

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет медико-фармацевтичних технологій
кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ В УКРАЇНІ:
СТАН ПРОБЛЕМИ ТА ШЛЯХИ ВИРІШЕННЯ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти
групи КФм19(4,10д)-01
спеціальності: 226 Фармація, промислова
фармація освітньої програми Клінічна фармація
Олександра НОСАЧ

Керівник: доцент закладу вищої освіти
кафедри клінічної фармакології та клінічної
фармації, к.мед.н., доцент Наталія БЕЗУГЛА

Рецензент: завідувачка кафедри біологічної
хімії, д.біол.н., професор Віра КРАВЧЕНКО

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел (загалом — 36, з них англomовних — 29). Основний зміст кваліфікаційної роботи викладений на 47 сторінках друкованого тексту; робота має 2 таблиці та 15 рисунків.

Ключові слова: антибіотикорезистентність, стійкість, лікарський засіб, використання.

SUMMARY

The qualification work consists of an introduction, three chapters, conclusions, and a list of references (36 in total, including 29 in English). The main content of the qualification work is presented on 47 pages of printed text; the work has 2 tables and 15 figures.

Key words: antibiotic resistance, sustainability, drug, use.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ААП	— адміністрування антимікробних препаратів
АБ ЛЗ	— антибактеріальні лікарські засоби
БЗП	— білки, що зв'язують пеніцилін
ВООЗ	— Всесвітня організація охорони здоров'я
ЗОЗ	— заклад охорони здоров'я
ЛЗ	— лікарські засоби
МОЗУ	— Міністерство охорони здоров'я України
МПК	— мінімальна пригнічуюча концентрація

ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ: ГЛОБАЛЬНІ ТЕНДЕНЦІЇ ТА НАСЛІДКИ.....	8
1.1. Антибіотикорезистентність: причини зростання, стан проблеми в Україні та світі.....	8
1.2. Механізми розвитку антибіотикорезистентності.....	11
1.3. Вплив антибіотикорезистентності на економіку різних країн світу..	19
1.4. Наслідки антибіотикорезистентності для людства.....	24
1.5. Заходи, що здійснює світова спільнота щодо вирішення проблеми антибіотикорезистентності.....	26
Висновки до розділу 1.....	32
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.....	33
2.1. Методи дослідження.....	33
2.2. План дослідження.....	33
2.3 Розробка анкети.....	34
Висновки до розділу 2.....	35
РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ ВИКОРИСТАННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ.....	36
3.1 Загальна характеристика респондентів.....	36
3.2 Аналіз результатів анкетування.....	36
3.3 Результати дослідження щодо практики збору даних відпуску антибактеріальних лікарських засобів у аптеці № 213 мережі аптек «Аптека 911» м. Київ.....	41
3.4 Розробка заходів щодо зменшення поширення антибіотикорезистентності в Україні.....	43
Висновки до розділу 3.....	46
ВИСНОВКИ.....	47
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	48

ВСТУП

Актуальність. Антибіотикорезистентність (АБР) є нагальною проблемою сучасної медицини та глобального здоров'я. В Україні вона стає все більш поширеною, що призводить до збільшення витрат на лікування, загрози ефективності терапії та потенційної загрози громадському здоров'ю. У зв'язку з глобалізацією, ця проблема стає ще більш актуальною, оскільки вона не обмежується кордонами країн.

Упродовж останніх років проблема АБР мікроорганізмів стає глобальним викликом для сучасної медицини у світі. Патогенні бактерії швидко розвивають стійкість до більшості відомих антибактеріальних лікарських засобів (АБ ЛЗ); інфекційні захворювання, які раніше легко піддавалися лікуванню, можуть становити загрозу для життя пацієнта. Резистентні мікроорганізми становлять ризик не лише для дорослих, а й для дітей, що набуває особливої загрози, тому що вибір АБ ЛЗ у цій віковій категорії обмежений.

Дослідження з різних аспектів АБР (механізми розвитку, розповсюдженість, фактори ризику, економічні наслідки, фармакоекономічні показники та ін.) є критично важливим для збереження здоров'я нації, забезпечення раціонального використання ресурсів охорони здоров'я та подолання глобального виклику, що ставить під загрозу ефективність лікування інфекцій.

Метою цього дослідження є оцінка поточного рівня обізнаності населення України стосовно проблеми АБР в Україні та розробка пропозицій щодо ефективних стратегій управління цією проблемою для забезпечення здоров'я громадян та стійкості медичної системи для викликів сьогодення.

Відповідно до мети були сформовані **завдання**:

- 1) провести аналіз різноманітних досліджень щодо антибіотикорезистентності в Україні та за кордоном;

- 2) визначити ключові фактори, що впливають на поширення антибіотикорезистентності в Україні;
- 3) здійснити оцінку впливу антибіотикорезистентності на систему охорони здоров'я та економіку країни;
- 4) провести опитування (для чого розробити авторську анкету) з оцінки рівня обізнаності населення щодо антибіотикорезистентності;
- 5) розробити рекомендації щодо ефективних стратегій контролю та управління антибіотикорезистентністю в Україні.

Об'єкт дослідження — антибіотикорезистентність в Україні.

Предмет дослідження — стан проблеми антибіотикорезистентності, фактори, що спричиняють її поширення, та можливі шляхи вирішення цієї проблеми в контексті української медичної системи та суспільства.

У роботі було використано наступні методи: теоретичні, а саме, аналіз, синтез, порівняння, класифікація, узагальнення та емпіричні (анкетування, методи візуалізації даних).

Практичне значення роботи полягає в тому, що результати дослідження допоможуть актуалізувати стан проблеми антибіотикорезистентності в Україні, підвищити рівень роботи щодо просвітницької діяльності серед населення, а також запропонувати відповідні рекомендації для усунення / зменшення наслідків проблеми.

Апробація результатів дослідження. Результати кваліфікаційної роботи представлені на XXX міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (17-19 квітня 2024 р., м. Харків) — Носач О.О., Ткаченко К.М., Отрішко І.А., Безугла Н.П. Антибіотикотерапія в Україні: стан проблеми та шляхи вирішення / Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матеріали XXX міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів (17-19 квітня 2024 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2024. – С. 332-333).

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел (загалом — 36, з них англomовних — 29). Основний зміст кваліфікаційної роботи викладений на 47 сторінках друкованого тексту; робота має 2 таблиці та 15 рисунків.

РОЗДІЛ 1

АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ: ГЛОБАЛЬНІ ТЕНДЕНЦІЇ ТА НАСЛІДКИ

1.1 Антибіотикорезистентність: причини зростання, стан проблеми в Україні та світі

Стійкість до антимікробних ЛЗ виникає, коли мікроорганізми перестають реагувати на них. Це робить антибіотики та інші ЛЗ неефективними, що ускладнює лікування та збільшує ризик захворювань, інвалідності та смертності. Цей процес, відомий як антибіотикорезистентність (АБР), є результатом генетичних змін у мікроорганізмах. Його розвиток прискорюється людськими діями, зокрема надмірним використанням антимікробних ЛЗ для лікування та профілактики інфекцій у людей, тварин і рослин [1].

Протимікробні ЛЗ відіграють ключову роль у сучасній медицині. Однак поширення патогенів, які мають стійкість до ЛЗ, ставить під загрозу можливість ефективного лікування різних інфекційних захворювань та проведення життєво-важливих процедур, таких як схеми хіміотерапії онкологічних захворювань, оперативні втручання (хірургія, травматологія, гінекологія тощо) та трансплантація органів [2].

АБР призводить до значних витрат для систем охорони здоров'я та національної економіки кожної країни світу. Це вимагає використання коштовних та інтенсивних методів лікування, тривалого перебування пацієнтів у лікарнях [2].

АБР є глобальною проблемою, яка не обмежується державними кордонами. Фактори, що сприяють поширенню, включають відсутність доступу до чистої води, санітарії та гігієни, погану профілактику і контроль інфекцій, недостатній доступ до якісних вакцин та ЛЗ, а також недотримання відповідного законодавства [2].

На початок листопада 2023 року 178 країн прийняли національні плани дій щодо АБР, погоджені з Глобальним планом дій. Для досягнення сталого прогресу країнам потрібно створити працюючий міжгалузевий механізм управління АБР, визначити пріоритетні напрямки діяльності, розробити оперативний план, залучити ресурси (внутрішні та зовнішні) та ефективно реалізувати свої плани. Механізми моніторингу необхідні для контролю за прогресом, виявлення проблем та регулярної звітності. Для глобального контролю за прогресом у виконанні національних планів дій з протидії АБР країни зобов'язалися річно заповнювати багатосекторальне щорічне опитування щодо самооцінки своїх заходів у боротьбі з АБР [1].

Проблема АБР виникла практично одночасно з синтезом перших антибіотиків у медичній практиці. Однак за останні десятиліття цей феномен набув загрозливих соціально-економічних розмірів. Згідно з даними масштабного багатоцентрового дослідження EPIC II, що включало пацієнтів із ВІЛ, підтверджена інфекція яких підтверджувала наявність антибіотикорезистентних штамів у 36% випадків [3].

Присутність антибіотикорезистентних збудників у пацієнтів значно підвищує ризик неефективності антибіотикотерапії та суттєво збільшує летальність серед інфікованих ВІЛ [4].

За оцінками експертів ВООЗ та Джима О'Ніла, відомого лідера Асоціації з інформування щодо антибіотикорезистентності, до 2050 року смертність від антибіотикорезистентних нозокоміальних інфекцій збільшиться в кілька разів. Щорічна кількість смертей від цих інфекцій у всьому світі може сягнути 100 мільйонів, а щорічні витрати на їх лікування можуть становити 8 трл доларів [4].

АБР є найвагомішою проблемою в лікуванні інфекційних захворювань, що становить серйозну загрозу для здоров'я населення в глобальному масштабі [21].

Темпи відкриття нових антимікробних препаратів настільки низькі, що навіть у 1987 році не було виділено жодного нового класу цих ЛЗ (рис 1.1) [21].

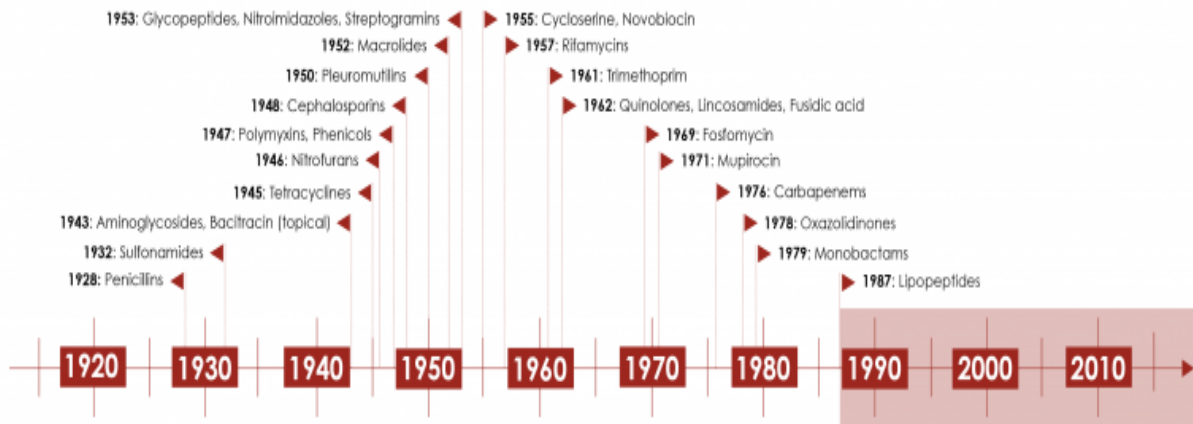


Рис. 1.1. Хронологія відкриття нових антибіотиків

Проблема поширення АБР ускладнюється супутнім руйнуванням від надмірного використання антимікробних препаратів, коли застосовуються сільськогосподарські або клінічні антибіотики, які створюють селективний тиск, що викликає АБР не тільки у патогенів-мішеней, але й у інших мікробів [22].

