**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я**

**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О.БОГОМОЛЬЦЯ**

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

КВАЛІФІКАЦІЙНА ВИПУСКНА РОБОТА

на тему:

**«Фармацевтична опіка при застосуванні азитроміцину у**

**пацієнтів з інфекцією резистентною до бета-лактамів»**

Виконала:

здобувач вищої освіти V курсу, В1-А групи

226 «Фармація, промислова фармація»

Черненко Тетяна Миколаївна

Керівник: д.мед.н, проф. Хайтович М.В.

Рецензент: доцент Шолойко Н.В.

Київ – 2024 рік

Зміст

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**3

**ВСТУП**4

**РОЗДІЛ 1. ТЕОРЕТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ АЗИТРОМІЦИНУ У ПАЦІЄНТІВ З ІНФЕКЦІЄЮ РЕЗИСТЕНТНОЮ ДО БЕТА-ЛАКТАМІВ** 8

* 1. Теоретичні аспекти антибактеріальних лікарських засобів, антибіотикотерапії та та фармацевтичної опіки8
  2. Проблема антибіотикорезистентності та сучасні аспекти антибіотикотерапії.13
  3. Роль фармацевта у програмі адміністрування протимікробних препаратів. 19

**РОЗДІЛ 2. МЕТОДИ ТА МАТЕРІАЛИ ДОСЛІДЖЕННЯ**22

**РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ. ПРИЗНАЧЕННЯ АЗІТРОМІЦИНУ ЛІКАРЯМИ ПЕРВИННОІ ЛАНКИ ТА ВИКОРИСТАННЯ ПАЦІЄНТАМИ**27

**ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ**29

**ПРАКТИЧНА РЕКОМЕНДАЦІЯ**33

**СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ**34

**ДОДАТКИ**...............................................................................................................................39

**Перелік умовних ПОЗНАЧЕНЬ**

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров’я;

США – Сполучені Штати Америки;

AWaRe – Access, Watch, Reserve;

EUCAST – Європейський комітет із випробувань чутливості до антимікробних препаратів;

**ВСТУП**

Успіх у розробленні лікарських засобів антимікробної дії для нейтралізації патогенів відбувається паралельно з їх власною протидією і відповідно до появи стійкості до цих лікарських засобів. Тому інфекції, спричинені резистентними штамами мікроорганізмів, потребують ґрунтовного підходу до діагностики та лікування[40].

В сучасних умовах досить поширене використання антибіотиків серед населення, зумовлене, як призначенням лікарів згідно протоколів лікування стосовно поставленого діагнозу, так і самовільним застосуванням, коли в зі введенням військового стану на території України з’явилася можливість для населення придбання більшості рецептурних лікарських засобів в аптеках без рецептурних бланків від лікаря.

Разом з тим, за даними ВООЗ, 45-70% антимікробних препаратів призначені недоцільно [1], що підвищує можливість виникнення інфекцій пов’язаних з наданням медичної допомоги, збільшення витрат закладів охорони здоров’я та загрози виникнення антимікробної резистентності [2].

Згідно рекомендацій Стандарту медичної допомоги та Раціонального застосування антибактеріальних препаратів в умовах стаціонару проводяться дослідження на чутливість, що в первинній ланці не є обов’язковим[3]. Але оскільки більшість антибіотиків призначається саме в первинній ланці, то потрібно впроваджувати амбулаторне адміністрування для покращення результатів лікування. Це відбувається з метою профілактики розповсюдження антимікробної резистентності у закладах охорони здоров’я, забезпечення раціонального застосування антимікробних препаратів, підвищення ефективності емпіричної антимікробної терапії, оптимізації витрат закладів охорони здоров’я в Україні впроваджено програму адміністрування антимікробних препаратів [3]. Одним із головних втручань адміністрування антимікробних препаратів є впровадження преавторизації із переважним використанням антимікробних лікарських засобів групи доступу (Access) згідно класифікації AWaRe та обмеженням використання препаратів груп спостереження (Watch) та резерву (Reserve) [4]. А обов`язковою умовою впровадження та реалізації програми є створення відділу інфекційного контролю до складу якого входить клінічний фармацевт (координатор адміністрування антимікробних препаратів). Завдання ж фармацевта, який працює в умовах аптеки, мінімізувати ризики невідповідного застосування антимікробних препаратів.

А отже, якщо є ризик антибіотикорезистентності у пацієнтів, які вже застосовували антибіотики, або перебували в стаціонарі тощо, то обов’язково є потреба взяття матеріалів на антибіотикочутлівість, відповідного лікування та обізнаність населення щодо правильного використання антибіотиків.

**Мета та завдання дослідження.** *Мета роботи* – розглянути роль фармацевтичної опіки при використанні азитроміцину при інфекціях резистентиних до бета-лактамів.

Для реалізації мети необхідно вирішити такі **завдання**:

* встановити частоту призначення азитроміцину серед інших лікарських засобів лікарями первинної ланки охорони здоров’я;
* встановити обізнаність пацієнтів щодо показань та побічних ефектів антимікробних препаратів;
* розробити фармацевтичну опіку з метою підвищення ефективності та безпеки застосування антимікробних препаратів, зокрема азитроміцину.

*Об’єкт дослідження:* антимікробні препарати груп макролідів та бета-лактамів.

*Предмет дослідження:* аналіз призначень лікарями первинної ланки антимікробних препаратів та їх використання населенням.

*Методи дослідження:* у роботі було використано методи наукового аналізу такі як, бібліосемантичний (вивчення фахової сучасної вітчизняної та міжнародної літератури з досліджуваної проблеми), соціологічний (проведення анкетувань) та графічний.

Аналіз даних, представлених в PubMed, за ключовими словами «азитроміцин», резистентність».

Інструменти дослідження:

* проведення фокус-груп із двома категоріями респондентів: лікарі первинної ланки; люди, які купували антимікробні препарати у аптеці.
* анкети для офлайн та онлайн опитування.

**Практичне значення проведеного дослідження.** Отримані результати допоможуть оптимізувати використання антимікробних препаратів при амбулаторному лікуванні, а також будуть використані для порівняння з подальшими дослідженнями для забезпечення ефективного впровадження амбулаторного адміністрування протимікробних препаратів.

**Апробація результатів магістерської роботи.** Основні результати магістерської роботи викладено на: науково-практичної конференції «Клінічна фармакологія та фармацевтична опіка: сучасні тренди» (12 грудня 2023 р., м. Киів), «Фармацевтична опіка при застосуванні азитроміцину у пацієнтів з інфекцією резистентною до бета-лактамів».

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше було проведено дослідження застосування протимікробних препаратів амбулаторними пацієнтами в межах аптеки. Результати дослідження допомогли зрозуміти, як оптимізувати використання протимікробних препаратів і впроваджувати амбулаторне адміністрування.

Встановлено, що у 30 % випадків протимікробні препарати використовувались з метою профілактики, а у 70 % - з метою лікування.

