

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О.БОГОМОЛЬЦЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

КВАЛІФІКАЦІЙНА ВИПУСКНА РОБОТА
на тему: « Ефективність впровадження преавторизації антимікробних
препаратів у хірургічному відділенні»

Виконав: здобувач вищої освіти 5 курсу, групи 8801
напряму підготовки (спеціальності)
226 «Фармація. Промислова фармація»
Освітньої програми «Фармація»
Горенко Андрій Володимирович
Науковий керівник
к.біол.н. Темірова О. А.
Рецензент: д.мед.н., професор Натрус Л.В.

ЗМІСТ

	Стор.
Перелік умовних скорочень.....	3
Вступ.....	4
Розділ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	7
1.1 Клініко-фармакологічна характеристика антимікробних лікарських засобів.....	7
1.2. Використання антимікробних препаратів у хірургії.....	12
1.3 Антибіотикорезистентність збудників хірургічних інфекцій	15
1.4 Адміністрування антимікробних препаратів.....	17
Розділ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	22
Розділ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ВПРОВАДЖЕННЯ ПРЕАВТОРИЗАЦІЇ АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ У ХІРУРГІЧНОМУ ВІДДІЛЕННІ.....	27
3.1 Використання антимікробних препаратів в ургентній хірургії.....	27
3.2 Результати мікробіологічних досліджень пацієнтів в ургентній хірургії.....	35
3.1. Місцева кумулятивна антибіограма як інструмент зменшення антибіотикорезистентності.....	37
Висновки.....	44
Практичні рекомендації.....	45
Список використаних джерел.....	46
Додатки.....	53

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ААП – адміністрування антимікробних препаратів

АМП – антимікробні препарати

АМР – антимікробна резистентність

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ІНМД – інфекційні хвороби, пов'язані з надання медичної допомоги

ЛЗ – лікарський засіб

МІК – мінімальна інгібуюча концентрація

НПЗП – нестероїдні протизапальні засоби

ПАЕ – постантибіотичний ефект

ФД – фармакодинаміка

ФК – фармакокінетика

ЦОГ – циклооксигеназа

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

DDD – defined daily dose

ESKAPE – *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp*

MRSA – Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

ВСТУП

Актуальність. Антимікробні препарати (АМП) є однією з найважливіших груп лікарських засобів що використовуються в хірургії. До їх появи третина смертей була пов'язана з бактеріологічними інфекціями. Разом з тим, через масове та в деяких випадках нераціональне використання АМП, бактерії набули резистентності. Так, за даним центру по контролю та профілактиці захворювань майже всі бактерії що можуть викликати серйозні захворювання мають резистентність хоча б до одного з АМП. Якщо цей процес продовжиться такими темпами, то згідно з оглядом стійкості бактерій до АМП опублікованого в 2016 році, до 2050 в світі антибіотикорезистентність стане причиною понад 10млн смертей на рік [3]. На сьогодні Всесвітньою організацією охорони здоров'я стійкість до АМП визнано глобальною проблемою.

Одним з методів боротьби з антимікробною резистентністю є адміністрування АМП. В звіті Центру контролю та профілактики захворювань за 2019 рік відмічалось, що цілеспрямована профілактика та інфекційний контроль в США знизили смертність від стійких до АМП бактерій на 18% в цілому та на 30% в закладах охорони здоров'я [66].

Мета та завдання дослідження.

Мета роботи – здійснити клініко-фармацевтичне оцінювання ефективності впровадження преавотризації антимікробних препаратів у хірургічному відділенні для оптимізації схем призначення антибіотикотерапії.

Для реалізації поставленої мети необхідно вирішити такі *задачі*:

- проаналізувати схеми антибактеріальної терапії у відділенні хірургії;
- оцінити раціональність призначення антимікробних препаратів;
- дослідити вплив мікробіологічних досліджень на призначення АМП у відділенні хірургії;
- вивчити поширеність антибіотикорезистентності.

Предмет дослідження: антимікробні препарати.

Об'єкт дослідження: преаотризація антимікробних препаратів у відділенні хірургії.