Після «золотого століття» відкриття протимікробних препаратів (1940-1960 рр.) настала інноваційна пауза з 1962 по 2000 р, під час якої не було представлено жодного нового класу антимікробних препаратів [23]. Три логічні причини можуть пояснити цю прогалину:

- 1) пов'язані з дослідженнями труднощі в отриманні нових джерел антибіотиків широкого спектру дії проти збудників МЛС, нетоксичних для людини;
- 2) нижча оцінка нових антибіотиків;
- 3) вартісні процеси або методи розробки антибіотиків [24].

Екологічна та клінічна стійкість до протимікробних препаратів зростала з моменту появи протимікробних препаратів. Безумовно, клінічна резистентність повторюється протягом багатьох років з появою нових АБ ЛЗ [23, 25].

В умовах постійного застосування АБ ЛЗ патогенні бактерії «намагаються виробити нові стратегії» для набуття стійкості до АБ ЛЗ через збільшення селективного тиску, що в кінцевому підсумку сприяє виникненню АБР. Оскільки людська популяція продовжує зростати, кількість патогенних бактерій також збільшується. Так само урбанізація людської популяції забезпечує миттєве розповсюдження інфекційних агентів. Більше того, легкість транспортування для людей також сприяє передачі інфекційних агентів по всьому світу [26].

1.2 Механізми розвитку антибіотикорезистентності

У всіх випадках формування резистентності має генетичне походження, що полягає у набутті нової генетичної інформації або зміні рівня експресії власних генів. Мікроорганізми можуть передавати генетичну інформацію, що кодує стійкість до АБ ЛЗ, за допомогою горизонтальної передачі генів під час безпосереднього контакту між бактеріями. Цей процес часто відбувається за допомогою плазмід [5].

Наприклад, плазміди можуть кодувати ферменти, які інактивують антибіотики, такі як β -лактамази, і тим самим забезпечувати стійкість бактерій до цих препаратів. Наприклад, RP1-плазміда бактерій роду *Pseudomonas* відповідає за стійкість цієї бактерії до ампіциліну, тетрацикліну та гентаміцину, і може бути передана іншим бактеріям через горизонтальний перенос генів [5].

Однак щорічно надходять нові дані, які поглиблюють наше розуміння цих складних процесів. Серед провідних механізмів резистентності виділяють такі [5]:

1. зміна хімічної структури ферментного комплексу, на який впливає антибіотик;
2. інактивація антибіотика за допомогою ферментів, найчастіше β -лактамаз;

3. активний вивід антибіотика з мікробної клітини (ефлюкс);
4. зниження проникності клітинної мембрани бактерії для антибіотика;
5. утворення метаболічного «шунту».

У групи β -лактамних АБ ЛЗ, які мають у своїй структурі β -лактамне кільце, відносять пеніциліни, цефалоспорини та карбапенеми. Механізм дії цих антибіотиків на бактерії полягає у пригніченні ферментних систем на внутрішній поверхні бактеріальної клітини, відомих як білки, що зв'язують пеніцилін (БЗП), через їхню афінність до пеніциліну. На сьогодні ідентифіковано 6 основних типів БЗП, які забезпечують формування та нормальне функціонування клітинної мембрани у грампозитивних і грамнегативних бактерій. Для життєдіяльності бактерій важливі БЗП-1, БЗП-2 і БЗП-3. БЗП-1 має α - та β -підтипи й зберігає стабільність бактеріальної клітинної мембрани. Інгібування цього білка антибіотиками призводить до швидкої деструкції клітинної стінки бактерії та її загибелі. БЗП-2 відповідає за збереження стійкого діаметра бактеріальної клітини, що впливає на їхню зовнішню форму. Інгібування БЗП-2 призводить до утворення сферичних клітин, відомих як сферопласти, які є нежиттєздатними. БЗП-3 забезпечує утворення перегородок під час поділу бактеріальної клітини на дві дочірні клітини. Інгібування БЗП-3 призводить до продовження зростання бактеріальної клітини без поділу, що призводить до утворення довгих філаментів [6].

Взаємодія АБ ЛЗ з БЗП є ключовою у процесі їхньої дії. Пеніциліни, насамперед, взаємодіють з БЗП-1b та БЗП-3. Інгібування БЗП-1b призводить до швидкої загибелі бактеріальних клітин, тоді як цефалоспорини спочатку зв'язуються з БЗП-3, що призводить до продовження клітини без поділу та утворення довгих філаментів. Іміпенем зв'язується з БЗП-2 та БЗП-1b, спричиняючи утворення сферичних клітин та швидку деструкцію бактерій. Деякі антибактеріальні препарати, як от цефалоридин та цефзулоцин, селективно інгібують БЗП-1, тоді як інші, такі як азтреонам, піперацилін,

цефотаксим та цефуроксим, спочатку селективно інгібують БЗП-3, але високі концентрації можуть також впливати на БЗП-1а. Зв'язування АБ ЛЗ з БЗП-1 призводить до лізису бактеріальних клітин, що супроводжується вивільненням ендотоксину грамнегативними бактеріями. Інгібування БЗП-2 супроводжується вивільненням невеликої кількості ендотоксину. Меропенем, особливо в високих концентраціях, інгібує переважно БЗП-2, що супроводжується низьким вивільненням ендотоксину. Низькі концентрації меропенему інгібують БЗП-3, спричиняючи філаментоутворення бактерій з потенційно високим вивільненням токсину. Хінолони, які є інгібіторами ДНК-гірази бактерійних клітин, викликають значне вивільнення ендотоксину грамнегативними бактеріями. Поліміксин В є прикладом АБ ЛЗ, що специфічно зв'язується з ліпідом А, що призводить до фрагментації бактеріальних ліпополісахаридів. Аміноглікозиди інгібують синтез та вивільнення ліпополісахариду з грамнегативних бактерій. Іміпенем, який діє специфічно на БЗП-2, викликає менше вивільнення ендотоксину порівняно з цефтазидимом, який головним чином впливає на БЗП-3. Філаментоутворення, що виникає при інгібуванні БЗП-3 цефтазидимом, призводить до значного вивільнення ендотоксину з грамнегативних бактерій, навіть без лізису клітини [6].

β -лактамази є найпоширенішим механізмом, який викликає резистентність мікроорганізмів до антибіотиків групи β -лактамів. Ця резистентність зумовлена ферментативною інактивацією антибіотиків шляхом гідролізу одного зі зв'язків β -лактамного кільця молекули за участю ферментів — β -лактамаз. На сьогоднішній день відомо більше 200 різновидів таких ферментів, що відрізняються за кількома важливими характеристиками. Це включає їхню здатність гідролізувати різні β -лактамі АБ ЛЗ, такі як пеніциліни і цефалоспорини, або обидва однаково; місце розташування генів, що кодують антибіотикорезистентність, які можуть бути локалізовані на плазміді або хромосомі; чутливість до інгібіторів β -лактамаз, таких як

клавуланова кислота, сульбактам, тазобактам, а також нових інгібіторів, таких як релобактам та авібактам [7].

Ферменти (β -лактамази) виробляються більшістю клінічно значущих патогенних мікроорганізмів, за винятком деяких видів *Streptococcus*. Вони класифікуються на чотири молекулярні класи: А, В, С та D. Серед найпоширеніших β -лактамаз виділяють плазмідні β -лактамази класу А у стафілококів, які гідролізують пеніциліни, але не метицилін і оксацилін, та є чутливими до інгібіторів; плазмідні β -лактамази широкого спектра класу А у грамнегативних бактерій, які гідролізують пеніциліни та цефалоспорини першого покоління, також чутливі до інгібіторів; та плазмідні β -лактамази розширеного спектра класу А у грамнегативних бактерій, які гідролізують пеніциліни та цефалоспорини перших до четвертих поколінь, також чутливі до інгібіторів. Також важливі хромосомні β -лактамази класу С, які гідролізують пеніциліни та цефалоспорини перших до третіх поколінь, і нечутливі до інгібіторів; а також хромосомні β -лактамази класу В, які ефективно гідролізують практично всі β -лактамні антибіотики, включаючи карбапенеми, і нечутливі до інгібіторів. Найбільше клінічне значення мають плазмідні [7].

Зменшення проникності бактеріальної стінки є ще одним механізмом, який викликає резистентність грамнегативних бактерій до β -лактамних антибіотиків. Полягає у скороченні проникності клітинної мембрани бактерій для таких антибіотиків. Транспорт β -лактамних ЛЗ всередину мікробної клітини відбувається через поринові канали. Унаслідок мутацій може виникнути повна або часткова втрата поринів, що значно знижує чутливість мікроорганізмів до β -лактамів. Інший механізм резистентності мікроорганізмів до β -лактамних АБ ЛЗ полягає у активному виведенні антибіотиків з мікробної клітини. *Pseudomonas aeruginosa* обладнана транспортними системами, що активно виводять β -лактами, зокрема карбапенеми [8].

Зміни у структурі БЗП є недавнім, але важливим механізмом резистентності мікроорганізмів до β -лактамних антибіотиків. Ці зміни зводяться до зниження афінності БЗП до β -лактамів, що призводить до підвищення мінімальної пригнічувальної концентрації цих препаратів та зменшення їх клінічної ефективності. Особливе значення має резистентність стафілококів і пневмококів до β -лактамів. У стафілококів, що мають стійкість до метициліну або оксациліну, виявляються додаткові БЗП, зокрема БЗП-2а. У випадку інфекцій, викликаних стафілококом з метицилінрезистентними штамми, слід уникати застосування будь-яких β -лактамних антибіотиків, так як вони вважаються неефективними [9].

Стійкість пневмококів до β -лактамів зумовлена внеском зовнішнього ДНК, що містить гени, кодуєчі БЗП, ймовірно, зі зеленуватих стрептококів. Тим не менш, перехресна стійкість між певними β -лактамами не є повною. Багато пневмококів, які стійкі до пеніциліну, залишаються чутливими до цефалоспоринів III покоління і карбапенемів (рис. 1.2) [9].

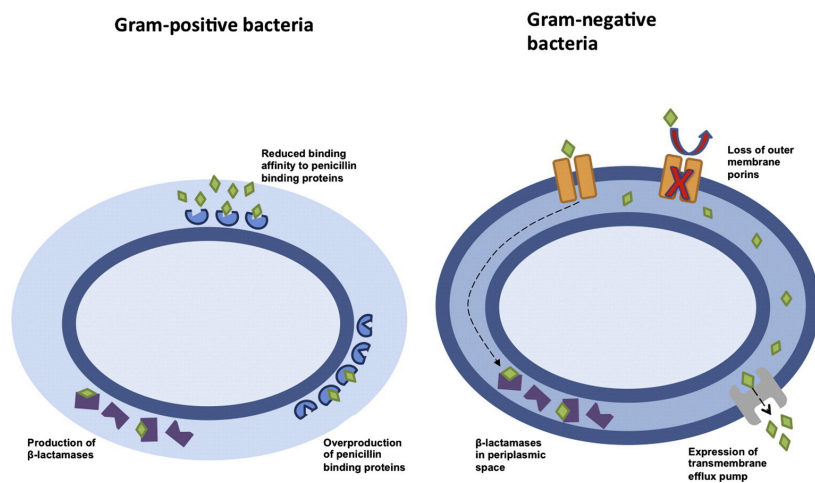


Рис. 1.2 Механізм утворення стійкості пневмококів до β -лактамів

У грамнегативних бактерій зміни у структурі БЗП, що призводять до антибіотикорезистентності, відбуваються рідко. Однак цей механізм резистентності має певне значення для *H. influenzae* і *N. gonorrhoeae*, які виявляють стійкість не тільки до природних і напівсинтетичних пеніцилінів, але і до інгібіторзахищених АБ ЛЗ [9].