Вивчено схеми антибактеріальної терапії у амбулаторних відділеннях у Уманському міському центрі первинноі медико-санітарноі допомоги. Виявлено, що для профілактики найчастіше (у 70%) використовували антибіотик групи макроліди – азитроміцин 31%. Встановлено, що з лікувальною метою у 30% випадків була призначена монотерапія, де у 20% використовували антибіотик групи бета-лактамів – амоксициклін, 16% офлоксацин (група фторхінолони), 14% цефтриаксон (група цефалоспорини, бета лактамних антибіотиків). Встановлено, що з лікувальною метою у 60% випадків була призначена монотерапія, Відповідно до класифікації AWaRe для антибактеріальної терапії переважно використовували препарати групи і групи доступу (Access), якщо призначалися лікарями первинної ланки і групи Watch (спостереження), якщо призначалися самовільно пацієнтами.

Виявлено, невідповідність призначення антимікробних препаратів згідно протоколів у третини випадків придбання, серед найбільш частих відмічалось невідповідність вибору антибактеріального препарату антимікробної терапії, невідповідність тривалості терапії та відсутність перегляду антимікробної терапії через 48-72 години.

**РОЗДІЛ 1. ТЕОРЕТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ АЗИТРОМІЦИНУ У ПАЦІЄНТІВ З ІНФЕКЦІЄЮ РЕЗИСТЕНТНОЮ ДО БЕТА-ЛАКТАМІВ**

* 1. **Теоретичні аспекти антибактеріальних лікарських засобів, антибіотикотерапіі та фармацевтичної опіки.**

Відомо, що бета-лактамні антибіотики є важливим класом антибактеріальних препаратів, що включає: 1. Пеніциліни: наприклад, амоксицилін, ампіцилін. 2. Цефалоспоріни: Вони поділені на покоління, наприклад, цефалексин (1-ге покоління), цефуроксім (2-ге покоління), цефтріаксон (3-ге покоління). 3. Карбапенеми: наприклад, меропенем, іміпенем. 4. Монобактами: наприклад, азтреонам.

Ці антибіотики взаємодіють з ферментом бета-лактамази, які продукують деякі бактерії, інгібуючи їхню здатність будувати стінку клітини. Однак деякі бактерії можуть стати резистентними до цих антибіотиків через вироблення бета-лактамаз або інших механізмів. Враховуючи це, важливо визначати чутливість мікроорганізмів при виборі антибіотика для лікування інфекцій[40].

Також відомо, що інфекції, які можуть бути резистентними до бета-лактамів включають:

* метицилін-резистентний Staphylococcus aureus (MRSA): бактерії, що стали стійкими до пеніциліну та інших бета-лактамних антибіотиків.
* грам-негативні бактерії роду Pseudomonas aeruginosa та Acinetobacter baumannii: ці бактерії можуть виробляти бета-лактамази, що руйнують бета-лактамні антибіотики.
* ентеробактерії, що продуцюють розщеплюючі бета-лактамази: наприклад, ESBL-продукуючі кишкові бактерії (Extended-Spectrum Beta-Lactamase).
* хламідії та мікоплазми, уреаплазми (Chlamydia trachomatis, Mycoplasma pneumoniae та Ureaplasma urealyticum);
* моракселли: Moraxella catarrhalis.

Саме ці бактерії можуть бути чутливі до азитроміцину і враховуючи цю резистентність, лікарі можуть вибирати альтернативні класи антибіотиків для лікування інфекцій[40].

***Азитроміцин*** відноситься до групи макролідів, що містять у своїй молекулі макроциклічне лактонне кільце, зв’язане з вуглеводневими залишками (Рис.1).

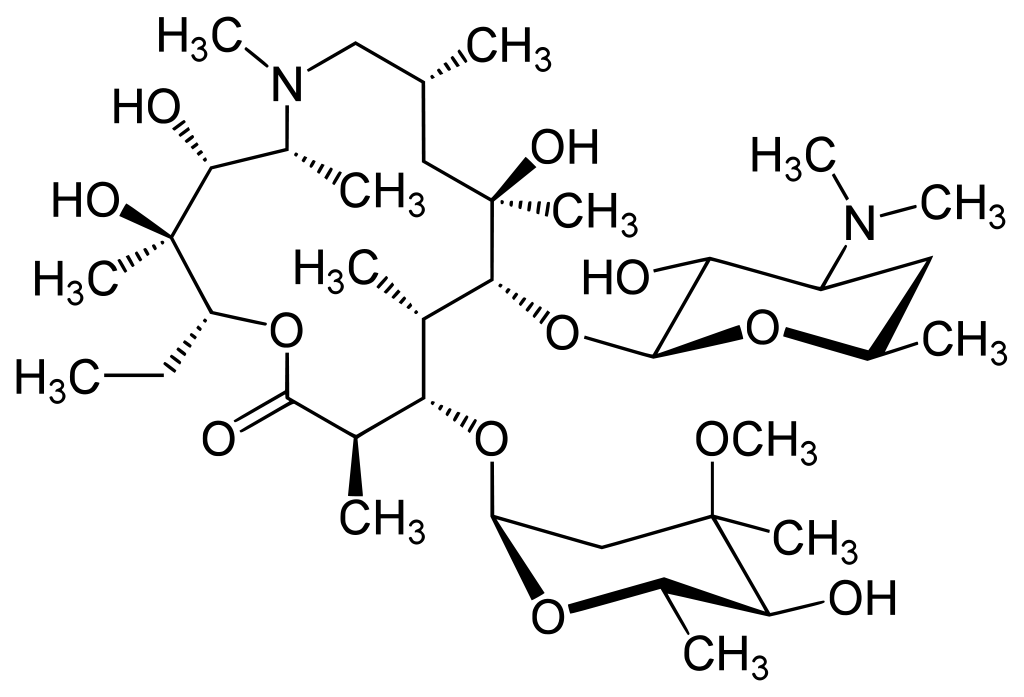
****

Рис. 1 Будова азитроміцину

Механізм діі макролідів у здатності пригнічувати синтез бактеріального білка, впливаючи на рибосомну транслокацію. Препарати групи зв’язуються з субодиницею 50S бактеріальної рибосоми[40].

*Азитроміцин використовується для лікування різноманітних інфекцій, зокрема:*

- верхні та нижні дихальні шляхи: бронхіт, пневмонія, синусит, фарингіт, трахеїт;

- шкіра та м’які тканини: захворювання шкіри, такі як дерматити, висипи, інші інфекції;

- статеві захворювання: уреаплазмоз, хламідіоз, генітальний мікоплазмоз;

- деякі інші інфекції: лімфогранулематозна хвороба (лише у деяких випадках), та інші захворювання[40].

Актуальність досліджень щодо призначення азитроміцину визначається кількома факторами:

1. Резистентність бактерій.

Одним із викликів є зростання резистентності бактерій до антибіотиків, включаючи азитроміцин. Дослідження дозволяють визначити ефективність азитроміцину та інших антибіотиків у боротьбі з резистентними штамами.

1. Нові застосування.

Вивчення можливостей використання азитроміцину для нових індикацій або комбінацій лікування, які можуть покращити результати та зменшити ризики.