Методи досліджень. Під час роботи було використано ретроспективний аналіз, бібліосемантичний, фармакоекономічний, графічний та статистичний методи.

Наукова новизна. В результаті проведеного дослідження отримано нові дані щодо використання антимікробних препаратів в ургентній хірургії закладу охорони здоров'я. Встановлено високу частоту використання цефтріаксону та левофлоксацину, що належать до групи Watch. Проведено оцінку призначень антимікробних препаратів відповідно до клінічних рекомендацій. Виявлено невідповідність схем антибіотикопрофілактики (52%) або етіотропної терапії (22,5%), режиму застосування (55%), дози (66%), тривалості лікування (5%) та нераціональні комбінації(28%).

Уточнено наукові дані щодо поширення антибіотикорезистентності. Виявлено, що більшість збудників відносяться до групи ESKAPE та мають високу полірезистентність. Побудовано кумулятивну антибіограму закладу охорони здоров'я.

Практичне значення отриманих результатів. Результати дослідження можуть бути використанні при призначенні антимікробних препаратів у відділеннях хірургії. Дані кумулятивної антибіограми є важливим інструментом при емпіричному призначенні антимікробних препаратів. Результати роботи можуть бути використанні для оцінки впровадження адміністрування антимікробних препаратів в закладі охорони здоров'я.

Апробація результатів магістерської роботи. Основні результати роботи було представлено на: Міжнародній конференції молодих науковців – Annual Young Scientific Conference (AYMS Conf) – 2022 « ПЕРИОПЕРАЦІНА АНТИБІОТИКОПРОФІЛАКТИКА В УРГЕНТНІЙ ХІРУРГІЇ » (9 грудня 2022 р., м. Київ); Науково-практичній Internet-конференції з міжнародною участю "Клінічна фармація в Україні та світі", присвяченої 30-річчю заснування кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного

фармацевтичного університету «РАЦІОНАЛЬНЕ ВИКОРИСТАННЯ АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ У ХІРУРГІЇ» (16-17 березня 2023 р., м. Харків); VII Всеукраїнській універсіаді з клінічної фармакології «ВПРОВАДЖЕННЯ ПРЕАВТОРИЗАЦІЇ АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ У ХІРУРГІЧНОМУ ВІДДІЛЕННІ» (12 квітня 2023 р., м. Київ); Квітневій науковій сесії – 2023 «ВИКОРИСТАННЯ КУМУЛЯТИВНИХ АНТИБІОГРАМ ДЛЯ ЗМЕНШЕННЯ РИЗИКУ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ» (17 квітня 2023 р., м. Київ).

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ РАЦІОНАЛЬНОГО ВИКОРИСТАННЯ АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ У ХІРУРГІЧНОМУ ВІДДІЛЕННІ

1.1 Клініко-фармакологічна характеристика антимікробних лікарських засобів

Антимікробні препарати (АМП) — продукти життєдіяльності (або їх синтетичні аналоги) живих клітин (бактеріального, грибового, рослинного та ін. походження), які селективно інгібують функціонування інших клітин (мікроорганізмів, пухлинних клітин, тощо) [44]. Історія клінічного використання АМП становить понад 70 років. Вони врятували мільони людських життів. Так, АМП зменшують кількість збудників або затримують їх розмноження, активуючи захисні сили організму [44, 45, 46].

На сьогодні до АМП відносять велику кількість лікарських засобів (ЛЗ), що мають різну хімічну структуру (понад 20 класів), відрізняються за механізмом та спектром дії, розвитком небажаних реакцій [47]. Основними групами антибіотиків є пеніциліни, цефалоспорини, макроліди та азаліди, карбопнеми, фторхіналони, аміноглікозиди, тетрацекліни, лінкозаміди [28]. Золотим стандартом визначення активності АМП є оцінка їх мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) — найменшої концентрації АМП в живильному середовищі, за якої відсутні ознаки розмноження виділеного штаму. Деякі класи АМП за концентрації вільної фракції в крові нижчої МІК виявляють антимікробну дію. Це пов'язано з феноменом постантибіотичного ефекту (ПАЕ) — проміжку часу між зниженням концентрації АМП і відновленням росту популяції збудників [47, 48]. В табл 1.1. наведено категорії АМП залежно від МІК [44].