Резистентність до аміноглікозидів у патогенних мікроорганізмів переважно відбувається через їх ферментативну інактивацію, коли до молекул цих антибіотиків приєднуються оцтова, фосфорна кислота та нуклеотид аденін. Це призводить до втрати здатності аміноглікозидів зв'язуватися з рибосомами бактеріальної клітини й пригнічувати білковий біосинтез. Гени, що відповідають за цю інактивацію, розміщені на плазмідах, що сприяє швидкому розповсюдженню резистентності як всередині, так і між видами (іноді перехресно). Початкова широка популярність гентаміцину й тобраміцину в 1990-х роках без належного обґрунтування призвела до високої частоти резистентності у цей період. Проте стійкість до нетилміцину та амікацину у той же період була меншою, оскільки ці антибіотики використовувалися рідше. На сьогодні частота резистентності до гентаміцину суттєво зменшилася, а до нетилміцину та амікацину, навпаки, зросла. У бактерій, таких як *E. coli* й *P. aeruginosa*, головним механізмом резистентності до аміноглікозидів є недостатня проникність клітинної мембрани для цих антибіотиків. Природна стійкість анаеробних бактерій до аміноглікозидів пояснюється відсутністю в них систем транспорту аміноглікозидів через цитоплазматичну мембрану, що зв'язана з їх анаеробним метаболізмом. Важливим є той факт, що аміноглікозиди взаємодіють із β -лактамними антибіотиками, які пошкоджують цитоплазматичну мембрану бактерій, полегшуючи тим самим транспорт аміноглікозидів всередину клітини. Основною мішенню аміноглікозидів у бактерій є 30S-субодиниця рибосоми. Деякі випадки антибіотикорезистентності можуть бути обумовлені зміною структури цієї субодиниці або збільшеним виведенням аміноглікозидних антибіотиків з мікробної клітини [10].

Переважаючим механізмом стійкості до хінолонів / фторхінолонів полягає у зміні структури двох важливих бактеріальних ферментів — ДНК-гірази і топоізомерази IV, які регулюють конфігураційні зміни у ДНК, необхідні для її правильної реплікації. Гени цих ферментів розташовані на бактеріальній хромосомі. У грамнегативних бактерій хінолони найбільше

впливають на ДНК-гіразу, тоді як у грампозитивних бактерій, за винятком спарфлоксацину й гатифлоксацину, основною мішенню є топоізомераза IV. Моксифлоксацин і геміфлоксацин мають приблизно однаковий вплив на обидва ферменти. Здатність фторхінолонів однаково впливати на обидва ферменти, ймовірно, зменшує їхню спроможність вибірково стимулювати розвиток стійких штамів. При початкових значеннях МПК левофлоксацину і моксифлоксацину до пневмококового штаму, що становлять відповідно 1,0 та 0,12 мг/л, зменшення спроможності хінолонів відносно топоізомерази IV в 8 разів призведе до збільшення МПК левофлоксацину до 8,0 мг/л і моксифлоксацину до 1,0 мг/л. За фармакодинамічно обґрунтованими критеріями, мутований пневмококовий штам буде стійким до левофлоксацину, але залишиться чутливим до моксифлоксацину, що, ймовірно, пояснює високу клінічну ефективність моксифлоксацину. Ще одним механізмом стійкості мікроорганізмів до фторхінолонів є активне виведення їх з бактеріальної клітини (рис. 1.3) [11].

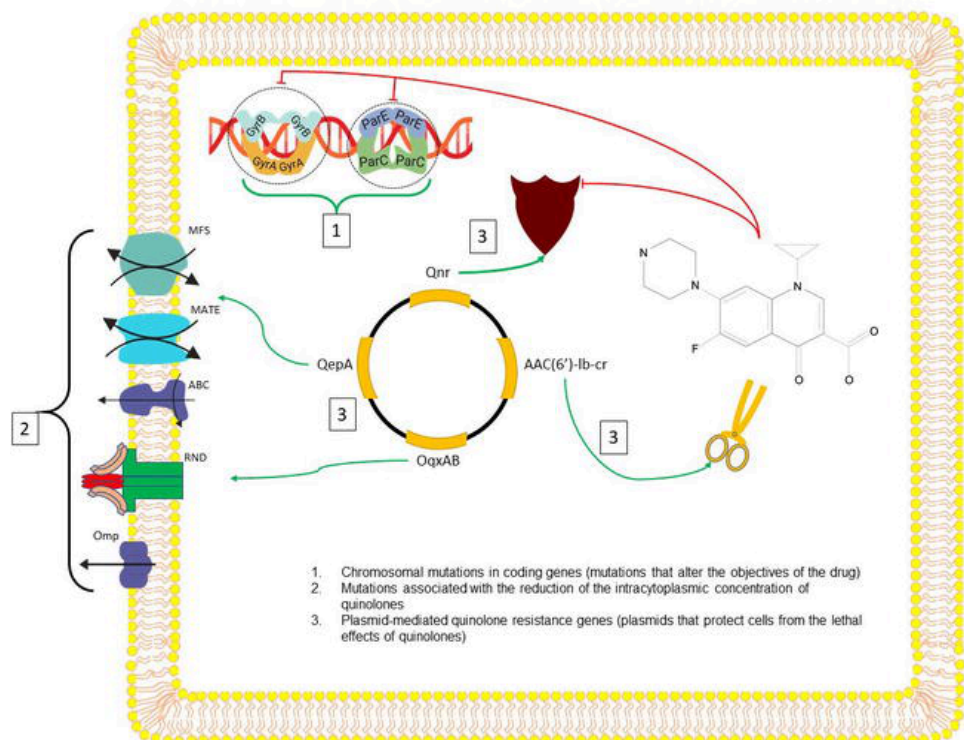


Рис. 1.3. Механізмом стійкості до хінолонів

Процес метилювання цієї субодиноці викликає високий рівень стійкості до макролідів та лінкозамідів з підвищенням мінімальної пригнічуючої концентрації (МПК) на рівні більше 32–64 мг/л. Крім того, існують інші механізми резистентності мікроорганізмів до макролідів і лінкозамідів, такі як активне виведення цих антибіотиків з бактеріальної клітини за допомогою декількох транспортних систем, ферментативна інактивація антибіотиків специфічними макролід-фосфотрансферазами, лінкоміцин-ацетилтрансферазами [12].

В останні роки в Європі спостерігається тенденція до зростання резистентності до макролідів серед *S. pyogenes* і *S. pneumoniae*, що пов'язують з широким застосуванням сучасних макролідів (таких як азитроміцин, кларитроміцин, рокситроміцин), як препаратів «першого ряду» АБ ЛЗ для лікування інфекцій дихальних шляхів [12].

Механізм стійкості до глікопептидів детально вивчений у ентерококів і пов'язаний з синтезом бактеріями модифікованого бічного поліпептидного ланцюга. Стійкість ентерококів до глікопептидів становить серйозну проблему у відділеннях інтенсивної терапії в США і Західній Європі, особливо часто спостерігається резистентність у штамів *E. faecium*, де частота резистентних штамів може сягати 15–20%. Повідомлення про виділення окремих штамів метицилінрезистентних і метицилінчутливих золотистих стафілококів із зниженою чутливістю до ванкоміцину з'явилися у різних країнах починаючи з 1997 року. Характерними ознаками штамів із зниженою чутливістю до ванкоміцину є потовщення клітинної стінки бактерій, зменшення автолітичної активності та надмірна продукція субстрату, який діє на глікопептиди. Зниження чутливості до глікопептидів раніше спостерігається серед коагулазонегативних стафілококів. При виявленні ванкоміцинрезистентних ентерококів і стафілококів необхідно виявляти пильність, ретельно перевіряти чистоту дослідної культури та точність її ідентифікації [10].

Розвиток резистентності до сульфаніламідів і триметоприму може бути наслідком здатності бактерій отримати гени дигідрофолатредуктази і дигідроптероатсинтетази, що стійко реагують на інгібіцію. Ці гени ферментів, невразливі до інгібування, часто знаходяться на рухомих генетичних елементах, таких як транспозони, в асоціації з генами, що визначають резистентність до інших антибіотиків (рис. 1.4) [13].

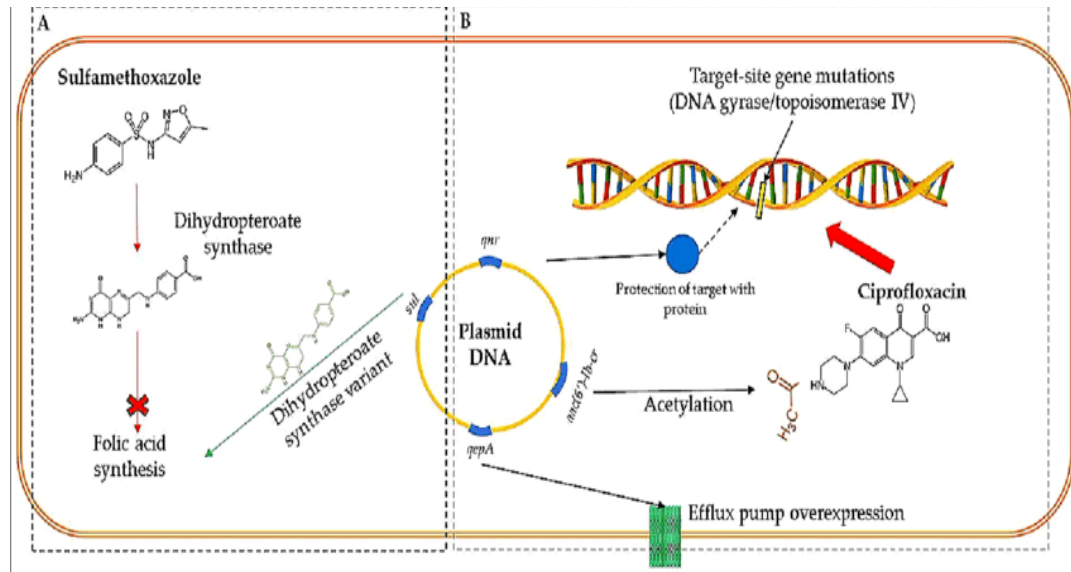


Рис. 1.4. Механізм резистентності до сульфаніламідів

Таким чином, патогені мікроорганізми вже мають у своєму арсеналі безліч шляхів розвитку резистентності до різних груп АБ ЛЗ. Цей процес, на жаль, є постійним та прогресуючим і відбивається негативним чином на ефективності АБ ЛЗ.

1.3 Вплив антибіотикорезистентності на економіку різних країн світу

АБР завдає значної шкоди економіці через збільшення витрат на лікування та втрати продуктивності населення. Зростаюча стійкість мікроорганізмів до АБ ЛЗ змушує пацієнтів приймати більш ефективні та більш вартісні АБ ЛЗ, збільшуючи витрати на лікування. Лікарні витрачають

більше коштів на пацієнтів, які потребують тривалішого стаціонарного лікування, а це призводить до додаткових витрат для системи охорони здоров'я. Невиправдане використання АБ ЛЗ, наприклад, прийом для профілактики інфекційних захворювань (нібито запобігання бактеріальних інфекційних ускладнень при лікуванні вірусних інфекцій), сприяє розвитку АБР. Як наслідок, лікування інфекційних захворювань стає все більш складним та непередбачуваним за результатом (повне одужання, часткове одужання, збільшення термінів та вартості лікування, лікування ускладнень та інше) [35].