1. Безпека та побічні ефекти.

Актуальні дослідження важливі для оцінки безпеки азитроміцину, виявлення потенційних побічних ефектів та встановлення оптимальних режимів лікування.

1. Оптимізація дозування та тривалості курсу.

Дослідження спрямовані на визначення оптимальних доз та тривалості курсу для різних видів інфекцій.

1. Взаємодії з іншими ліками.

Дослідження можуть допомогти розуміти взаємодії азитроміцину з іншими ліками та визначити можливі ризики. Загальне дослідження та вдосконалення використання азитроміцину є ключовими для забезпечення ефективного та безпечного лікування інфекцій.

Актуальність фармацевтичної опіки в контексті азитроміцину забезпечує якість та безпеку лікування, сприяє збереженню ефективності антибіотиків та зменшенню ризиків для пацієнтів.

Проте важливо враховувати, що чутливість мікроорганізмів може варіювати, і лікар має визначити придатність азитроміцину для конкретного випадку інфекції.

Важливо враховувати, що самолікування не рекомендується, і лікар повинен призначити азитроміцин тільки після оцінки конкретного клінічного випадку та визначення чутливості мікроорганізмів до цього антибіотика.

Оскільки основним завданням фармацевта в умовах аптеки є мінімізувати ризики невідповідного застосування антимікробних препаратів, а отже здійснювати відповідальну фармацевтичну опіку, то насамперед потрібно зауважити на основних теоретичних аспектах даного питання.

Фармацевтична опіка - це програма взаємодії між провізором і пацієнтом протягом лікування, починаючи з видачі ліків до його завершення. Вперше термін був введений у Токійській декларації 1994 року. Його визначає концепція GPP, враховуючи відповідальність фармацевта за результати терапії та його активну роль у здоров'ї пацієнтів. Ця практика передбачає співпрацю з іншими фахівцями охорони здоров'я. Важливим аспектом фармацевтичної опіки є включення фармацевта в процес забезпечення якісними ліками та підвищення ефективності медикаментозної терапії. Фармацевт також відіграє ключову роль у консультуванні пацієнтів, зокрема під час відповідального самолікування, надаючи рекомендації щодо безрецептурних препаратів. Основою фармацевтичної опіки є знання та досвід провізора, етика та доброзичливе ставлення до пацієнтів[39].

* 1. **Проблема антибіотикорезистентності та сучасні аспекти антибіотикотерапії**

Оскільки антибіотики – це препарати природного або синтетичного походження, які здатні затримувати ріст і розвиток мікроорганізмів, чим буде проявлятись їхня бактеріостатична дія, або діяти бактерицидно – повністю знешкоджувати збудників захворювання[5]. Антибактеріальні препарати є ефективними для лікування багатьох інфекційних захворювань, проте штами збудників можуть ставати стійкими до дії антибіотиків і таким чином призводити до виникнення антибіотикорезистентності [6]. Резистентність мікроорганізмів до антибактеріальних засобів поділяють на природну та набуту. Природна резистентність – це відсутність у мікроорганізму мішені на яку діє антибіотик, вона переважно визначається властивостями антибіотика. Набута стійкість виникає внаслідок мутації, яка відбувається в геномі клітини. Виникнення резистентності у двох випадках зумовлене генетично, оскільки мікроорганізми за допомогою плазмід здатні передавати інформацію про стійкість до антибактеріальних препаратів шляхом горизонтального переносу генів [7].

На сьогодні проблема антибіотикорезистентності стала серйозним викликом для сфери медицини. Цей явище досягло критичного рівня, погрожуючи надлишковою складністю та загрозливістю для лікування пацієнтів. Внаслідок антибіотикорезистентності лікування може стати неефективним, тривалим або, в крайньому випадку, призвести до смертельних наслідків. Оцінки експертів ВООЗ вказують на можливість до 2050 року щорічної смертності в розмірі до 100 мільйонів людей через це проблематичне явище. [8]. Разом з тим значно підвищуються витрати на охорону здоров’я. За даними дослідження ВООЗ в країнах Європейського союзу щорічно приблизно 25 000 тисяч смертей є наслідком антибактеріальної резистентності, а витрати становлять щонайменше 1500 мільйонів євро в рік [8]. Стійкість до антибактеріальних препаратів поширена в усіх країнах світу, проте задокументовано більш високі показники антибактеріальної резистентності у країнах з низьким і середнім рівнем статків [9].

Основним фактором, який сприяє виникненню антибактеріальної резистентності, є надмірне та неефективне використання антибіотиків у сфері медицини. Під неефективним використанням розуміється недбале ставлення до антибіотиків, таке як самопризначення, недостатні програми адміністрування у закладах охорони здоров'я, невірний діагноз, занадто короткий або довгий курс лікування, а також неправильне визначення збудника та невідповідне призначення лікування. [10]. Дослідження проведене з метою виявлення основних причин безрецептурного споживання антимікробних препаратів, показує , що на думку 40,8 % опитаних людей антибіотики доцільно призначати для лікування вірусних захворювань та вказує на низький рівень просвітницької діяльності щодо антибіотикорезистентності серед людей [11].

Інша проблема полягає у недостатньо швидкій розробці нових ефективних антибактеріальних препаратів. Оскільки, починаючи з 1980 року не було відкрито нових класів антибіотиків, які були б призначені щодо найбільш небезпечних стійких до дії антибактеріальних препаратів бактерій. Відповідно до опублікованих даних ВООЗ, з 2017 року схвалено лише 12 антибіотиків, 10 з яких належить до вже існуючих класів [12]. Фармацевтичні компанії незацікавлені в розробці даних препаратів, оскільки ліки проходять тривалі випробування, в середньому 10-15 років щоб перейти з доклінічної стадії до клінічної, дороговартісність та формування стійкості бактерій, яка виникає вже після 2-3 років застосування [13].

Спостереження 2021 року, проведене у країнах Європи щодо антибактеріальної резистентності фокусуються на вісім основних видів бактерій, які становлять найбільшу загрозу для суспільства, серед них найпоширенішим видом бактерій була *E.coli* (39,4% всіх зареєстрованих випадків), *Staphylococcus aureus* (22,1%), *Klebsiella pneumonia* (11,9%), *Enterococcus faecalis* (8,8%), *Enterococcus faecium* (6,2%), *Pseudomonas aeruginosa* (6,1%), *Acinetobacter spesies* (3,0%) та *Streptococcus pneumonia* (2,5%) [9]. Тенденції зростання у порівнянні з 2020 роком найбільше спостерігалось у *Acinetobacter spesies, Enterococcus faecalis,* *Enterococcus faecium*.

Стійкість до антибактеріальних засобів вимагає єдиного підходу між всіма країнами. Антибактеріальну резистентність можна зменшити, дотримуючись принципів інфекційного контролю та раціонального використання антибіотиків в закладах охорони здоров'я та поза ними. У 2015 році Всесвітня організація охорони здоров'я прийняла єдиний план дій для запобігання поширенню антибактеріальної резистентності. Реалізація цього плану спрямована на запобігання надмірному та неправильному використанню антибіотиків, а також на запобігання їхньому зловживанню, зменшуючи тим самим ризик розвитку антибіотикорезистентності [16].