Категорії антимікробних препаратів залежно від МІК

Група	Характер дії	ПАЕ	Представники	Мета лікування	ФК/ФД параметр
I	Концентраційно-залежна	Тривалий	Аміноглікозиди Даптоміцин Кетоліди	Максимізувати концентрацію	C_{max}/MIC
II	Час-залежна	Мінімальний	Бета-лактами (пеніциліни, цефалоспорини, карбапенеми) Еритроміцин	Максимізувати тривалість дії	$T > MIC$
III	Залежна від загальної експозиції	Помірний	Азитроміцин, Фторхінолони Кліндаміцин Ванкоміцин Лінезолід Тайгециклін	Максимізувати сумарну дозу	$24AUCI$ MIC

Історично найстаршою та найбільш вживаною групою АМП є пеніциліни (ампіцилін, амоксицилін, карбеніцилін, тикарцилін та ін.) Так, пеніциліни мають широкий спектр антимікробної дії, є малотоксичними АМП [50]. Вони виявляють бактерицидну активність, за рахунок порушення синтезу компонентів клітинної стінки. В клінічній практиці частіше використовують інгібіторзахищені пеніциліни через розвиток стійкості до β -лактамаз. Інгібіторами β -лактамаз є клавуланова кислота, сульбактам та тазобактам [28].

Іншою поширеною групою АМП широкого спектру дії є цефалоспорини, які виявляють бактерицидну дію за рахунок пригнічення утворення пептидоглікану клітинної стінки [29, 31]. Широкий спектр дії цефалоспоринів

дозволяє використовувати їх в більшості медичних практик, починаючи передопераційною профілактикою і закінчуючи лікуванням фебрильного агранулоцитозу. На сьогодні, залежно від структури, спектру дії та ризику небажаних реакцій виділяють п'ять поколінь цефалоспоринів [51, 52]. Проблема перехресних алергічних реакцій між пеніцилінами та іншими бета-лактамними антибіотиками продовжує вивчатися. За результатами огляду Javier F. та співавт. встановлено низький ризик алергічних реакцій при застосуванні цефалоспоринів у пацієнтів з алергією на пеніциліни. Автори дослідження також дійшли висновку щодо низької частоти алергічних реакцій, при використанні даних АМП, у пацієнтів в передопераційний період [53].

Повідомляється, що цефалоспорини II покоління, порівняно з I поколінням, більш стійкі до β -лактамаз, мають високу активність по відношенню до ентеробактерій, більшу активність проти *Haemophilus influenzae*. Тоді як цефалоспорини III покоління більш активні щодо грамнегативних мікроорганізмів, порівняно з попередніми генераціями. Серед цефалоспоринів III покоління, з метою періопераційної антибіотикопротекції, широко використовується цефтріаксон [29, 31]. Разом з тим, в останні 5 років відзначається зростання стійкості до цефалоспоринів I-III поколінь, тому все частіше перевагу віддають ЛЗ IV покоління (цефепім, цефпіром). Швидке проникнення через мембрану мікроорганізмів, резистентність до бета-лактамаз забезпечують бактерицидний ефект щодо штамів, стійких до цефалоспоринів III покоління. Цефпіром та цефепім активні по відношенню до грамнегативних штамів подібно до карбапанемів та фторхінолонів, що дає можливість їх ефективного використання в лікуванні важких хірургічних інфекцій [54]. За даними клінічних досліджень, цефалоспорини V покоління (цефтаролін, цефтобіпрол) є ефективними при лікуванні пневмоній [55, 56].