АБР також має негативний вплив на працездатність населення. Пацієнти під час хвороби не працюють, що призводить до втрат економічної продуктивності та зниження податкових надходжень. Щорічно у світі витрачається близько 1,1 млрд євро на боротьбу з хворобами, викликаними стійкими до АБ ЛЗ мікроорганізмами. Це обумовлено тим, що такі захворювання важко лікувати, а пацієнти потребують більш тривалої госпіталізації. Крім того, існують штами бактерій, стійкі до всіх АБ ЛЗ, що робить лікування викликаних ними захворювань невиліковними. Якщо стійкість патогенних мікроорганізмів до АБ ЛЗ продовжить зростати, лікарі не зможуть ефективно лікувати інфекційні захворювання, що ускладнить проведення операцій та посилить ризик у пацієнтів з імуносупресією, а також зробить неефективною антибіотикопрофілактику (периопераційна антибіотикопрофілактика, спалах менінгококкової інфекції у багаточисельних колективах, біцилінопрофілактика у хворих на хронічну ревматичну хворобу серця тощо) [35].

Так само, як і у випадку з більшістю звичайних товарів, виробництво АБ ЛЗ має свої граничні витрати, які збільшуються зі зростанням обсягу виробництва, а гранична користь від кожної спожитої одиниці зменшується. У ідеальних умовах ринку ця динаміка створювала б рівновагу, коли антибіотики споживаються на соціально оптимальному рівні, коли вигоди і витрати збалансовані, включаючи певний соціально прийнятний рівень

резистентності. Однак фармацевтичний ринок АБ ЛЗ потерпає від вад, які призводять до надмірного рівня резистентності через перевищення споживання існуючих АБ ЛЗ і недостатнє виробництво нових. Багато аспектів попиту і пропозиції на АБ ЛЗ та зростання АБР можуть бути проаналізовані за допомогою інструментів і ідей, що відомі економістам з інших сфер, таких як управління природними ресурсами, проблеми колективних дій та регулювання галузі [14].

У поточному стані нашого арсеналу АБ ЛЗ недостатньо для задоволення очікуваних потреб — рівень його виснаження вже занадто великий для зручності. З одного боку, через обмежене фінансування, проблеми з дослідженнями та обмеженість ринків збуту не надходять на світовий фармацевтичний ринок нові АБ ЛЗ. З іншого боку, людство занадто швидко втрачає АБ ЛЗ через резистентність до них, яка викликана нераціональним і надмірним використанням у медицині та сільському господарстві, а також через забруднення навколишнього середовища. Хоча немає надійного показника, що порівнював би цей арсенал АБ ЛЗ у часі, загальна згода полягає в тому, що ми втрачаємо АБ ЛЗ набагато швидше, ніж вдається створити нові. Таким чином, поки відтік з арсеналу АБ ЛЗ перевищуватиме їхнє поповнення, ймовірно, зростатиме смертність від АБР [14].

Фармацевтичні розробки (синтез, технологія, доклінічні та клінічні дослідження) нових ЛЗ є витратними. За оцінками Кевіна Ауттерсона, для стимулювання розробки нових антибіотиків потрібно витратити близько 3,1 млрд. доларів США, що можна розподілити протягом десятиліття зі швидкістю 310 млн. доларів США на рік [15].

Сам по собі цей факт не означає, що фармацевтичний ринок зазнав невдачі, оскільки багато вартісних ЛЗ створюються і продаються в приватному секторі; більше того, це навіть не є особливо витратним для фармацевтичної галузі. Загальний світовий дохід фармацевтичної промисловості у 2021 році становив 1 420 млрд. доларів США [16].

Усі 200 найбільш продаваних ЛЗ того року, за даними Pharmalive, заробляли значно більше, ніж запропонований стимул, необхідний для нового антибіотика. Навіть лише у 2021 році 48 фармацевтичних продуктів мали більший дохід, ніж запропонований довічний стимул для нового АБ ЛЗ, а 200-й найбільш продаваний продукт у 2021 році (Takhzyro) заробив 870 млн. доларів США — у 2,8 раза більше, ніж річний дохід, який, як було запропоновано, потрібен для нового АБ ЛЗ [17].

Біля 90 (непропорційно багатих) країн, які відстежуються в рамках проєкту MIDAS IQVIA, витратили на АБ ЛЗ загалом 34 млрд. доларів США, з яких 8 млрд доларів США — це витрати на запатентовані АБ ЛЗ [18].

АБ ЛЗ можуть приносити значний прибуток, який достатній для стимулювання всіх різновидів досліджень, необхідних для їх розробки. Однак нові АБ ЛЗ мають недостатнє забезпечення у порівнянні з їхньою суспільною цінністю. Дослідникам (і тим, хто їх фінансує) дуже складно повністю оцінити цінність інновацій, які вони створюють. Окрім того, невдачі, які спричиняють це, уповільнюють процес розробки нових АБ ЛЗ [18].

АБР ставить під загрозу загальне охоплення послугами охорони здоров'я і прогрес у досягненні багатьох цілей сталого розвитку, зокрема щодо бідності, здоров'я і благополуччя, нерівності, а також праці та економічного зростання. АБР є глобальною проблемою, зумовленою такими факторами, як надмірне і неправильне використання АБ ЛЗ та обмежені заходи з профілактики і контролю інфекцій в медичних ЗОЗ. Вона ускладнюється такими факторами як: міжнародна торгівля, часті подорожі (в тому числі міжконтинентальні), а також різка зміна клімату. АБР має значні медичні та економічні наслідки і вимагає від окремих держав-членів, а також регіональних і глобальних організацій терміново вжити скоординованих багатосекторальних заходів з пом'якшення наслідків, інтегрованих із заходами з готовності до надзвичайних ситуацій та їх запобігання [34].

Загальна економічна вартість інфекцій, пов'язаних з АБР, прогнозована для Західного Тихоокеанського регіону з 2020 по 2030 рік у

розмірі 148 млрд. доларів США перевищує, наприклад, загальні витрати на охорону здоров'я в Австралії (136,8 млрд. доларів США) у 2019 році в Австралії (136,8 млрд. доларів США) та Республіці Корея (134,4 млрд. доларів США), і дорівнює майже 10% загальних витрат на охорону здоров'я в Західно-Тихоокеанському регіоні в 2019 році (1,68 трлн. доларів США) [34].

Це майже в 2,5 рази перевищує річний ВВП, прогнозований на 2020 рік для Камбоджі, Лаоської Народно-демократичної Республіки і Монголії разом узятих (60 млрд. доларів США) (12) або всіх Тихоокеанських острівних країн і Папуа-Нової Гвінеї разом узятих (59,8 млрд. доларів США) [34].

Загальна сума витрат аналогічна загальним витратам на охорону здоров'я, пов'язану з цукровим діабетом, у 2019 році в західній частині Тихоокеанського регіону (162 млрд. доларів США) (рис 1.5) [34].

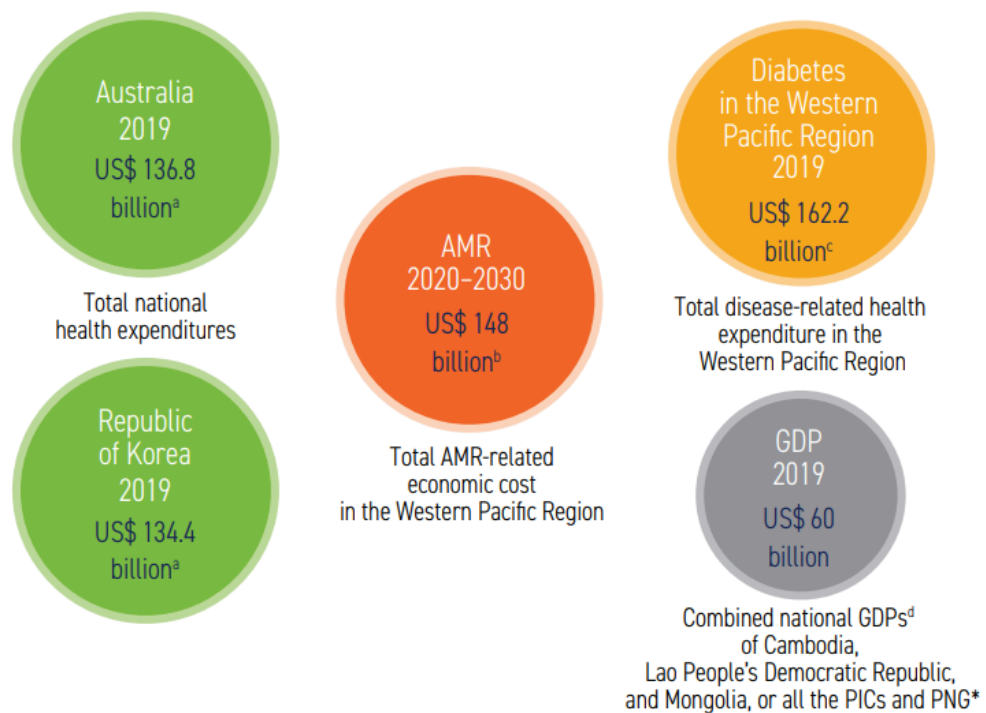


Рис. 1.5. Порівняння загальних економічних витрат, пов'язаних з АБР, у Західному Тихоокеанському регіоні, 2020-2030 рр. з іншими економічними заходами (млрд. доларів США)

1.4 Наслідки антибіотикорезистентності для людства

За останніми оцінками, у 2019 році було зафіксовано приблизно 1,27 мільйона випадків смертей, які можна безпосередньо пов'язати зі стійкими до ЛЗ інфекціями. Прогнози на майбутнє невтішні: до 2050 року ця цифра може зрости до 10 мільйонів смертей на рік, які будуть прямим наслідком антибіотикорезистентних інфекцій (рис 1.6) [19].

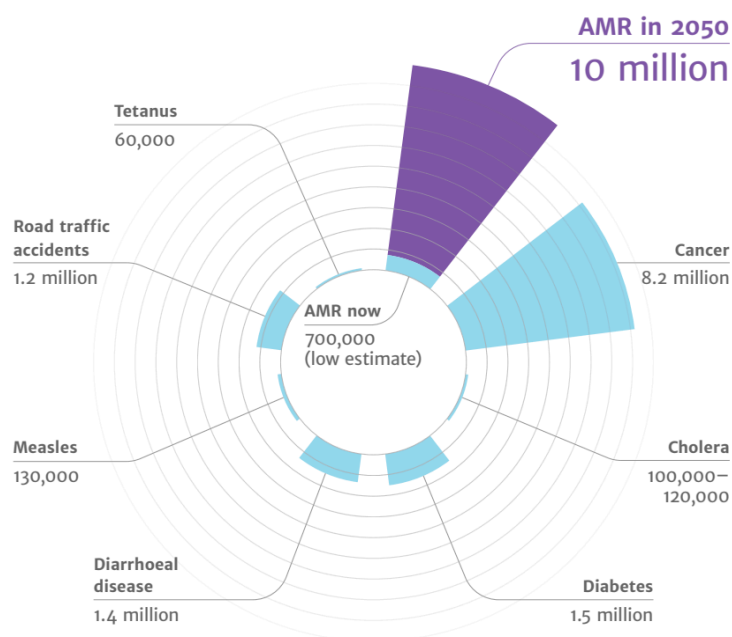


Рис. 1.6. Прогнозована смертність через АБР у 2050 році

Нездоланна проблема АБР породжує низку викликів для світового співтовариства. Не тільки здоров'я громадян, але й економічні показники страждають від цього явища. Проведені дослідження показують, що відсутність ефективного контролю над АБР може призвести до різкого зниження світового ВВП на 3,4 трл доларів США щороку. Це може також призвести до зростання числа людей, що опиняються у крайній бідності, із зазначеним наближенням до 24 млн осіб у наступному десятилітті [19].

