты системного действия, кроме половых гормонов и инсулинов)</b>				
№	МНН	Код АТХ	Собрано всего, мг	Собрано в DDD
1	Бетаметазона натрия	H02AB01	2,0	1,33
2	Дексаметазон	H02AB02	1150,0	766,67
3	Калия йодид	H03CA	14065,76	42,62
4	Левотироксин натрия	H03AA01	30223,56	253,56
5	Метилпреднизолон	H02AB04	20,0	2,67
6	Преднизолон	H02AB06	20790,0	2079,0
7	Тиамазол	H03BB02	380,0	38,0
8	Триамцинолон	H02AB08	80,0	10,67
<b>Код АТХ J (Противомикробные препараты системного действия)</b>				
№	МНН	Код АТХ	Собрано всего, мг	Собрано в DDD
1	Азитромицин	J01FA10	29935,0	99,78
2	Амоксициллин	J01CA04	327878,5	218,59
3	Амоксициллин + Клавулановая кислота	J01CR02	327878,5	197,43
4	Амоксициллин + Сульбактам	J01CR02	26250,0	17,5
5	Ампициллин	J01CA01	7500,0	3,75
6	Ацикловир	J05AB01	106800,0	26,7
7	Валацикловир	J05AB11	7820,0	2,61
8	Гентамицин	J01GB03	3280,0	13,67
9	Джозамицин	J01FA07	49500,0	24,75
10	Доксициклин	J01AA02	5100,0	51,0
11	Изониазид	J04AC01	600,0	2,0
12	Имидазоллилэтанамид пентандиовой кислоты	J05AX21	960,0	10,67
13	Инозин пранобекс	J05AX05	30000,0	10,0
14	Итраконазол	J02AC02	3600,0	18,0
15	Кларитромицин	J01FA09	23750,0	47,5
16	Левофлоксацин	J01MA12	44500,0	89,0
17	Линкомицин	J01FF02	8750,0	4,86
18	Метронидазол	J01XD01	72575,0	48,38
19	Молнупиравир	J05AB18	18400,0	11,5
20	Нитроксолин	J01XX07	6350,0	6,35
21	Нитрофурантоин	J01XE01	10700,0	53,5
22	Норфлоксацин	J01MA06	13600,0	17,0
23	Орнидазол	J01XD03	3000,0	3,0
24	Осельтамивир	J05AH02	1200,0	8,0
25	Пиразинамид	J04AK01	1500,0	1,0

26	Римантадин	J05AC02	5250,0	26,25
27	Спирамицин	J01FA02	7120,0	2,37
28	Тетрациклин	J01AA07	2400,0	2,4
29	Тиамфеникол	J01BA02	1500,0	1,0
30	Тилорон	J05AX19	5250,0	42,0
31	Умифеновир	J05AX13	46200,0	57,75
32	Фавипиравир	J05AX27	69600,0	43,5
33	Флуконазол	J02AC01	650,0	3,25
34	Фосфомицин	J01XX01	6000,0	2,0
35	Фуразидин	J01XE03	14450,0	48,17
36	Хлорамфеникол	J01BA01	39012,5	13,0
37	Цефазолин	J01DB04	10000,0	3,33
38	Цефдиторен	J01DD16	1800,0	4,5
39	Цефиксим	J01DD08	15900,0	39,75
40	Цефоперазон + Сульбактам	J01DD62	87000,0	21,75
41	Цефотаксим натрия	J01DD01	3000,0	0,75
42	Цефтазидим	J01DD02	3000,0	0,75
43	Цефтриаксон	J01DD04	56000,0	28,0
44	Ципрофлоксацин	J01MA02	2000,0	2,0
45	Энисамия йодид	J05AX17	21500,0	14,33
46	Этамбутол	J04AK02	80000,0	66,67
47	Ципрофлоксацин + Тинидазол	J01RA11	49500,0	22,5