Фторхінолони — АМП широкого спектру антимікробної дії, що мають бактерицидну дію. Фторхінолони блокують фермент ДНК-гіразу бактеріальної клітини, що призводить до зниження активності ферменту та блокування

суперспіралізації хромосом. Фторхінолони поділяють на чотири покоління. Фторхінолони I-II покоління (ципрофлоксацин, ломефлоксацин, налідиксова кислота) активні проти грамнегативних збудників. Тоді як АМП III покоління (левофлоксацин, спарфлоксацин, грепафлоксацин) виявляють високу активність проти пневмококів та грампозитивних бактерій. Фторхінолони IV (гатіфлоксацин, моксифлоксацин, енрофлоксацин, енрофлок) мають високу активність по відношенню до хламідій, мікоплазм та атипичних збудників. Дана група АМП широко використовуються для преопераційної антибіотикопрофілактики, при госпітальній та негоспітальній пневмонії, а також є вибором при гострому неускладненому циститі [32, 33].

Фторхінолони протипоказані дітям, через потенційні побічні ефекти, такі як артралгія та артропатія. Окрім того, вони протипоказані жінкам у період вагітності та грудного вигодовування [32, 33]. При призначенні фторхінолонів важливо враховувати їх вплив на активність P450 CYP1A2 та CYP2C9, що здійснюють метаболізм багатьох ЛЗ з вузьким терапевтичним індексом та викликають спричинені ними дозозалежні небажані реакції [49].

Карбапенеми (меропенем, іміпенем) також мають широкий спектр антимікробної дії, що включає ентеробактерії, стрептококи (*S.pneumoniae*), ентерококи (за винятком *E. faecium* і пеніцилін-резистентних штамів), чутливі до метициліну стафілококи (*H.influenzae*, *Listeria*). Карбапенеми виявляють бактерицидну дію за рахунок порушення синтезу компонентів клітинної стінки. В клінічній практиці їх використовують для лікування тяжких інфекційних станів, зокрема пацієнтів, що перебувають у відділеннях інтенсивної терапії, при менінгіті, сепсисі та множинній резистентності до інших АМП [62]. За даними ВООЗ меропенем належить до життєво необхідних ЛЗ. Повідомляється, що нудота та блювання виникають у $\leq 20\%$ пацієнтів які отримують карбапенеми, тоді як 1,5% мають судомний синдром [57].

Макроліди (азитроміцин, джозаміцин, кларитроміцин, мідекаміцин, спіраміцин та ін.) належать до АМП широкого спектру бактеріостатичну дії,

ефективні проти грампозитивних, грамнегативних та анаеробних мікроорганізмів. Макроліди порушують синтез білка зв'язуючись з 50S-субодиницями рибосом, що призводить до пригнічення синтезу РНК в рибосомах. Серед АМП даної групи широко використовують азитроміцин та кларитроміцин. Важливою фармакокінетичною особливістю азитроміцину є створення високих і стабільних концентрацій при одноразовому використанні, що дозволяє використовувати один раз на добу. Азитроміцин створює ефективні концентрації в бронхіальному секреті, мигдалинах, аденоїдах, середньому вусі [35].

Лінкозаміди (кліндаміцин, лінкоміцин) належать до АМП широкого спектру дії, активні по відношенню до анаеробів (за винятком *S. difficile*), грампозитивних аеробних коків та найпростіших. Вони виявляють бактеріостатичну дію, інгібуючи синтез мікробних білків, шляхом зв'язування з 50S субодиницею бактеріальної рибосоми. Основними показаннями до застосування лінкозамідів є інфекції кісток та суглобів. Окрім того, вивчається ефективність застосування кліндаміцину, у комплексі з β -лактамами антибіотиками, при інфікуванні β -гемолітичним стрептококом [58]. Разом з тим, кліндаміцин слід призначати з обережністю через можливість розвитку псевдомембранозного коліту через суперінфекцію *Clostridium difficile* [36, 37].

Метронідазол що широко використовується для лікування анаеробних й протозойних інфекцій, а також, в периопераційній антимікробній профілактиці. В клітині мікроорганізму він перетворюється на активний метаболіт, що змінює структуру ДНК, призводить до порушення утворення нуклеїнових кислот, та як наслідок, загибелі клітини. Лікарський засіб не активний по відношенню до аеробних мікроорганізмів та грибків. Повідомляється, що в Сполучених Штатах Америки один клінічний ізолят *Bacteroides thetaiotaomicron* був резистентним метронідазолу в 1,5% випадків, тоді як *Bacteroides spp* мали стійкість в 0,5% випадків [43].