Стійкість патогенних мікроорганізмів, таких як мікобактерії туберкульозу, малярійні паразити, віруси та ВІЛ, до ЛЗ стає зростаючою проблемою. Це ускладнює лікування та призводить до збільшення страждань

людей, особливо в країнах з низьким рівнем доходу. Навіть якщо говорити про глобальну кризу, бідність, недостатність санітарії та погана гігієна лише посилюють проблему АБР [19].

Таким чином, боротьба з АБР вимагає не лише наукових досліджень і медичних інновацій, але й комплексного підходу, що включає економічні, соціальні та політичні аспекти [19].

АБР є однією з найбільш складних викликів для сучасної медицини та глобального здоров'я. Ця проблема, безумовно, ускладнює процес лікування та створює значні перешкоди для клінічної практики, спонукаючи людство, а не лише медичну спільноту, переосмислити стратегії управління АБР [20].

Не лише представники фармацевтичної промисловості, а й фахівці інших галузей мають бути «на передовій» боротьби з цією проблемою, активно працюючи над розробкою нових АБ ЛЗ. Нові АБ ЛЗ мають не лише бути ефективними, але й мати мінімальну токсичність, мати прийнятні економічні показники [20].

Медичні фахівці, у свою чергу, мають приділяти особливу увагу раціональному використанню АБ ЛЗ, щоб запобігти їх надмірному застосуванню, яке може призвести до зростання рівня АБР. Відповідне використання АБ ЛЗ та інших антимікробних ЛЗ є ключовим моментом у боротьбі з АБР [20].

Глибоке розуміння механізмів, які лежать в основі стійкості до АБ ЛЗ, є надзвичайно важливим. Це дає можливість розробляти ефективні стратегії для запобігання поширенню резистентних мікроорганізмів та виявлення факторів ризику для їхнього розвитку. Тільки завдяки такому розумінню можна розробити цілеспрямовані заходи для зменшення стійкості та подолання цієї проблеми в медичній практиці [20].

Пандемія COVID-19 поклала новий тягар на системи охорони здоров'я в усьому світі та посилила існуючі виклики в багатьох аспектах глобальної охорони здоров'я. За даними щорічного Тристороннього опитування країн щодо самооцінки в галузі протидії АБР за 2020-21 рр., 151 з 161 країни

зазначили, що пандемія вплинула на їхні національні відповіді на боротьбу з АБР. Таким чином, різке зростання тягаря АБР було одним із найпоширеніших наслідків пандемії, але ці припущення не були всебічно оцінені. Новий спеціальний звіт Центрів з контролю та профілактики захворювань є одним із перших, що демонструє оцінки впливу COVID-19 на АБР у США на рівні країни. У звіті підкреслюється, що прогрес у боротьбі зі стійкістю до протимікробних препаратів було зведено нанівець [33].

1.5 Заходи, що здійснює світова спільнота щодо вирішення проблеми антибіотикорезистентності

У 2021 році Всесвітня Організація Охорони Здоров'я (ВООЗ) представила класифікацію Access, Watch, Reserve (AWaRe) з метою стримування тенденції до зростання АБР у всьому світі та підвищення безпеки та ефективності використання АБ ЛЗ. Ця класифікація охоплює 258 АБ ЛЗ, які розділені на 3 групи: доступні (Access), під наглядом (Watch) та резервні (Reserve) (рис 1.7). Крім того, вказано їх фармакологічні класи, коди анатомо-терапевтично-хімічної класифікації та статус у списку основних лікарських засобів ВООЗ [27].




Access		87	First-line antibiotics Low resistance potential e.g. Amoxicillin, Nitrofurantoin etc.
WA_tch		142	Critically important antibiotics High resistance potential e.g. Quinolones, Macrolides etc.
RE_serve		29	Antibiotics for MDR organisms 'Last-resort antibiotics' e.g. Polymyxin, Tigecycline etc.

Рис. 1.7. Класифікація AWaRe (ВООЗ) для АБ ЛЗ

Група «Access» включає АБ ЛЗ широкого спектру дії, які використовуються для лікування поширених інфекційних синдромів. У цю групу входить загалом 87 АБ ЛЗ, з яких 21 включені до орієнтовного переліку основних ЛЗ для дітей, розробленого ВООЗ, що рекомендується для емпіричного призначення 1-ої або 2-ої лінії терапії. Перші АБ ЛЗ зазвичай мають вузький спектр дії з позитивним співвідношенням користь/ризик та низьким потенціалом резистентності. АБ ЛЗ другого вибору, як правило, мають більш широкий спектр дії, але вищий потенціал резистентності або менш сприятливе співвідношення користь / ризик [27].

У групі «Watch» знаходяться АБ ЛЗ, які мають великий потенціал стійкості до АБ ЛЗ. Крім того, ЛЗ цієї категорії вважаються критично важливими для медичного застосування. Від антибіотиків групи «Watch» очікують, що їх моніторитимуть у рамках місцевих та національних програм контролю за резистентністю. Усього в цій групі налічується 142 ЛЗ, з яких 12 рекомендовано використовувати як перші або другі лінії терапії для лікування певних інфекційних захворювань [27].

До групи «Reserve» включені АБ ЛЗ, які вважаються «останнім» засобом або спеціально розробленими для конкретних категорій пацієнтів та умов застосування. Ці АБ ЛЗ мають бути доступними, але їх використання має бути обмеженим до вкрай специфічних ситуацій, коли інші альтернативи не є ефективними. В групі «Reserve» налічується 29 АБ ЛЗ, які включені до списку основних ЛЗ ВООЗ. Ці ЛЗ мають бути ретельно моніторовані за їхнім використанням, в тому числі через національні програми, з метою збереження їхньої ефективності [27].

В свою чергу, в Україні також був розроблений план з АБР. Він був розроблений спільно з Національною медичною академією післядипломної освіти (НМАПО імені П.Л. Шупика) та Всеукраїнською асоціацією інфекційного контролю та антимікробної резистентності. План визначає мету, принципи та основні напрямки здійснення контролю та профілактики інфекцій, пов'язаних з медичною допомогою, та антимікробної

резистентності патогенів. Він акцентує на необхідності впровадження підходу «Єдине здоров'я» для координації між різними секторами і суб'єктами. Мета такого «плану дій» полягає в забезпеченні тривалого успішного лікування та профілактики інфекцій за допомогою ефективних та безпечних АБ ЛЗ. Завдання плану включають удосконалення нормативно-правового забезпечення, підвищення обізнаності щодо резистентності до антимікробних препаратів, оптимізацію застосування антимікробних препаратів у медицині та ветеринарії. Від реалізації «Плану дій» очікується зниження поширення резистентних штамів мікроорганізмів, збільшення безпеки пацієнтів та персоналу та покращення трудового потенціалу нації [28].

Крім того в Україні був розроблений стандарт медичної допомоги «Рациональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою» [29].

Даний документ встановлює загальні вимоги щодо призначення, коригування та припинення антибактеріальної / антифунгальної терапії в ЗОЗ та у фізичних осіб-підприємців, які мають відповідну реєстрацію та отримали ліцензію на провадження медичної практики. Ці заклади забезпечують медичне обслуговування населення відповідної території з метою запобігання та зменшення поширення інфекційних захворювань, викликаних мікроорганізмами, які виявили резистентність до АБ та антифунгальних ЛЗ [29].

ВООЗ розробила глобальний план дій з 5 стратегічних напрямів [30].

1. Оптимізація використання протимікробних препаратів: призначення АБ ЛЗ має здійснюватися лише за медичними показаннями, обґрунтованими клінічними дослідженнями, з правильним дозуванням та частотою прийому для швидкого усунення збудника. Зменшення використання АБ ЛЗ сприятиме зниженню поширення стійких бактерій.

2. Освіта: потрібно підвищувати обізнаність громадськості щодо важливості розумного використання антибіотиків та доступних альтернативних методів лікування.

3. Посилення контролю та досліджень: слід збільшувати інвестиції в розробку новітніх антибактеріальних препаратів. Хоча темпи розробки нових антибіотиків знизилися, це залишається пріоритетом. Вчені всього світу працюють над випередженням бактерій, і наразі відомо про кілька нових антибіотиків, які перебувають на стадії розробки чи очікують схвалення.

4. Зниження частоти заражень: вивчаються альтернативні методи лікування, такі як фаготерапія та імунoproфілактика, які можуть суттєво вплинути на боротьбу з АБР. Масова вакцинація може створити популяційний імунітет, що перешкоджають поширенню інфекцій.

5. Інвестування в боротьбу з АБР: запровадження економічних і соціальних проектів на державному рівні має покращити ситуацію, яка виникла [30].

Термін «адміністрування антимікробних препаратів» (ААП) застосований у 1997 р. як опис набору стратегій, правил, рекомендацій або інструментів, які могли б покращити призначення АБ ЛЗ з метою зменшення їх застосування та АБР [31].

Програми з ААП підвищують ефективність використання АБ ЛЗ, покращують результати лікування пацієнтів, знижують ризик розвитку АБР та інфекцій, пов'язаних з медичною допомогою, а також сприяють економії коштів на охорону здоров'я [31].

На сьогодні ААП є одним із трьох основних елементів комплексного підходу до зміцнення систем охорони здоров'я, разом з профілактикою та контролем інфекцій і безпекою пацієнтів. У поєднанні з наглядом за використанням АБ ЛЗ та класифікацією списку основних ЛЗ ВООЗ, ААП допомагає контролювати АБР шляхом оптимізації використання АБ ЛЗ. Зв'язок між усіма трьома основними компонентами та іншими ключовими аспектами боротьби з інфекціями і зміцненням систем охорони здоров'я,

такими як нагляд за АБР та адекватне постачання якісних ЛЗ, сприяє забезпеченню справедливої та якісної медичної допомоги і сприяє досягненню загального доступу до медичних послуг (рис. 1.8) [31].



Рис 1.8 Інтегрований підхід з оптимізації застосування АБ ЛЗ у прагненні до загального охоплення медичними послугами

Мета ААП полягає в наступному:

- 1) підвищення ефективності використання АБ ЛЗ;
- 2) сприяння змінам у підходах до призначення та відпуску АБ ЛЗ;
- 3) покращення якості та результативності лікування пацієнтів;
- 4) зниження непотрібних витрат на охорону здоров'я;
- 5) зменшення розвитку та поширення АБР;
- 6) подовження терміну ефективного використання існуючих АБ ЛЗ;
- 7) зменшення негативного економічного впливу АБР;
- 8) забезпечення медичних працівників передовими знаннями та практиками з раціонального використання АБ ЛЗ [31].

Також Центром громадського здоров'я було розроблено заходи, що спрямовані на зменшення нераціонального використання АБ ЛЗ. Серед інших, це:

1. встановлення адміністративних обмежень на відпуск АБ ЛЗ, зокрема, використання спеціальних бланків замовлень для отримання АБ ЛЗ в аптеці медичного закладу із зазначенням діагнозу;
2. локальний мікробіологічний моніторинг: щорічний аналіз даних щодо збудників інфекційних захворювань та корекція рекомендацій для емпіричної АБ-терапії інфекційних захворювань;
3. обмеження комбінованого призначення АБ ЛЗ: має бути суворо регламентованим в місцевих протоколах, наприклад, відміна необґрунтованої практики призначення певних комбінацій препаратів;
4. впровадження деескалаційного підходу до призначення АБ ЛЗ при лікуванні важких інфекційних захворювань;
5. обмеження тривалості АБ-терапії: щоденний моніторинг ефективності лікування та оцінка можливості його завершення, використовуючи клінічні та лабораторні критерії;
6. заборона використання АБ ЛЗ для лікування неінфекційних захворювань;
7. консультації з клінічним фармацевтом;
8. моніторинг та аудит призначення АБ ЛЗ та дотримання рекомендацій щодо АБ-терапії та профілактики (наприклад, вибіркова перевірка історій хвороби).