Головні цілі цього плану полягають у:

* Забезпеченні раціонального використання антибактеріальних препаратів;
* Впровадження системи епідеміологічного нагляду за антибіотикорезистентністю;
* Зниженні ризиків формування та поширення внутрішньолікарняних штамів збудників, які є стійкими до дії антибактеріальних препаратів;
* Проведення мікробіологічних досліджень для виявлення збудників та визначення їхньої чутливості до антибактеріальних засобів відповідно до EUCAST;
* Проведення наукових дослідження щодо поширення антбіотикорезистентності [17].

Попри те, що у багатьох країнах вже діють програми проти антибактеріальної резистентності значні прогалини ще залишаються нерозв’язаними. Прикладом є система спостереження, яку можна вважати складним завданням, оскільки країни з низьким і середнім доходом не можуть надавати якісні репрезентативні дані, які б інформували про антибактеріальну резистентність на національному рівні та дозволяли проводити порівняння з іншими країнами [18].

Антибактеріальні препарати мають широке застосування в медицині, проте як вже зазначалось раніше недоцільне використання підвищує ризики виникнення стійкості до дії антибактеріальних препаратів. Під нераціональним застосуванням слід розуміти використання непотрібних антибіотиків, які за показами до застосування не відповідають діагнозу або ж неправильне застосування, тобто невірна доза, інтервал введення, занадто тривале профілактичне або емпіричне призначення без виявленого збудника, ін’єкційний шлях введення, коли є можливість призначити пероральну форму лікарського препарату [19]. Дані фактори можуть спричинити розвиток більш важких станів захворювання, подовжуючи тривалість лікування, підвищити витрати на це лікування, і таким чином можуть вимагати повторного застосування антибактеріальних препаратів [20]. Раціональне використання антибактеріальних препаратів, відповідно до визначення Всесвітньої організації охорони здоров’я полягає у тому, щоб кожен пацієнт отримував необхідні ліки за їхньої клінічної потреби, у дозі, яка визначається їхнім індивідуальним потребам, протягом достатнього періоду часу і з найменшими витратами на лікування [21]. Сучасні аспекти антибіотикотерапії, насамперед, полягають у дотриманні необхідних правил щодо раціонального використання антибактеріальних препаратів.

Антибіотикотерапія направлена на пригнічення життєдіяльності або повного знешкодження збудників інфекційних захворювань і вимагає більш тривалого застосування. Антибіотики можуть врятувати життя пацієнтам, хвороби яких викликані бактеріями, проте вимагають раціонального використання.

Початковий етап лікування у пацієнтів, як правило починається з емпіричного призначення антибактеріальних препаратів, коли є необхідність у негайному початку антибактеріальної терапії, але збудник ще не виявлений. Вибір антибіотика для емпіричного лікування ґрунтується на найбільш ймовірному підозрюваному захворюванні бактеріальної етіології, тяжкості стану пацієнта, його супутніх захворювань, а також даних локальної антибіотикорезистентності [28]. Рекомендовано проводити емпіричне лікування одним антибактеріальним засобом. Якщо було використання двох або більше антибактеріальних препарати необхідно впродовж 72 годин провести ідентифікацію збудника, а також встановити його чутливість до дії антибактеріальних засобів та змінити лікування на монотерапію, тобто провести деескалацію. Для забезпечення раціональної антибактеріальної терапії, лікар повинен регулярно переглядати лікування кожні 48-72 години для оцінки ефективності та потреби у подальшому застосуванні. Однак практика свідчить, що за результатами досліджень у клініках США, у 66% пацієнтів на 5-й день лікування продовжується застосування антибіотика, що був спочатку призначений для емпіричного лікування [29]. Ще одне опитування показала що 99 % лікарів здійснюють перегляд доцільності призначення антибіотиків через 48 -72 години, проте здійснюють таку процедуру на постійній основі тільки 55 % [30].

До раціонального використання антибактеріальних препаратів також можна віднести:

1. Оптимізація доз антибіотиків – потребує індивідуального підходу до кожного пацієнта. При призначенні дози антибіотиків слід враховувати особливості організму пацієнта, такі як вік, вага, функція нирок. Призначена низька доза може викликати ризик неефективного лікування та впливати на формування стійкості до дії антибактеріальних препаратів [31].
2. Оптимізація тривалості лікування є одним з ключових елементів для забезпечення раціонального використання антибактеріальних препаратів. Перевага надається коротким курсам лікування інфекційних захворювань, проте на тривалість лікування впливає велика кількість факторів, наприклад тяжкість стану пацієнта, виділений збудник захворювання, шлях введення антибактеріального препарату [31]. Під час проведеного дослідження встановлено, що 31% лікарів мають сумніви щодо визначення оптимальної тривалості лікування [32]. Це може призвести до недостатньої ефективності терапії при її надто короткому триванні, тоді як занадто довгий курс може сприяти розвитку небажаних побічних ефектів [31].

А отже, принципи сучасної антибіотикотерапії полягають у призначенні правильного антибактеріального препарату, правильної дози та протягом правильної тривалості лікування. Дотримуючись раціонального призначення антибактеріальних препаратів можна знизити показники використання антибіотиків, а це в свою чергу буде впливати на зниження антибіотикорезистентності.

**1.3. Роль фармацевта у програмі адміністрування протимікробних препаратів.**

Таким чином, впровадження програми адміністрування антибактеріальних засобів полягає в наступних заходах [33]:

1. Профілактика розповсюдження антибактеріальної резистентності в закладі охорони здоров’я та поза ним;
2. Раціональному призначенні антибактеріальних препаратів з профілактичною та лікувальною метою;
3. Підвищенні ефективності емпіричної антибактеріальної терапії;
4. Зменшення перебування хворих на стаціонарному лікуванні;
5. Оптимізації підходів лікування інфекцій пов’язаних з наданням медичної допомоги.

Для ефективного впровадження адміністрування антибактеріальних препаратів в закладах охорони здоров'я важливо створити відділ інфекційного контролю, у якому клінічний фармацевт відіграє ключову роль. За результатами опитування встановлено, що 59% фахівців вважають, що відповідальність за впровадження адміністрування антибактеріальних препаратів та проведення проспективного аудиту зі зворотнім зв’язком покладається на клінічного фармацевта. У країнах з високим рівнем доходу, таких як США та Австралія, вже демонструється успішна реалізація таких впроваджень під керівництвом клінічного фармацевта. Ці заходи включають проведення проспективного аудиту зі зворотнім зв’язком, навчання медичних працівників та розробку вказівок для лікування конкретних інфекцій та їх збудників.

Відповідно до проведених досліджень серед країн з високим рівнем доходу (Сполучені Штати Америки, Австралія) повідомляється про успішне впровадження втручань щодо адміністрування антибактеріальних препаратів під керівництвом клінічного фармацевта. Ці втручання полягали у проведенні проспективного аудиту зі зворотнім зв’язком, навчання медичних працівників, розробки вказівок щодо лікування конкретних інфекцій і конкретних збудників [34].