**Код АТХ L (Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы)**

№	МНН	Код АТХ	Собрано всего, мг	Собрано в DDD
1	Анастрозол	L02BG03	30,0	30,0
2	Бикалутамид	L02BB03	2800,0	56,0
3	Дабрафениб	L01EC02	6300,0	21,0
4	Интерферон альфа-2b	L03AB05	0,51	66,37
5	Интерферон гамма	L03AB03	0,01	0,25
6	Метотрексат	L04AX03	50,0	20,0
7	Микофенолата мофетил	L04AA06	195500,0	97,75
8	Филграстим	L03AA02	2,70	7,71

**Код АТХ М (Костно-мышечная система)**

№	МНН	Код АТХ	Собрано всего, мг	Собрано в DDD
1	Аллопуринол	M04AA01	17100,0	42,75
2	Ацеклофенак	M01AB16	6300,0	31,5
3	Баклофен	M03BX01	480,0	9,6
4	Глюкозамин	M01AX05	75000,0	50,0
5	Декскетопрофен	M01AE17	575,0	7,67
6	Диклофенак	M01AB05	14600,0	146,0
7	Диклофенак натрия + пиридоксин + тиамин + цианокобаламин	M01AB55	2450,0	24,5
8	Ибандроновая кислота	M05BA06	150,0	30,0
9	Ибупрофен	M01AE01	133300,0	111,08
10	Индометацин	M01AB01	3050,0	30,5
11	Кетопрофен	M01AE03	18250,0	121,67
12	Кеторолак	M01AB15	3770,0	125,67
13	Лорноксикам	M01AC05	64,0	5,33

14	Мелоксикам	M01AC06	3015,0	201,0
15	Напроксен	M01AE02	750,0	1,5
16	Нимесулид	M01AX17	46900,0	234,5
17	Тизанидин	M03BX02	838,0	69,83
18	Толперизон	M03BX04	55700,0	278,5
19	Толперизон + лидокаин	M03BX04	1000,0	5,0
20	Фебуксостат	M04AA03	2400,0	30,0
21	Целекоксиб	M01AH01	7600,0	38,0
22	Эторикоксиб	M01AH05	10620,0	177,0
<b>Код АТХ N (Нервная система)</b>				
№	МНН	Код АТХ	Собрано всего, мг	Собрано в DDD
1	Амитриптилин	N06AA09	3425,0	45,67
2	Ацетилсалициловая кислота	N02BA01	189500,0	63,17
3	Бетагистин	N07CA01	9256,0	385,67
4	Буспирон	N05BE01	490,0	16,33
5	Вальпроевая кислота	N03AG01	4000,0	2,67
6	Венлафаксин	N06AX16	525,0	5,25
7	Винпоцетин	N06BX18	3405,0	227,0
8	Габапентин	N02BF01	93000,0	51,67
9	Галоперидол	N05AD01	75,0	9,38
10	Гамма-аминомасляная кислота	N03AG03	27500,0	27,5
11	Гидроксизин	N05BB01	1125,0	15,0
12	Гинкго билоба	N06DX02	5150,0	42,92
13	Диазепам	N05BA01	65,0	6,5
14	Дисульфирам	N07BB01	12600,0	63,0
15	Дроперидол	N05AD08	5,0	2,0
16	Идебенон	N06BX13	1800,0	2,0
17	Карбамазепин	N03AF01	7400,0	7,4
18	Клоназепам	N03AE01	360,0	45,0
19	Кофеин	N06BC01	5350,0	13,38
20	Лакосамид	N03AX18	300,0	1,0
21	Леводопа + Бенсеразид	N04BA02	58625,0	97,71
22	Леводопа + Карбидопа	N04BA02	55000,0	91,67
23	Мелатонин	N05CH01	120,0	60,0
24	Мемантин	N06DX01	4520,0	226,0
25	Метамизол натрия	N02BB02	113700,0	37,9
26	Миртазапин	N06AX11	870,0	29,0
27	Налоксон + оксикодон	N02AA55	810,0	10,80
28	Парацетамол	N02BE01	399495,0	133,17
29	Пароксетин	N06AB05	560,0	28,0
30	Пирацетам (таблетки)	N06BX03	24000,0	10,0
31	Пирацетам (раствор для инъекций)	N06BX03	15000,0	2,50
32	Пирацетам + циннаризин	N07CA52	69600,0	773,33
33	Пирибедил	N04BC08	5300,0	26,50
34	Рисперидон	N05AX08	122,0	24,40
35	Сертралин	N06AB06	7750,0	155,0
36	Топирамат	N03AX11	2250,0	7,50
37	Тразодон	N06AX05	2700,0	9,0