Висновки до розділу 1

Загальний аналіз літературних джерел підтверджує, що проблема АБР є серйозною загрозою для глобального здоров'я, економіки країн і суспільства в цілому.

Варто підкреслити, що цей феномен має негативний вплив на економіку країн через збільшені витрати на лікування та втрати продуктивності. Крім того, він створює загрозу для громадського здоров'я та може призвести до загострення ситуації в системі охорони здоров'я. Тож, для вирішення цієї проблеми необхідні комплексні заходи, які включають детальніше визначення проблеми, її описання, раціональне використання АБ ЛЗ, розробка АБ ЛЗ та удосконалення медичних практик, а також просвітницька діяльність.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Методи дослідження

В роботі було використано ряд теоретичних методів, таких як: аналіз, синтез, порівняння, класифікація, узагальнення.

Окрім теоретичних методів були задіяні емпіричні: анкетування, методи візуалізації даних.

При виконанні кваліфікаційної роботи було проведено опитування у формі анкетування. Питання анкети були розроблені з урахуванням завдань кваліфікаційної роботи. Збір інформації проводився у період з 20 січня по 20 березня 2024 року. Загалом у опитуванні взяли участь 75 респондентів віком від 18 до 61 років. Анкетування відбувалося зі знеособленням даних шляхом збору інформації з використанням онлайн google-анкет, які містили 8 питань. Анкета (табл. 2.1) розроблялася з дотриманням стандартних вимог до такого різновиду опитування і складалась з питань відкритого (1 питання) та закритого (7 питань) типу.

2.2. План дослідження

Згідно мети та задачам, що були поставлені, передбачено 5 етапів дослідження (саме виконання експериментальної частини кваліфікаційної роботи):

- перший етап включав в себе розробку анкети, спираючись на завдання кваліфікаційної роботи;
- другий етап — визначення характеристик вибірки респондентів;
- третій етап складався з поширення цієї анкети серед потенційних досліджуваних;

- четвертий, етап включав збір, аналіз та візуалізацію отриманих даних;
- заключний, п'ятий етап — розробка практичних рекомендацій щодо покращення рівня обізнаності населення з приводу АБР.

2.3 Розробка анкети

Таблиця 2.1

Анкета «Рівень обізнаності населення щодо антибіотикорезистентності»

Питання	Варіанти відповіді
Вкажіть Вашу стать	Жінка Чоловік
Вкажіть Ваш вік	Відкрите питання
Як часто Ви приймаєте антибіотики без лікарського призначення або поради лікаря?	Завжди Скоріше завжди Не знаю Скоріше ніколи Ніколи
Якщо у Вас з'являться симптоми застуди або грипу, чи консультуєтесь Ви з лікарем перед тим, як приймати антибіотики?	Так, завжди Скоріше так Не знаю Скоріше ні Ні, ніколи
Чи отримуєте Ви антибіотики без рецепта або від інших осіб, які мають залишки ліків?	Так, завжди Скоріше так Не знаю Скоріше ні Ні, ніколи

На Вашу думку, чи ефективні антибіотики у лікуванні вірусних захворювань таких як грип і застуда?	Так Не знаю Ні
Чи розумієте Ви ризики антибіотикорезистентності (стійкість бактерій до дії антибіотиків) ?	Так Ні
Чи розумієте їхні можливі наслідки для суспільства?	Так Ні

Висновки до розділу 2

У даному розділі описано перелік використаних теоретичних і емпіричних методів, які використовувались при виконанні кваліфікаційної роботи, включаючи аналіз, синтез, порівняння, класифікацію, узагальнення, а також анкетування та методи візуалізації даних.

Опитування, проведене у формі анкетування серед 75 респондентів, було ключовим етапом, виконаним з дотриманням стандартних вимог та зі знеособленням даних. Розроблена анкета є ключовим матеріалом, використаним у проведеному дослідженні.

РОЗДІЛ 3

ДОСЛІДЖЕННЯ ВИКОРИСТАННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

3.1. Загальна характеристика респондентів

Загальна вибірка респондентів склала 75 досліджуваних. З яких 20% (15 людей) були чоловічої статі та 80% (60 людей) жіночої.

На момент проведення анкетування, вік наймолодшого респондента становив 18 років, а найстаршому досліджуваному був 61 рік. На рис. 3.1. представлений розподіл респондентів за віком.

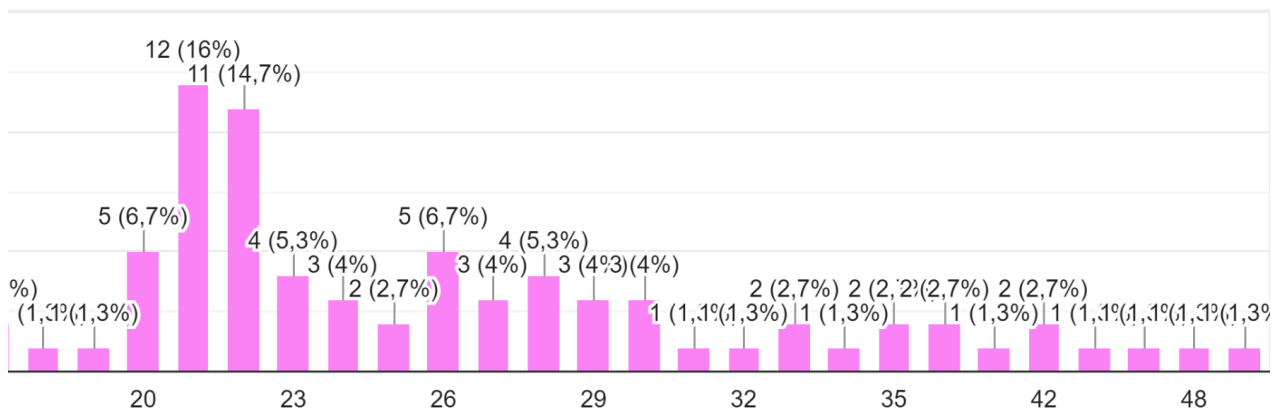


Рис. 3.1. Розподіл учасників анкетування за віком

Отримані результати свідчать, що більша частка респондентів була віком від 20 до 23 років, тобто 42,7% від загальної кількості респондентів.

3.2 Аналіз результатів анкетування

Першим (одним з ключових) питань в анкеті було: «Як часто Ви приймаєте антибіотики без лікарського призначення або поради лікаря?» і на це питання переважна більшість досліджуваних (42,7%) надали відповідь

«Ніколи» та «Скоріше ніколи» (37,3%). Менша частка опитаних обрали варіант «Завжди» (2,7%), це становило 2 людини. Більш детально розподіл відповідей представлений на рис. 3.2.

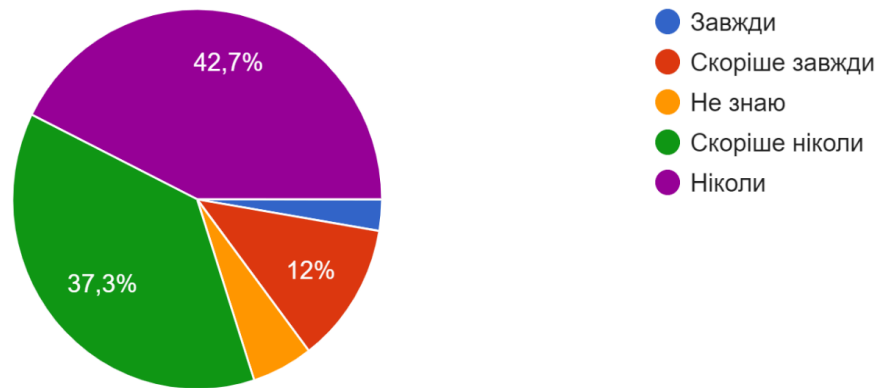


Рис. 3.2. Розподіл респондентів щодо відповідей на 1 питання анкети

На друге питання анкети («Якщо у вас з'являються симптоми застуди або грипу, чи звертаєтесь ви до лікаря перед прийомом антибіотиків?») більшість учасників анкетування відповіли, що завжди (49,3%) або здебільшого (32%) звертаються за консультацією; менше 3% респондентів обрали варіанти «Ніколи» або «Не знаю». Детально розподіл відповідей досліджуваних на 2-е питання анкети представлений на рис. 3.3.

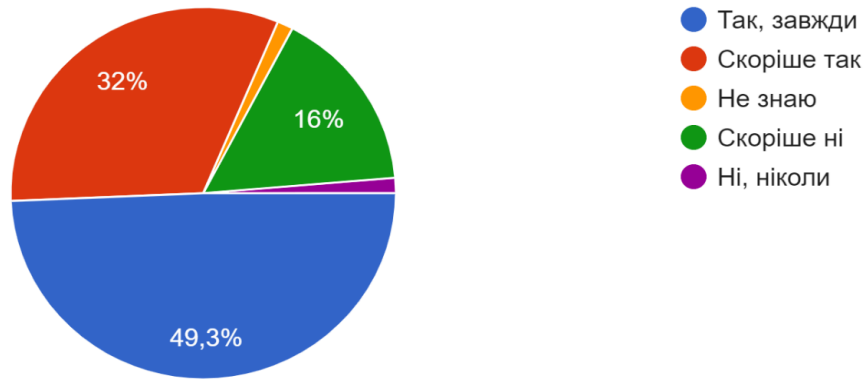


Рис. 3.3 Розподіл респондентів щодо відповідей на 2 питання анкети

На питання «Чи отримуєте Ви антибіотики без рецепта або від інших людей, які мають залишки ліків?» переважна більшість учасників дослідження (46,7%) відповіли «Ні, ніколи» або «Скоріше ні» (24%), найменше респондентів обрали варіанти «Так, завжди» (5,3%) та «Не знаю» (2,7%). Розподіл відповідей на це питання демонструє на рис. 3.4.

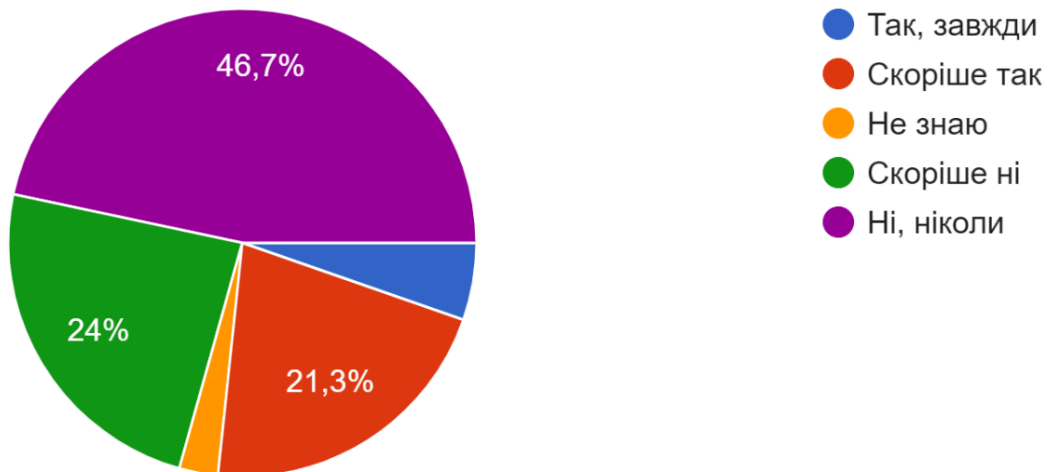


Рис. 3.4. Розподіл респондентів щодо відповідей на 3 питання анкети

На питання «Чи вважаєте Ви, що антибіотики ефективні для лікування вірусних захворювань, таких як грип і застуда?» 44% учасників дослідження

надали відповідь «Ні», але, водночас, 30,7% респондентів обрали варіант «Так», тобто прямо протилежні відповіді обрали майже однакова кількість респондентів. Цей відсоток (30,7%) респондентів є значущим для розуміння проблеми з неналежного інформування та розуміння мети застосування АБ ЛЗ, а саме лікування інфекційних захворювань, що викликані бактеріальними патогенами. Від цих респондентів слід очікувати, що вони або вже мали досвід застосування АБ ЛЗ при лікуванні вірусних респіраторних захворювань (грип, застуда) або готові їх використовувати. Детальний розподіл відповідей на 4 питання представлений на рис. 3.5.