Проспективний аудит зі зворотнім зв’язком здійснюється клінічним фармацевтом і полягає у аналізуванні призначених антибактеріальних препаратів і обговорення з лікарями. Спрямований даний вид втручання на реалізацію програми щодо раціонального застосування антибактеріальних препаратів [35]. Комунікація з лікарем дозволяє проводити індивідуальне навчання щоб закріплювати правильне призначення протимікробних препаратів. Крім цього, покращуються взаємозв’язки між лікарем та клінічним фармацевтом.

Проведення проспективного аудиту дає змогу переглядати емпіричні призначення і вчасно поводити деескалацію. Дослідження проведене для пацієнтів інтенсивної терапії, які протягом 3 днів отримували антибіотики широкого спектру були включені в аудит. Після чого здійснено перегляд схеми лікування клінічним фармацевтом і запропоновано рекомендації щодо подальшого лікування (оптимізація дози, деескалація). Дослідження продемонструвало зниження використання антибіотиків широкого спектру дії без збільшення тривалості лікування чи смертності [36].

А отже, одним із головних втручань адміністрування антимікробних препаратів є впровадження преавторизації із переважним використанням антимікробних лікарських засобів згідно класифікації AWaRe [4]. Класифікація антибіотиків AWaRe [37]:

1. Access (доступу) - до даної групи належать антибіотики , які мають високу терапевтичну активність щодо найбільш розповсюджених збудників, а також мають нижчий потенціал резистентності в порівнянні з антибіотиками інших груп. За даними Комітету експертів - антибіотики даної групи слід використовувати як препарати першого та другого вибору емпіричного лікування.
2. Watch (спостереження) - антибіотики, які мають вищий потенціал формування резистентності, використовуються як препарати першого або другого вибору для лікування та профілактики обмеженого переліку інфекційних захворювань.
3. Reserve (резерву) - це антибактеріальні препарати, які призначаються коли у пацієнта є мультирезистентність до інших антибактеріальних засобів та є смертельна загроза для життя хворого. Дані препарати мають бути наявні в закладі охорони здоров’я, але їх призначення має бути обмежене наскільки це можливо. Рекомендовано проводити моніторинг і надавати детальний звіт про застосування антибактеріальних препаратів групи резерву для збереження їхньої ефективності.

Даний вид втручання полягає у отриманні попереднього дозволу для антибіотиків групи спостереження та резерву для забезпечення контролю їх відпуску та зменшення кількості призначень. Схвалення можуть надати члени комісії з питань раціонального призначення протимікробних препаратів, а також клінічні фармацевти.

Оскільки, клінічний фармацевт має вплив на покращення раціонального призначення антибактеріальних препаратів, є доцільним включення даного спеціаліста в команду адміністрування протимікробних препаратів. Роль клінічного фармацевта продовжує розвиватись та відповідно до досліджень має майбутні перспективи у програмі адміністрування антибактеріальних препаратів.

**РОЗДІЛ 2**

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

В даному розділі магістерської роботи розглянуті методи, які було використано у ході проведеного дослідження та подано характеристику матеріалів дослідження.

Відповідно до завдань магістерської роботи, дослідження проводилось за алгоритмом, наведеним на *рис. 2.1.*

Зібрати дані щодо призначення антибактеріальної терапії у [Уманський міський центр первинної медико-санітарної допомоги](https://xn----7sb9acd7a0a9b.xn--d1apij.xn--j1amh/)

Амбулаторія №2

Анкетування відвідувачів Аптеки 911

**1 етап:**

Проведення збору інформації у [Уманському міському центрі первинної медико-санітарної допомоги](https://xn----7sb9acd7a0a9b.xn--d1apij.xn--j1amh/) та аптечеій мережі 911

Вивчити основні схеми антибактеріальної терапії

Оцінити раціональність призначення антибактеріальних засобів відповідно до локальних протоколів.

**2 етап:**

Проведення аналізу результатів дослідження

*Рис. 2.1 Алгоритм магістерського дослідження*

Під час виконання магістерської роботи було проведено дослідження у [Уманському міському центрі первинної медико-санітарної допомоги](https://xn----7sb9acd7a0a9b.xn--d1apij.xn--j1amh/) та аптечній мережі 911.

В роботі використовували методи наукового аналізу такі як, бібліосемантичний, соціологічний та графічний.

*Дослідження* полягало у аналізі історій хвороб пацієнтів, які знаходились на амбулаторному лікуванні у терапевтичних відділеннях та здійсненні оцінки щодо призначення антибактеріальних засобів.

*Біоліосемантичний метод* використовували для отримання додаткової інформації з літературних джерел та інтернет ресурсів. Для забезпечення раціональної антибактеріальної терапії та належного адміністрування антибактеріальних засобів, використовували такі інформаційні джерела, як Інструкцію Всесвітньої організації охорони здоров’я, Наказ МОЗ України №1614 «Про організацію профілактики інфекцій та інфекційного контролю в закладах охорони здоров’я», Інструкцію з впровадження адміністрування антимікробних препаратів. Об’єктом для вивчення були антибактеріальні засоби, які застосовувались для лікування інфекційних захворювань.

*Соціологічний метод.* Даний метод використовували з метою збору інформації методом анкетування. Для цього було використано бланк офлайн-тестового дослідження та тестова Google-форма для онлайн дослідження .

1. *Графічний методи* були застосовані для візуального відображення матеріалів дослідження.

Використання даних методів дослідження забезпечило отримання даних щодо використання антибактеріальних препаратів в амбулаторних відділеннях.

Матеріалом для першого етапу дослідження були бланк анкети дослідження та збору інформації розроблених за допомогою документа Microsoft World та Microsoft Office Excel відповідно. Структура бланку анкетування дослідження складалась із запитань, які необхідно було заповнити.

В бланк дослідження офлайн-опитування вносилась така інформація як:

* Чи вживали антибіотик за останні 6 місяців?
* Чи дотримувались поради лікаря щодо вибору препаратів?
* Чи приймають рішення щодо придбання таких ліків самостійно? (в аптеці) чи за порадою фармацевта?
* Чи купували антибіотик за рекомендацією у мережі Інтернет?
* Чи знають про доцільність використання антибіотиків під час лікування лише бактеріальних захворювань?
* Чи знають про побічні ефекти антибіотиків?
* Чи знають про існування антибіотикорезистентних бактерій?

Тестова Google-форма для онлайн дослідження включала в себе такі запитання:

* Як часто Ви звертаєтесь до сімейного лікаря?

1-2 рази на місяць і частіше

1 раз на три місяці

1-2 рази на рік

Дуже рідко або взагалі не звертаюсь

* Як часто ви відвідуєте аптеку?

Майже кожного дня

1-2 рази на тиждень

1-2 рази на місяць

1 раз на три місяці

1-2 рази в рік

Дуже рідко

* Як часто Ви приймаете антибіотики?