Отже, використання АМП має вкрай важливе значення в сучасній медицині та сприяє збільшенню тривалості життя що найменше на 10 років

[64]. Важливою сферою застосування АМП є хірургічна практика, що було розглянуто в наступному розділі роботи [64].

1.2 Використання антимікробних препаратів у хірургії

Антимікробні препарати є одними із найважливіших ЛЗ що використовуються в хірургії та під час стаціонарного лікування. Так, АМП в хірургії використовуються як для периопераційної профілактики та і для лікування окремих інфекцій. До появи АМП третина смертей була пов'язана з бактеріологічними інфекціями. В деяких випадках ризик смерті пацієнта від хірургічних інфекцій був вищий за вірогідність одужання [63].

Так, в хірургічних відділення існує проблема інфекційних хвороб, пов'язаних з наданням медичної допомоги, які є причиною 20% всіх ускладнень що виникають під час лікування. У 5% пацієнтів, після хірургічного втручання, виникає інфекційні хвороби, пов'язані з надання медичної допомоги (ІПНМД) що залишаються важливою причиною втрати працездатності, повторної госпіталізації та смертності пацієнтів [4,5]. До основних збудників внутрішньолікарняних інфекцій належать: *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *E. Faecium*, *Ac.baumannii*. Більшість з перерахованих збудників належати до групи мікробів з множинною стійкістю до АМП такі як *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter spp* (ESKAPE). Так, за результатами досліджень в Румунії (2017 р.) стійкість *K. pneumoniae* до цефалоспоринів III покоління становила 64,1%, 22,5% – до карбапенемів, 31,4% – до фторхінолонів та 58,6% – до аміноглікозидів, що відповідає 55,4% комбінованій стійкості. Для *P. aeruginosa* було виявлено 55,9%, стійкості до піперациліну-тазобактаму, 62,1% – до фторхінолонів та комбіновану стійкість – 59,1% [18].

Повідомляється, що серед АМП, в умовах стаціонару, найчастіше використовуються цефалоспорини (54,3%), фторхінолони (11,0%), комбінації пеніцилінів та інгібіторів бета-лактамаз (10,8%). Дози АМП що

використовуються для лікування найпоширеніших внутрішньолікарняних інфекцій наведені в табл. 2.

Таблиця 1.2

Дозовий режим АМП для лікування внутрішньолікарняних інфекцій

Збудник	S.Aureus	P.aeruginosa	Kl.pneumoniae	E.coli	E.faecium	Ac.baumainii
АМП, доза	Ванкоміцин 0.4г кожні 8 годин [5].	Меропенем 2г 3 рази на добу, піперацилін-тазобактам 4,5г 4 рази на добу [6].	Тигециклін 100 мг 2 рази на добу [6].	Ко-тримоксазол 160/800 мг 2 рази на добу [5].	Тедизолід 200 мг 1 р добу Лінезолід 600 мг 2 р добу [26].	Цефоперазон-сульбактам 1г 3 рази на добу [3].

В хірургії АМП широко використовуються для периопераційної антибіотикопрофілактики, що дозволяє знизити частоту виникнення післяопераційних ранових інфекцій. Так, було виявлено зниження частоти ППНМД більш ніж на 80%, порівняно з пацієнтами, без профілактичного введення АМП [37]. На сьогодні периопераційна антибіотикопрофілактика рекомендована під час умовно чистих, брудни операціях, а також при чистих операціях у пацієнтів з факторами ризику ускладнень [62]. Антибіотикопрофілактику поділяють на передопераційну (протягом 2 годин до розрізу), періопераційну (протягом 3 год після розрізу) та післяопераційну (від 3 до 24 годин після розрізу). Окрім того, АМП рекомендується вводити від 30 до 60 хвилин після розрізу шкіри [37].