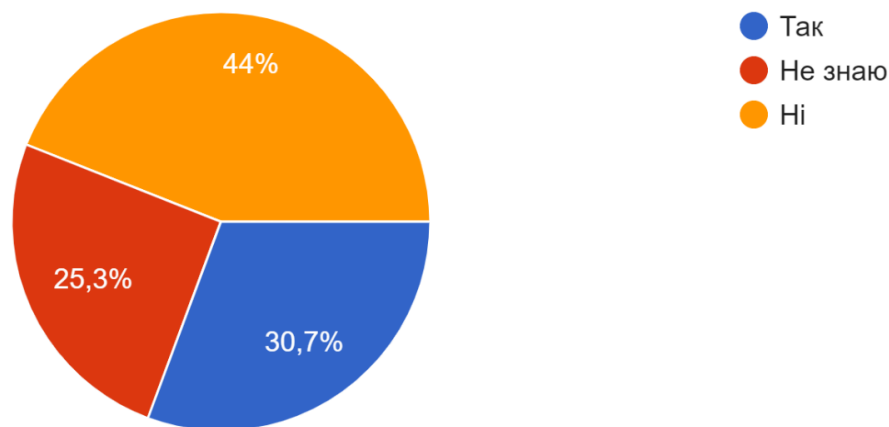


Рис. 3.5 Розподіл респондентів щодо відповідей на 4 питання анкети

Незважаючи на результати відповідей на 4 питання (відсутність кореляції), більшість досліджуваних (78,7%) надали відповідь «Так» на 5 питання щодо розуміння ризиків антибіотикорезистентності. На рис. 3.6. представлені дані щодо результатів відповідей на 5 питання.

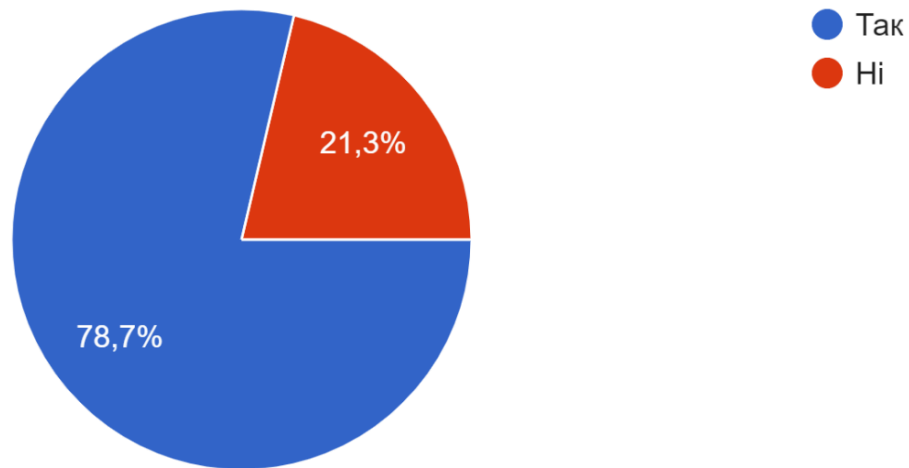


Рис. 3.6 Розподіл респондентів щодо відповідей на 5 питання анкети

Черговим питанням у анкеті було «Чи усвідомлюєте Ви можливі наслідки для суспільства?» і на це питання більшість досліджуваних (69,3%) відповіли «Так» (на рис. 3.7 представлені відповідні дані).

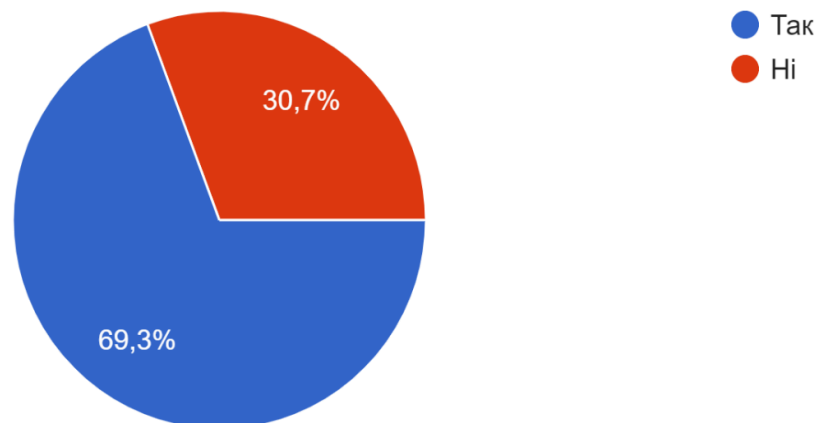


Рис. 3.7 Розподіл респондентів щодо відповідей на 6 питання анкети

Таким чином, опитування продемонструвало, що переважна більшість досліджуваних свідомо ставиться до прийому АБ ЛЗ, попередньо консультуючись з лікарем. Проте відсоток респондентів, які не знають, що АБ

ЛЗ не припустимо використовувати при лікуванні вірусних захворювань становить більше половини. Також не варто випускати, що все ще близько 20% опитуваних продовжують приймати АБ ЛЗ без попередньої консультації з лікарем.

В свою чергу той самий відсоток опитаних (20%) не усвідомлюють, яку небезпеку несе АБР, а 30% досліджуваних не розуміють наслідки її поширення. На нашу думку результати анкетування, що представлені вище, співвідносяться і прямо корелюють з рівнем обізнаності населення щодо питань раціонального / нераціонального застосування АБ ЛЗ, проблеми розповсюдження АБР (наслідки, фактори ризику розвитку), а також загострюють проблему щодо застосування (придбання та застосування АБ ЛЗ) без консультації лікаря та без рецепта.

3.3 Результати дослідження щодо практики збору даних відпуску антибактеріальних лікарських засобів у аптеці № 213 мережі аптек «Аптека 911» м. Київ

Збір даних щодо відпуску АБ ЛЗ проводився протягом 45 робочих змін у аптеці № 213 мережі аптек «Аптека 911» м. Київ.

Дані, які підлягали аналізу:

- який ЛЗ придбав відвідувач аптеки;
- чи наявний рецепт на даний АБ ЛЗ;
- скільки загалом АБ ЛЗ було відпущено за 1 робочу зміну (в середньому)

У табл. 3.1 представлені АБ ЛЗ, на які був запит, а також кількість відвідувачів аптеки, які звертались для придбання того чи іншого ЛЗ.

Таблиця 3.1

Результати щодо практичного доступу до відпуску антибактеріальних лікарських засобів в аптеці № 213 мережі аптек «Аптека 911» м. Київ

Найменування ЛЗ (за МНН)	Рецепт наявний	Рецепт відсутній
Амоксицилін	24	10
Азитроміцин	13	18
Ципрофлоксацин	6	2
Ампіцилін	1	4
Доксициклін	4	1
Кларитроміцин	3	0
Левовфлоксацин	7	2
Тетрациклін	2	9
Цефуроксим	21	5
Кліндаміцин	7	3
Сульфаметоксазол	14	9
Офлоксацин	2	0

Таким чином, незважаючи на заборону продажу АБ ЛЗ на законодавчому рівні, все одно більшість людей має наміри придбати АБ ЛЗ без рецепту лікаря. Такі дані можуть свідчити про низьку обізнаність населення щодо наслідків АБР.

Крім того, ці результати свідчать, що в амбулаторній практиці використовується АБ ЛЗ зі списку ВООЗ не лише «Access» (6), а й з груп «Watch» (5) та Reserve (1), що є неприпустимим. Також потребує особливої уваги той факт, що АБ ЛЗ з групи «Watch» відпускались взагалі без рецепта.

Серед додаткових статистичних тенденцій можна виділити наступні пункти:

- 1) в середньому за робочу зміну відпускалось 4 АБ ЛЗ;
- 2) попит на АБ ЛЗ був рівномірно розподілений між днями тижня та часом доби;
- 3) дослідження проводилось протягом 3 місяців з 20 січня по 20 березня 2024 року. Як свідчать результати дослідження з початком березня кількість відпущених АБ ЛЗ дещо знизилась. Цей факт можна пояснити тим, що цей місяць був відносно теплим і (ймовірно) кількість застудних захворювань була меншою у порівнянні з зимовими місяцями, отже цю ситуацію можна пов'язати з сезонним зниженням інфекційних респіраторних захворювань.

3.4 Розробка заходів щодо зменшення поширення антибіотикорезистентності в Україні

АБР є серйозною загрозою для громадського здоров'я в Україні та в усьому світі. Зменшення поширення цієї проблеми вимагає комплексних заходів, спрямованих на різні аспекти медичної практики та суспільства. Розробка стратегій щодо боротьби з АБР повинна враховувати як глобальні тенденції, так і специфіку ситуації в Україні. Так, одним із заходів, які запровадила держава щодо стримування розповсюдженості АБР, стало прийняття і в Україні з 1 серпня 2022 р. запроваджено відпуск АБ ЛЗ за електронним рецептом.

Наказ Міністерства охорони здоров'я України (МОЗУ) №1614 від 03.08.2021 року впроваджує низку заходів щодо профілактики інфекцій та інфекційного контролю в закладах охорони здоров'я (ЗОЗ) та соціальних установах. У межах цього наказу було затверджено «Інструкцію з впровадження адміністрування антимікробних препаратів у стаціонарних закладах охорони здоров'я», яка визначає організаційні принципи призначення та використання АБ ЛЗ для запобігання АБР [32].

Ця інструкція є обов'язковою для всіх ЗОЗ, що надають стаціонарну медичну допомогу, незалежно від їхнього підпорядкування та форми власності [32].

Основні завдання з впровадження заходів з адміністрування антимікробних препаратів (ААП) включають:

1. запобігання поширенню АБР у медичних закладах та за їх межами.
2. розумне використання АБ ЛЗ для профілактики та лікування.

На першому етапі впровадження ААП клінічний фармацевт перевіряє виконання заходів відповідно до контрольного списку, розробляє та затверджує план дій і стандартні операційні процедури для адміністрування призначення АБ ЛЗ. На національному рівні моніторинг споживання АБ ЛЗ передбачає збір даних про споживання в закладах охорони здоров'я, аналіз та облік споживання, резистентності до основних збудників інфекцій, підготовку інформації для прийняття управлінських рішень та звітності для інтеграції у міжнародні системи даних щодо споживання АБ ЛЗ. На регіональному рівні (області, громади та окремі медичні заклади) моніторинг спрямований на спостереження за динамікою споживання АБ ЛЗ, факторами та умовами, що впливають на споживання, а також на узагальнення та аналіз даних для розробки заходів з раціонального використання [32].

Моніторинг споживання АБ ЛЗ проводиться клінічним фармацевтом за такими показниками:

1. загальний рівень споживання резервних АБ ЛЗ за рік;
2. загальний рівень споживання АБ ЛЗ групи спостереження за рік;
3. індекс резистентності АБ ЛЗ до певного переліку бактерій [32].

Тобто держава приділяє увагу щодо належного обігу АБ ЛЗ та запровадила низку відповідних заходів.