Менше 1 разу на рік

2-3 рази на рік

5-6 раз на рік

Не приймаю зовсім

* Чи приходилось Вам умовляти лікаря, щоб він призначив Вам або комусь із Ваших близьких антибіотик?

Так

Ні

* Чи приходилось Вам відмовлятись від того, щоб вживати антибіотик, який призначив лікар?

Так

Ні

* Чи купували Ви антибіотики без рецепта за останній рік?

Так

Ні

* Як Ви ставитеся до відпуску антибіотиків за електронним рецептом (з серпня 2022 року)?

Позитивно

Негативно

Важко відповісти

* Чи відмічались у Вас або Ваших близьких побічні реакції на антибіотик?

Так

Ні

* Якщо виникала побічна реакція на антибіотик, то якого характеру? (при необхідності виберіть декілька варіантів)

Нудота

Діарея

Грибкові інфекції

Погіршення функції печінки

Погіршення функції нирок

Проблеми серцево-судинної системи

Неефективність антибіотика, змінювали на інший

Алергічні прояви

Неврологічні розлади

Не було

* Якщо виникала побічна реакція на антибіотик, чи повідомляли Ви про це лікаря або фармацевта?\*

Так

Ні

* Чи вважаєте Ви, що необхідно обмежити вживання антибіотиків, оскільки зростає антимікробна резистентність?

Так

Ні

* Чи доводилось Вам або Вашим близьким вживати антибіотик "на всякий випадок"?

Так

Ні

* Як Ви ставитесь до відтермінованого призначення антибіотика, коли лікар, якщо сумнівається, призначає додатковий огляд через 1-2 дні, а лише після того приймає рішення щодо необхідності призначення антибіотика?

Вважаю, що відтерміноване призначення антибіотика доцільним

Вважаю, що це втрата часу

Складно відповісти

Чи варто відпускати антибіотик без рецепта?\*

Так

Ні

* Чи проводив з Вами бесіду лікар про ризики безконтрольного вживання анибіотиків?

Так

Ні

* Чи проводив за Вами бесіду фармацевт про ризики безконтрольного вживання антибіотиків?

Так

Ні

Дослідження тривало протягом одного дня 3 місяців, було опрацьовано 100 анкет.

**РОЗДІЛ 3.**

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ВИКОРИСТАННЯ АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ**

**Результати анкетування пацієнтів**

**Було опрацьовано 100 анкет пацієнтів**

* **95 % вживали антибіотик за останні 6 міс**
* **- азитроміцин - 31%**
* **- амоксицилін - 19%.**
* **- офлоксацин – 16%**
* **- цефтріаксон – 14%**
* **- не пам'ятають назву - 20%**
* **- у 64% кінцевим споживачем антибиотика була дитина**

***Щодо практики придбання антимікробних препаратів:***

* **81% дотримуються поради лікаря щодо вибору препаратів**
* **- 9% приймають рішення щодо придбання таких ліків самостійно (в аптеці) і ще 4,5% - за порадою фармацевта.**
* **- 1,5% купує антибіотик за рекомендацією у мережі Інтернет**

**Щодо знання специфіки антимікробних препаратів:**

* **- 66% - про доцільність використання антибіотиків під час лікування лише бактеріальних захворювань**
* **- 99% опитаних знають про побічні ефекти антибіотиків**
* **- 63% опитаних не знають про існування антибіотикорезистентних бактерій.**

**Отже,** У роботі проаналізовано схеми антибактеріальної терапії у амбулаторних відділеннях. Дане дослідження дало змогу оцінити структуру призначення антибактеріальних засобів з метою забезпечення раціональної антибіотикотерапії.

Встановлено, що у 30 % випадків протимікробні препарати використовувались з метою профілактики, а у 70 % - з метою лікування.

Вивчено схеми антибактеріальної терапії у амбулаторних відділеннях у Уманському міському центрі первинноі медико-санітарноі допомоги. Виявлено, що для профілактики найчастіше (у 70%) використовували антибіотик групи макроліди – азитроміцин 31%. Встановлено, що з лікувальною метою у 30% випадків була призначена монотерапія, де у 20% використовували антибіотик групи бета-лактамів – амоксициклін, 16% офлоксацин (група фторхінолони), 14% цефтриаксон (група цефалоспорини, бета лактамних антибіотиків). Встановлено, що з лікувальною метою у 60% випадків була призначена монотерапія, Відповідно до класифікації AWaRe для антибактеріальної терапії переважно використовували препарати групи і групи доступу (Access), якщо призначалися лікарями первинної ланки і групи Watch (спостереження), якщо призначалися самовільно пацієнтами.

Виявлено, невідповідність призначення антимікробних препаратів згідно протоколів у третини випадків придбання, серед найбільш частих відмічалось невідповідність вибору антибактеріального препарату антимікробної терапії, невідповідність тривалості терапії та відсутність перегляду антимікробної терапії через 48-72 години.

Фармацевтична опіка при застосуванні азитроміцину у пацієнтів з інфекцією, резистентною до бета-лактамних антибіотиків повинна включати такі основні вимоги:

1. Діагноз та визначення резистентності.

Фармацевт повинен співпрацювати з лікарем, щоб забезпечити відповідну діагностику та призначення азитроміцину відповідно до рекомендацій, з урахуванням можливих побічних ефектів та інших факторів, що можуть вплинути на лікування пацієнта.

Фармацевт має сприяти правильному діагнозу інфекції у пацієнта і, що найважливіше, визначити, чи є бактерії, що викликали інфекцію, резистентними до бета-лактамних антибіотиків. Це може вимагати проведення лабораторних досліджень і антибіотикограми для визначення чутливості бактерій до азитроміцину та інших антибіотиків. Цей етап є важливим, оскільки правильний вибір антибіотика залежить від чутливості бактерій до нього. Якщо бактерії резистентні до бета-лактамних антибіотиків, азитроміцин може бути одним із можливих варіантів лікування.

1. Відповідність дозуванню.

Правильне дозування азитроміцину є ключовим елементом успішного лікування. Фармацевт повинен забезпечити, щоб пацієнт отримував азитроміцин відповідно до рекомендацій, наданих лікарем. Дозу може визначати лікар і вона зазвичай залежить від типу інфекції, ваги пацієнта та інших факторів. Важливо, щоб пацієнт не припиняв лікування раніше, ніж закінчив весь курс азитроміцину, навіть якщо він вже відчуває полегшення. Незакінчений курс лікування може призвести до повторного виникнення інфекції або розвитку резистентності бактерій. Фармацевт може надати інструкції щодо правильного прийому азитроміцину, наприклад, чи потрібно його приймати до їжі чи після неї, чи якщо пацієнт пропустив дозу, як він має діяти. Забезпечення правильного дозування сприяє максимальній ефективності лікування та мінімізації можливих побічних ефектів.

1. Моніторинг побічних ефектів.