38	Грамадол	N02AX02	11750,0	39,17
39	Фабомотизол	N05BX04	2650,0	88,33
40	Хлорпротиксен	N05AF03	2600,0	8,67
41	Циннаризин	N07CA02	5775,0	64,17
42	Эсциталограм	N06AB10	360,0	36,0
<b>Код АТХ Р (Противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты)</b>				
№	МНН	Код АТХ	Собрано всего, мг	Собрано в DDD
1	Албендазол	P02CA03	6600,0	16,5
2	Гидроксихлорохин	P01BA02	102800,0	199,22
3	Мебендазол	P02CA01	1200,0	6,0
4	Пиперазина адипат	P02CB01	15000,0	4,29
5	Пирантел	P02CC01	4250,0	5,67
<b>Код АТХ R (Дыхательная система)</b>				
№	МНН	Код АТХ	Собрано всего, мг	Собрано в DDD
1	Алимемазин	R06AD01	90,0	3,0
2	Алтея лекарственного травы экстракт	R02AA20	15850,0	9,91
3	Амбазон	R02AA01	540,0	13,5
4	Амброксол	R05CB06	15130,0	126,08
5	Аминофиллин	R03DA05	23814,0	39,69
6	Ацетилцистеин (для приема внутрь)	R05CB01	82500,0	165,0
7	Ацетилцистеин (раствор для ингаляций)	R05CB01	2300,0	1,44
8	Беклометазон	R01AD01	3,0	7,5
9	Беклометазон	R03BA01	120,0	150,0
10	Бромгексин	R05CB02	792,0	33,0
11	Будесонид	R03BA02	68,5	85,63
12	Бутамират	R05DB13	1100,0	44,0
13	Гексопреналин	R03AC06	4,0	2,67
14	Дезлоратадин	R06AX27	175,0	35,0
15	Дименгидринат	R06AA11	1000,0	250,0
16	Дифенгидрамин	R06AA02	5500,0	27,5
17	Доксиламин	R06AA09	3870,0	154,8
18	Ипратропия бромид	R03BB01	15,0	125,0
19	Карбоцистеин	R05CB03	63500,0	42,33
20	Кетотифен	R06AX17	20,0	10,0
21	Клемастин	R06AA04	79,0	39,5
22	Кромоглициевая кислота	R01AC01	476,0	11,9
23	Ксилометазолин	R01AA07	224,0	280,0
24	Левоцетиризин	R06AE09	90,0	18,0
25	Лоратадин	R06AX13	1090,0	109,0
26	Мебгидролин	R06AX15	1000,0	5,0
27	Мометазон	R01AD09	102,0	510,0
28	Монтелукаст	R03DC03	300,0	30,0
29	Нафазолин	R01AA08	140	350
30	Никетамид	R07AB02	20250,0	40,50
31	Оксиметазолин	R01AA05	91,4	228,5
32	Рупатадин	R06AX28	50,0	5,0
33	Сальбутамол	R03AC02	100,0	125,0
34	Теофиллин	R03DA04	25500,0	63,75

35	Флутиказон	R01AD08	6,0	30,0
36	Хлоропирамин (пероральная форма)	R06AC03	520,0	26,0
37	Хлоропирамин (таблетки)	R06AC03	7600,0	50,67
<b>Код АТХ S (Органы чувств)</b>				
№	МНН	Код АТХ	Собрано всего, мг	Собрано в DDD
1	Дорзоламид	S01EC03	200,0	33,33