Під час проведення нашого дослідження було виявлено наявність великої кількості досліджень щодо АБР (доклінічних, клінічних), де дослідники вивчали стійкість різних груп бактерій до АБ ЛЗ.

Проте нами не було виявлено жодного дослідження, що ставило б за мету проаналізувати обізнаність громадян України, про АБР, її наслідки та причини виникнення. Відповідно, ми вбачаємо основний напрямок в якому варто впроваджувати зміни, задля покращення ситуації з поширеністю АБР, а саме підвищення рівня обізнаності населення з цієї проблеми. Нами запропоновано декілька підходів щодо відповідних заходів.

1) Підвищення обізнаності громадськості

Проведення інформаційних кампаній через різні медіа-канали (телебачення, радіо, інтернет, соціальні мережі) для підвищення обізнаності громадян про небезпеку неконтрольованого використання АБ ЛЗ.

Підготовка та розповсюдження просвітницьких матеріалів, таких як брошури, плакати, буклети, що пояснюють ризики АБР та важливість відповідального використання АБ ЛЗ.

Організація публічних лекцій та круглих столів з участю фахівців у галузі охорони здоров'я для обговорення питань АБР та заходів її попередження.

2) Включення питань АБР до навчальних програм всіх рівні освіти (початкова загальна освіта, базова загальна середня освіта, повна загальна середня освіта, професійно-технічна освіта, неповна вища освіта, базова вища освіта, повна вища освіта)

Впровадження навчальних модулів про АБР у шкільні програми біології та основ здоров'я.

Створення спеціальних навчальних програм для вчителів, що дозволяють їм ефективно викладати теми, пов'язані зі здоровим способом життя, суспільним здоров'ям, раціональним використанням АБ ЛЗ, як учням так і їх батькам.

Крім того важливою ініціативою може стати національне опитування населення, наприклад через сервіс «Дія», для визначення ступеня обізнаності громадян про проблему АБР.

Це опитування може надати релевантні дані, що вплинуть на подальші кроки для зменшення проблеми АБР.

Висновки до розділу 3

Для досягнення мети дослідження нами було проведено анкетування 75 респондентів віком від 18 до 61 року. Для проведення анкетування була розроблена анкета (питання згідно задач дослідження).

Одночасно з проведенням анкетування був проведений збір даних (протягом 45 робочих днів) щодо практики відпуску АБ ЛЗ у аптеці № 213 мережі аптек «Аптека 911» м. Київ.

Результати цих етапів, свідчать про те, що:

а) більша частка респондентів інформована щодо шкоди нераціонального (безконтрольного використання АБ ЛЗ);

б) водночас з цим переважна більшість відвідувачів аптеки, які звертались щодо придбання АБ ЛЗ, не мали при собі рецепту;

в) крім того, за результатами анкетування 20% досліджуваних не усвідомлюють, яку небезпеку несе АБР, а 30% досліджуваних не розуміють наслідки її поширення.

Під час виконання кваліфікаційної роботи нами були запропоновані рекомендації по боротьбі з АБР.

ВИСНОВКИ

1. АБР є серйозною глобальною проблемою, яка негативно впливає на економіку країн, систему охорони здоров'я та суспільство в цілому. Для профілактики та боротьби з її розповсюдженням необхідно впроваджувати комплексні заходи, включаючи раціональне використання АБ ЛЗ, розробку нових АБ ЛЗ, удосконалення медичних практик і відповідну просвітницьку діяльність.

2. Для проведення дослідження з оцінки обізнаності населення України щодо АБР (наслідки, фактори ризику, розповсюдження тощо) було проведене анкетування (для чого розроблена відповідна анкета з дотриманням вимог, що висуваються для розробників).

3. Результати дослідження показали, що значна частина респондентів розуміє ризику нераціонального використання АБ ЛЗ, проте багато хто все ще звертається до аптек без рецепту. Опитування також виявило, що частина респондентів не усвідомлює загрози, які несе АБР або наслідки її поширення.

4. На основі проведеного дослідження було запропоновано низку рекомендацій для боротьби з АБР, а саме, рекомендації, які спрямовані на підвищення обізнаності населення щодо цієї проблеми, а також на оптимізацію використання АБ ЛЗ. Загалом, для ефективної боротьби з АБР необхідно не лише впроваджувати заходи на державному рівні, що спрямовані на регулювання використання АБ ЛЗ, а й належна освітня робота з інформування населення щодо раціонального використання АБ ЛЗ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Antimicrobial resistance. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> (Date of access: 30.04.2024).
2. The Lancet : journal. Lancet Article Provokes Widespread Community Dismay. URL: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02724-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02724-0/fulltext) (Date of access: 30.04.2024).
3. The Economics of Antibiotic Resistance. URL: <https://www.cgdev.org/sites/default/files/economics-antibiotic-resistance> (Date of access: 30.04.2024).
4. [Estimating The Appropriate Size Of Global Pull Incentives For Antibacterial Medicines](#). URL: <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2021.00688> (Date of access: 30.04.2024).
5. Barbier F., Lisboa T., Nseir S. Understanding why resistant bacteria are associated with higher mortality in ICU patients. *Intensive Care Med.* 2016. Vol. 42(12). P. 2066–2069.
6. Miyachiro M. M., Contreras-Martel C, Dessen A. Penicillin-Binding Proteins (PBPs) and Bacterial Cell Wall Elongation Complexes. *Subcell Biochem.* 2019. Vol. 93. P. 273–289.
7. β -Lactamases and β -Lactamase Inhibitors in the 21st Century / C. L. Tooke et al. *J. Mol Biol.* 2019. Vol. 431(18). P. 3472–3500.
8. Rather M. A., Gupta K., Mandal M. Microbial biofilm: formation, architecture, antibiotic resistance, and control strategies. *Braz J. Microbiol.* 2021. Vol. 52(4). P. 1701–1718.
9. β -Lactam Resistance in ESKAPE Pathogens Mediated Through Modifications in Penicillin-Binding Proteins: An Overview / D. P. M. Sethuvel et al. *Infect Dis Ther.* 2023. Vol. 12(3). P. 829–841.

10. Eyler R. F., Shvets K. Clinical Pharmacology of Antibiotics. *Clin J. Am Soc Nephrol.* 2019. Vol. 14(7). P. 1080–1090. DOI: 10.2215/CJN.08140718 (Date of access: 30.04.2024).

11. Bhatt S., Chatterjee S. Fluoroquinolone antibiotics: Occurrence, mode of action, resistance, environmental detection, and remediation – A comprehensive review. *Environ Pollut.* 2022. Vol. 315. P. 120440.

12. Macrolide Resistance in *Mycoplasma pneumoniae*, Midwestern United States, 2014 to 2021 / T. E. Rothstein et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022. Vol. 66(4). P. e0243221.

13. Molecular mechanism of plasmid-borne resistance to sulfonamide antibiotics / M. Venkatesan et al. *Nat Commun.* 2023. Vol. 14(1). P. 4031.

14. AR Threats Report [Электронный ресурс] // Centers for Disease Control and Prevention, Office of Infectious Disease Antibiotic resistance threats in the United States. – 2019. – Режим доступа до ресурсу: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013>.

15. [Estimating The Appropriate Size Of Global Pull Incentives For Antibacterial Medicines](https://doi.org/10.1377/hlthaff.2021.00688). URL: <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2021.00688> (Date of access: 30.04.2024).

16. Revenue of the worldwide pharmaceutical market from 2001 to 2023 (in billion U.S. dollars). URL: <https://www.statista.com/statistics/263102/pharmaceutical-market-worldwide-revenue-since-2001/> (Date of access: 30.04.2024).

17. Top 200 Medicines Report 2022: Over The Top. URL: <https://www.pharmalive.com/over-the-top/> (Date of access: 30.04.2024).

18. Trends in the global antibiotics market. URL: <https://doi.org/10.1038/d41573-023-00029-5> (Date of access: 30.04.2024).

19. Antimicrobial resistance: a global threat. URL: <https://www.unep.org/topics/chemicals-and-pollution-action/pollution-and-health/antimicrobial-resistance-global-threat> (Date of access: 30.04.2024).

20. Antimicrobial resistance – Impact on humans. URL: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-824315-2.01080-0> (Date of access: 30.04.2024).

21. Coates A. R. M., Gerry Halls, Yanmin Hu. Novel classes of antibiotics or more of the same? *Br. J. Pharmacol.* 2011. Vol. 163(1). P. 184–194. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3085877/> (Date of access: 30.04.2024).

22. Howard D. H., R Scott D. The economic burden of drug resistance. *Clin Infect Dis.* 2005. Vol. 41, № 4. P. 283–6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16032567/> (Date of access: 30.04.2024).

23. Bacterial Cytological Profiling as a Tool To Study Mechanisms of Action of Antibiotics That Are Active against *Acinetobacter baumannii* / H. H. Htoo et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019. Vol. 63(4). P. e02310–18.

24. Antibiotic resistance [Електронний ресурс]. – 2020. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>.

25. Rello J., Bunsow E., Perez A. What if there were no new antibiotics? A look at alternatives. *Expert Review of Clinical Pharmacology.* 2016. Vol. 9. P. 1547–1555.

26. The Science of Antibiotic Discovery. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.056> (Date of access: 30.04.2024).

27. The role of vaccines in combatting antimicrobial resistance / F. Micoli et al. *Nature Reviews Microbiology.* 2021. Vol. 19. P. 287–302.

28. 2021 AWaRe classification. WHO access, watch, reserve, classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification> (Date of access: 30.04.2024).

29. Салманов А. Г. План дій України з антимікробної резистентності. *Міжнародний журнал антибіотики та пробіотики.* 2020. № 1(1). С. 10–28.

30. Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Рациональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою» : Наказ МОЗ України від 23.08.2023 р. № 1513.

URL:

<https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-23082023--1513-pro-zatverdzhennja-standartu-medichnoi-dopomogi-racionalne-zastosuvannja-antibakterialnih-i-antifungalnih-preparativ-z-likuvalnoju-ta-profilaktichnoju-metuju>

(Date of access: 30.04.2024).

31. Щотижневик Аптека : газета. Офіц. сайт. URL:

<https://www.apteka.ua/article/663397> (Date of access: 30.04.2024).

32. Хайтович М. В., Полякова Д. С. Антимікробна резистентність та організаційні питання адміністрування антимікробних препаратів в Україні.

Український медичний часопис. 2023. №. 1. С. 5–9. URL:

<https://umj.com.ua/uk/publikatsia-239951-antimikrobnna-rezistentnist-ta-organizatsiini-pitannya-administruvannya-antimikrobnih-preparativ-v-ukrayini> (Date of

access: 30.04.2024).

33. Інструкція з впровадження адміністрування антимікробних препаратів в закладах охорони здоров'я, які надають медичну допомогу в стаціонарних умовах (Із змінами, внесеними згідно з Наказом

Міністерства охорони здоров'я [№ 354 від 21.02.2023](#)). URL:

https://zakononline.com.ua/documents/show/502404_760888#n198 (Date of

access: 30.04.2024).

34. Patel J., Sridhar D. The pandemic legacy of antimicrobial resistance in the USA. *Lancet Microbe*. 2022. Vol. 3(10). P. e726–e727. DOI:

10.1016/S2666-5247(22)00227-0 (Date of access: 30.04.2024).

35. Health and Economic Impacts of Antimicrobial Resistance in the Western Pacific Region, 2020–2030. URL:

<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/368654/9789290620112-eng.pdf?sequence=5>

(Date of access: 30.04.2024).

36. Хожанова В. Як нерозбірливе вживання антибіотиків руйнує економіку. Пояснює МОЗ. URL: <https://suspilne.media/121703-ak-nerozbirlive-vzivanna-antibiotikiv-rujnue-ekonomiku-poasnue-moz/> (Date of access: 30.04.2024).