При застосуванні азитроміцину, як і будь-якого іншого лікарського засобу, можливі побічні ефекти, які пацієнт повинен спостерігати. Фармацевт повинен нагадати пацієнту про можливі побічні реакції та як їх розпізнати. Приклади побічних ефектів азитроміцину можуть включати: - гастроінтестинальні розлади, такі як діарея, нудота або блювота; - алергічні реакції, такі як свербіж, висип або набряк обличчя; - порушення функції печінки або нирок. Фармацевт може розповісти пацієнту, що він повинен повідомити свого лікаря про будь-які побічні ефекти та чи можливо продовжувати приймати азитроміцин при їх виникненні. Деякі побічні ефекти можуть вимагати негайної медичної уваги, і фармацевт може надати пацієнту інструкції щодо подальших кроків у таких ситуаціях. Моніторинг побічних ефектів і їх вчасне виявлення є важливими для забезпечення безпеки та ефективності лікування азитроміцином.

1. Взаємодія з іншими ліками.

Фармацевт повинен враховувати можливі взаємодії азитроміцину з іншими ліками, які приймає пацієнт. Це важливо, оскільки деякі ліки можуть взаємодіяти з азитроміцином і впливати на його ефективність або спричиняти побічні реакції. Фармацевт має запитати пацієнта про всі ліки, які він зараз приймає, включаючи рецептурні, безрецептурні та дієтичні добавки. На основі цієї інформації фармацевт може визначити, чи є потенційні взаємодії між азитроміцином та іншими ліками. Якщо фармацевт виявляє можливі взаємодії, він може: - порадити пацієнту приймати азитроміцин та інші ліки в різний час доби для уникнення конфлікту в їхньому абсорбції; - запропонувати альтернативний лікарський засіб, який не має схожих взаємодій; - звернутися до лікаря пацієнта з проханням переглянути рецепт та, можливо, змінити лікування. Забезпечення відомостей про взаємодії ліків сприяє безпеці пацієнта та забезпечує ефективність лікування азитроміцином.

1. Завершення курсу лікування.

Фармацевт повинен пояснити пацієнту важливість завершення всього курсу лікування азитроміцином, навіть якщо симптоми інфекції вже зникли або значно полегшилися. Цей аспект особливо важливий для забезпечення повного видалення бактерій, що викликали інфекцію і запобігання рецидивам. Незакінчений курс антибіотиків може призвести до того, що деякі бактерії виживуть і можуть розвинути резистентність до азитроміцину. Це може стати причиною ускладнень та ускладнити подальше лікування інфекцій. Фармацевт може також надати рекомендації, які допоможуть пацієнту дотримуватися правильного розкладу прийому антибіотика та нагадати про важливість не пропускати жодної дози. Завершення курсу лікування є важливим елементом успішного лікування і сприяє запобіганню розвитку резистентності бактерій до антибіотиків.

1. Запобігання резистентності.

Фармацевт має надати пацієнту інформацію про те, що правильне та відповідне використання антибіотиків є важливим для запобігання розвитку резистентності бактерій до цих ліків. Резистентність бактерій до антибіотиків є серйозною проблемою в сучасній медицині, і вона може ускладнити лікування інфекцій. Фармацевт може наголосити на наступних моментах: - не використовувати антибіотики без рецепта лікаря або без обґрунтованої необхідності; - не передавати залишкові антибіотики іншим людям; - дотримуватись рекомендацій лікаря щодо дозування і тривалості прийому антибіотика; - завершити курс лікування, навіть якщо самопочуття краще; - не використовувати антибіотики для лікування вірусних інфекцій, таких як грип. Фармацевт може також надати загальну інформацію про резистентність бактерій та важливість відповідного використання антибіотиків для пацієнтів та надати поради щодо запобігання розповсюдженню резистентних штамів бактерій. Ця інформація сприяє збереженню ефективності антибіотиків на майбутнє.

**ВИСНОВКИ**

1. У роботі проаналізовано схеми антибактеріальної терапії у амбулаторних відділеннях. Дане дослідження дало змогу оцінити структуру призначення антибактеріальних засобів з метою забезпечення раціональної антибіотикотерапії. Встановлено, що у 30 % випадків протимікробні препарати використовувались з метою профілактики (що не відповідає сучасним принципам застосування антимікробних засобів).
2. Для профілактики найчастіше використовували антибіотик з групи макролідів – азитроміцин (у 31% випадків).
3. Виявлено, невідповідність призначення антимікробних препаратів згідно протоколів у третині випадків, серед найбільш частих відмічалось невідповідність вибору антибактеріального препарату антимікробної терапії, невідповідність тривалості терапії та відсутність перегляду антимікробної терапії через 48-72 години.

**Практична рекомендація**

Завдання фармацевта мінімізувати ризики невідповідного застосування антимікробних препаратів. До команди амбулаторного адміністрування антимікробних препаратів потрібно включати фармацевта, його завданням буде мінімізувати ризики невідповідного застосування антимікробних препаратів.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ**