При виробі АМП, для передопераційної профілактики, важливо враховувати анатомічні особливості органу, на якому проводиться хірургічне втручання. При визначенні відповідного вибору антибіотиків мета полягає в

тому, щоб досягти високої ефективності націленої на найпоширеніші мікроорганізми. Антимікробні препарати, що проявляють лише бактеріостатичну, активність не використовуються. Хоча деякі АМП проявляють бактерицидну та бактеріостатичну активність залежно від дози, наприклад кліндаміцин є бактеріостатичним у низьких дозах, але у більш високих дозах, які використовуються під час передопераційної профілактики, він виявляє бактерицидні властивості [39].

Повідомляється, що з метою профілактичного призначення АМП, в періопераційний період в хірургії, найчастіше використовують цефалоспорины I-III поколінь, зокрема цефазолін в дозі 2г в/в, для пацієнтів без алергії до бета-лактамних АМП або інфекцій MRSA. Якщо у пацієнта наявні чинники ризику MRSA-інфекції, або лабораторного підтверджено інфікування MRSA, рекомендується одноразове введення ванкоміцину в дозі 1г в/в та цефазоліну за 120 хв до хірургічного розрізу. Замість ванкоміцину може бути використаний кліндаміцин у дозі 600 мг в/в. Також в схему антибіотикопрофілактики входить метронідазол, який призначають в торакальній хірургії, оперативному втручанні в ділянці голови та шиї, щелепно-лицевій хірургії. Зазвичай доза метронідазолу становить 500 мг [38].

Показано, що майже у 20% госпіталізованих пацієнтів, які отримували АМП, виникли серйозні побічні ефекти (порушення функції нирок, гематологічні розлади, алергічні реакції). [6] Окрім того, дослідження, проведені у розвинених країнах, показали, що до 50% використання АМП є недоцільними та нераціональним, що сприяє зростанню антимікробної резистентності (АМР) [3]. На сьогодні ВООЗ вважає стійкість до АМП глобальною проблемою суспільної охорони здоров'я, що збільшує тривалість перебування в стаціонарі, загальні витрати на лікування, частоту ускладнень та смертності пацієнтів [24]. Тоді як раціональне застосування АМП дозволяє забезпечити правильний вибір ЛЗ, оптимізацію їх дозового режиму та тривалості лікування для забезпечення найкращих клінічних результатів, мінімального впливу на формування АМР та токсичності для пацієнтів. Тому

в наступному розділі роботи розглянуто механізми формування АМР та заходи її попередження.

1.3 Антибіотикорезистентність збудників хірургічних інфекцій

Відкриття АМП дало змогу врятувати мільйони життів, та вважається одним з найважливіших досягнень ХХ століття . Однак, через деякий час було виявлено, що мікроорганізми здатні виробляти стійкість до майже будь-якого ЛЗ. Поява стійкості до АМП значно збільшила поширеність інфекційних захворювань, які потребують стаціонарного лікування, а також витрати охорони здоров'я [59].

З клінічної точки зору мікроорганізм визначається як стійкий до АМП, коли шанси на успіх при лікуванні інфекції за допомогою певного АМП низькі. Виділяють резистентні мікроорганізми (набули резистентний фенотип) та нечутливі (природно резистентні) до АМП. За своєю природою певні мікроорганізми є стійкими до окремих АМП. Так, грамнегативні бактерії стійкі до глікопептидів. Разом з тим, мікроорганізми можуть набувати множинну АМР, в наслідок селективного впливу АМП [7].

На збільшення частоти випадків АМР вплинула пандемія COVID-19. Так, за даними метааналізу Langford в 2021, який включав 30 000 пацієнтів, виявлено, що АМП отримували майже 75% пацієнтів, тоді як лише 8% мали ознаки бактеріальної інфекції [25]. Дослідження ВООЗ, до якого було залучено 49 000 пацієнтів з COVID-19, показали, що 85% отримували АМП в закладі охорони здоров'я, переважно у відділенні інтенсивної терапії. Разом з тим, 37% пацієнтам АМП були призначені до госпіталізації [14].