1. Центр громадського здоров’я. «Боротьба з антимікробною резистентністю вийшла на новий рівень», 2021.
2. Sancho Pedro Xavier, Audêncio Victor, Graciano Cumaquela, Melsequisete Daniel Vasco, Osiyallê Akanni Silva Rodrigues. Inappropriate use of antibiotics and its predictors in pediatric patients admitted at the Central Hospital of Nampula, Mozambique, 2022; <http://dx.doi.org/10.1186/s13756-022-01115-w>
3. Наказ Міністерства Охорони Здоров’я України № 1614 від 03.08.2021 « Про організацію профілактики інфекцій та інфекційного контролю в закладах охорони здоров’я». <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1318-21#Text>
4. Хайтович М.В. та співавт. Преавторизація антибактеріальних засобів при лікуванні дітей з пері анальним абсцесом. 2022[. https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2022.04](file:///C:\Users\User\Desktop\магістерська%20робота%205%20курс\.%20https:\doi.org\10.32345\2664-4738.2.2022.04)
5. Салманов А.Г., Щеглов Д.В., Артьоменко В.В., Мамонова М.Ю., Ушкалов В.О. Стримування Антимікробної стійкості на підходах « Єдине Здоров’я», 2022, ст.25
6. Zonghui Jian, Li Zeng, Taojie Xu, Shuai Sun, Shixiong Yan, Lan Yang, Ying Huang, Junjing Jia, Tengfei. Antibiotic resistance genes in bacteria: Occurrence, spread, and control. 2021 <http://dx.doi.org/10.1002/jobm.202100201>
7. Markus Huemer, Srikanth Mairpady Shambat, Silvio D. Brugger, Annelies S. Zinkernagel. Antibiotic resistance and persistence—Implications for human health and treatment perspectives.2020 <http://dx.doi.org/10.15252/embr.202051034>
8. World Health Organization . *Global Action Plan on Antimicrobial Resistance.* World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2015
9. Antimicrobial resistance in the EU/ EEA (EARS-Net) – Annual Epidemiological report for 2021. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-EARS-Net-2021_2022-final.pdf>
10. Report Drivers of irrational use of antibiotics in Europe, March 2018. <https://haiweb.org/wp-content/uploads/2018/03/Report-Drivers-of-Irrational-Use-of-Antibiotics.pdf>
11. Центр громадського здоров’я. Дослідження основних причин без рецептурного споживання протимікробних препаратів серед жінок з дітьми в Україні, ст.36
12. World Health Organization. Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis, 2021.
13. Johannes Suciu «Developing new antibiotics – essential research should not be a question of money». European pharmaceutical review, October 2019.
14. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2022 <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/351141/9789289056687-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
15. Deepak Juyal, Shekhar Pal, Ashutosh Sayana, Anil Joshi. Staphylococcus aureus: A predominant cause of surgical site infections in a rural healthcare setup of Uttarakhand. 2019 <http://dx.doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_521_19>
16. G. Regel-Yochay et al. Reduction in Antibiotic Use Following a Cluster Randomized Controlled Multifaceted Intervention. Clinical Infectious Disease. 2011. Vol. 53, no 1.P. 33-41. URL. <https://doi.org/10.21767/1989-5216.1000173>
17. Європейський план дій боротьби зі стійкістю протимікробних препаратів (ССП) « Єдине здоров’я» від 29.06.2017року.
18. World Health Organization. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report 2022.
19. Dhruva Chaudhry, Anita Sharma, Deepak Govil, Vijay Hadda, Neetu Jain, Pawan Tiwari, Srinivas Samavedam, Subhal Dixit, Manjunath B. Govindagoudar, Gopi C. Khilnani, Niraj Tyagi, Kapil Gangadhar Zirpe, Atul Prabhakar Kulkarni, Simant Kumar Jha, Subhash Kumar Todi, Madhusudan R. Guidelines for the Use of Procalcitonin for Rational Use of Antibiotics, 2022. <http://dx.doi.org/10.5005/jp-journals-10071-24326>
20. Carl Llor and Lars Bjerrum. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. Dec, 2014. doi: [10.1177/2042098614554919](https://doi.org/10.1177%2F2042098614554919)
21. WHO,1985.
22. Bluebelle Study Group. Validation of the Bluebelle Wound Healing Questionnaire for assessment of surgical-site infection in closed primary wounds after hospital discharge. *British Journal of Surgery* 2018; <https://doi.org/10.1002/bjs.11008>
23. Sabbatani S., Catena F., Ansaloni L. The Long and Dramatic History of Surgical Infections. *Archives of Medicine*. 2016. Vol.08, no.06. <https://doi.org/10.21767/1989-5216.1000173>
24. World Health Organization. Surgical site infection. <https://openwho.org/courses/IPC-SSI-EN>
25. Стандарт « Парентеральна периопераційна антибіотикопрофілактика ». <https://www.dec.gov.ua/wpcontent/uploads/2022/05/2022_822_smd_par_antybact.pdf>
26. В.В.Ващук. «Здоров’я України». До питання антибіотикопрофілактики, 2014 ст. 8-10. <https://health-ua.com/pics/pdf/ZU_2014_Xirurg_3/08-10.pdf>
27. Wojciech Kolasiński. Surgical site infections – review of current knowledge, methods of prevention. Polish Journal of surgery 2018; DOI:10.5604/01.3001.0012.7253
28. 28. Klein Klouwenberg PM, Cremer OL, van Vught LA, Ong DS, Frencken JF, Schultz MJ, et al. Likelihood of infection in patients with presumed sepsis at the time of intensive care unit admission: a cohort study. Crit Care. 2015;
29. [http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-1035-1](http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-1035-1 )
30. Braykov NP, Morgan DJ, Schweizer ML, Uslan DZ, Kelesidis T, Weisenberg SA, et al. Assessment of empirical antibiotic therapy optimisation in six hospitals: an observational cohort study. The Lancet Infectious Diseases 2014. DOI: [10.1016/S1473-3099(14)70952-1](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(14)70952-1)
31. Salsgiver E, Bernstein D, Simon MW, Eiras DP, Greendyke W, Kubin CJ, et al. Knowledge, Attitudes, and Practices Regarding Antimicrobial Use and Stewardship Among Prescribers at Acute-Care Hospitals. PLoS One. 2018; <http://dx.doi.org/10.1017/ice.2017.317>
32. World Health Organization. Втручання для забезпечення раціонального використання протимікробних препаратів: практичний посібник, 2021.
33. Salsgiver E, Bernstein D, Simon MW, Eiras DP, Greendyke W, Kubin CJ, et al. Knowledge, Attitudes, and Practices Regarding Antimicrobial Use and Stewardship Among Prescribers at Acute-Care Hospitals. PLoS One. 2018; <http://dx.doi.org/10.1017/ice.2017.317>
34. Інструкція з впровадження адміністрування антимікробних препаратів в закладах охорони здоров'я, які надають медичну допомогу в стаціонарних умовах. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1322-21#Text>
35. Saleh D, Abu Farha R, Alefishat E. Impact of educational intervention to promote jordanian community pharmacists’ knowledge and perception towards antimicrobial stewardship: pre–post interventional study. *Infect Drug Resist* 2021; <http://dx.doi.org/10.2147/idr.s324865>
36. DiazGranados CA. Prospective audit for antimicrobial stewardship in intensive care: impact on resistance and clinical outcomes. Am J Infect Control. 2012; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2011.07.011>
37. Diane M. Parente, Jacob Morton. Role of the Pharmacist in Antimicrobial Stewardship. Medical Clinics of North America, 2018; <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2018.05.009>
38. WHO, AWaRe classification, 2021; <https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification>
39. Hsin-Yu, Hsun- Chin Chao. Early appendectomy shortens antibiotic course and hospital stay with early perforated appendicitis, 2017; <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2016.09.001>
40. *Зарума Л.Є., Калинюк Т.Г. Контрольована фармакотерапія як складова частина фармацевтичної опіки // Клін. фармація. — 2000. — № 4; Зупанец И.А. Фармацевтическая опека // Фармацевтъ практик. — 2003. — № 1; Зупанец И.А. Фармацевтическая опека: значение для медицины и фармации // Зб. наук. праць Міжнарод. наук.-практ. конф. — Х., 2003; Фармацевтическая опека — важнейший аспект клинической фармации / И.А. Зупанец, В.П. Черных, С.Б. Попов и др. // Провизор. — 2000. — № 11; Фармацевтическая опека / И.А. Зупанец, В.П. Черных, С.Б. Попов и др. — Х., 2003; Menabde N., Stobbelaar F.: The Patient In Focus. A Strategy Paper // WHO / EURO / WHO / DAP/98.8. — 1998.*

<https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/313/farmacevtichna-opika>

1. Фармакологія за Рангом і Дейлом : пер.9-гоангл.вид.: у 2 т.Т.2 / Джеймс М. Ріттер, Род Флавер, Грем Гендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Макюен, Гамфрі П. Ранг ; наук. Ред. Пер. :Ганна Зрайченко, Микола Хайтович. – К.:ВСВ «Медецина», 2022.

**ДОДАТКИ**



Науково-практична конференція «Клінічна фармакологія та фармацевтична опіка: сучасні тренди» (12 грудня 2023 р., м. Киів), «Фармацевтична опіка при застосуванні азитроміцину у пацієнтів з інфекцією резистентною до бета-лактамів».