Механізми формування АМР продовжує вивчатися. Так, АМП взаємодіють зі специфічними бактеріальними мішенями, пригнічуючи синтез клітинної стінки бактерій, білка або реплікацію нуклеїнових кислот. Для реалізації клінічного ефекту АМП повинен мати доступ до сайту-мішені та зв'язуватися з ним. Антимікробна резистентність проявляється через специфічні біохімічні механізми, які можуть включати ферментативну

інактивацію ЛЗ, зміни в структурі сайту-мішені та зміни, що перешкоджають доступу достатньої концентрації ЛЗ до активного сайту [8].

Ферментативна інактивація проявляється тим, що збудники можуть виробляти ферменти, які змінюють чи руйнують хімічну структуру АМП, пригнічуючи його активність. Даний механізм стійкості найбільш поширений в сімействі β -лактамаз, які діють шляхом гідролізу β -лактамного кільця пеніцилінів, цефалоспоринів й карбапенемів. Бета-лактамази широкого спектру дії, в тому числі карбапенемазами, здатні руйнувати карбапенемові АМП і можуть бути причиною резистентності *Pseudomonas aeruginosa* до іміпенему та меропенему. Так, через ферментативну інактивацію *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* та *Enterobacteriaceae* набули резистентності до β -лактамних АМП. Тоді як *Staphylococcus aureus* є основним патогеном, що викликає широкий спектр клінічних інфекцій. Він є основним етіологічним фактором бактеріємії, інфекційного ендокартиту, а також інфекцій кісток, шкіри та дихальних шляхів [9]. Окрім того, *Enterobacter* є важливим етіологічним чинником багатьох внутрішньолікарняних інфекцій. Тоді як інфікування *Haemophilus* викликає пневмонію, септицемію, септичний артрит, флегмону та ін [10].

Важливим механізмом виникнення АМР є зміна мішені дії АМП. Наприклад, β -лактамні АМП взаємодіють зі пеніцилін-зв'язуючими білками клітинної стінки мікроорганізму. У випадку резистентності за даним механізмом бактерії продукують модифікований пеніцилінзв'язуючий білок. Прикладом стійкості до протимікробних препаратів, викликані зміненням сайтом-мішенню, є резистентність до пеніциліну у *Streptococcus pneumoniae* [8].

Іншим важливим механізмом розвитку АМР є запобігання доступу АМП до мішені дії, завдяки формування бар'єру для проникнення або присутності механізму ефлюксної помпи. Так, мікроорганізми розвинули активний механізм відтоку, що викачує АМП із цитоплазми до того, як вони зв'язалися зі своєю мішенню. Ефлюксні помпи, що були виявлені як у грампозитивних,

так і у грамнегативних бактерій, можуть бути причиною стійкість до тетрациклінів, макролідів, кліндаміцину, фторхінолонів та аміноглікозидів. Такий тип резистентності характерний для *P. Aeruginosa*, що є поширеним збудником інфекційних станів у пацієнтів з опіками та онкологічними захворюваннями [11].

Найчастішим шляхом зараження мікроорганізмами з АМР є інфікування при лікуванні. Резистентні збудники у закладах охорони здоров'я можуть передаватися від пацієнта до пацієнта, через контамінацію рук медичного персоналу та хірургічне обладнання [12].

Отже, проблема АМР є багатогранною, причини виникнення та розповсюдження якої на сьогодні не є до кінця визначеними. З метою запобігання появи і поширенню мікроорганізмів з АМР, Міністерством охорони здоров'я України були затверджені інструкції з впровадження адміністрування АМП в закладах охорони здоров'я, що було розглянуто в наступному розділі роботи [40].

1.4 Адміністрування антимікробних препаратів

Адміністрування використання АМП має вирішальне значення для ефективного лікування інфекційних захворювань, захисту пацієнтів від шкоди, заподіяної нераціональним використанням АМП, та боротьби з АМР. Так, що світове споживання АМП у секторі охорони здоров'я збільшилося на 65% у період з 2000 по 2015 рік, що є причиною поширення АМР. Тоді як програми адміністрування АМП можуть допомогти лікарям покращити клінічні результати та мінімізувати шкоду, за рахунок оптимізації призначення АМП, при одночасному зниженні рівня неефективного лікування, небажаних реакцій, стійкості до АМП та зниження вартості витрат. Особливо актуальними є програми адміністрування АМП у хірургічних відділеннях, де майже кожне оперативне втручання потребує АМП. Програма адміністрування АМП актуальним ще й тому що процес розробки нових АМП є тривалим [6].

У дослідженнях проведених в 2021 було виявлено, що впровадження програм адміністрування сприяло зменшенню призначень АМП на 31%. Данна програма управління включала попередній збір матеріалу у пацієнтів для мікробіологічного дослідження, на основі результатів якого призначались АМП. Забір зразків на мікробіологічні дослідження та перегляд призначених ЛЗ проводився щотижня. Це дослідження також передбачало ранній перехід від внутрішньовенного до перорального застосування окремих ЛЗ, оптимізацію та коригування дози у пацієнтів із порушенням функції нирок й печінки. Також наголошувалось, що емпіричне використання АМП повинно проводитися лише за наявності чітких рекомендацій, тоді як збір відповідних зразків для посіву має виконуватися до початку емпіричного лікування, а після отримання результатів – емпіричне лікування має переглядатися. В призначенні АМП брали участь хірург, клінічний фармацевт та спеціаліст з інфекційних захворювань [21].

Повідомляється, що помилками при використанні АМП є вибір неоптимальної дози для конкретного пацієнта, непарильний спосіб введення, призначення без наявності бактеріальної / грибової інфекції або показань до антибіотикопрофілактики, а також використання АМП резерву при наявності ЛЗ першої та другої лінії. Так, в Східній Європі 64% призначених АМП належать до групи Watch. Зокрема, цефтріаксон призначається в 24% випадків при стаціонарному лікуванні та в 34% для профілактики в хірургії [22]. Тоді як за результатами деяких досліджень показано, що цефалоспорини не є ефективними третинні клінічних випадків [23].

В Україні основні положення та інструкції з адміністрування АМП затвердженні відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я України 03 серпня 2021 року №1614. Основною метою адміністрування АМП в Україні, як і в інших країнах, є запобігання появі і поширенню мікроорганізмів із АМР, раціональне застосування АМП, зменшення терміну перебування пацієнтів на стаціонарному лікуванні. Програма адміністрування антимікробних препаратів (ААП) передбачає тісну співпрацю між клінічним фармацевтом,

керівником закладу охорони здоров'я (ЗОЗ) та лікарями. В ААП входять стандартні операційні процедури що включають: адміністрування призначення АМП в ЗОЗ; алгоритм діагностики та лікування інфекційних захворювань; преавторизація призначення АМП групи резерву; моніторинг використання АМП групи резерву; моніторинг АМР та режиму периопераційної АМП-профілактики.

Всі АМП поділяються на три групи відповідно до яких проводиться авторизація ЛЗ. Група А – це ті ЛЗ які лікар може призначати самостійно для лікування та профілактики інфекційних захворювань. Група В (група спостереження) – АМП які призначаються лише після узгодження з клінічним фармацевтом відділу з інфекційного контролю. Тоді як група С (група резерву) – призначення ЛЗ також має бути узгоджене з клінічним фармацевтом відділу інфекційного контролю та додатково має бути заповнена форма преавторизації АМП групи резерву.

Так за класифікацією AWaRe виділяють три групи препаратів

Група А від Access (група доступні) – ефективні та широко вживані АМП з низьким потенціалом до АМР. Ці засоби є препаратами I та II лінії терапії більшості бактеріальних захворювань.

Група В Watch (група спостереження) – АМП високого пріоритету для медицини, використовуються як I та II лінія терапії визначеного переліку захворювань які викликані певними збудниками.

Група С від Reserve (група резерву) – резервні АМП, що використовуються у якості останньої лінії, якщо попереднє лікування зазнало невдачі або призначення інших засобів неможливе для лікування захворювання викликаного мультирезистентним збудником.

Антимікробні препарати відносяться до однієї з груп відповідно до локальної ситуації з АМР. В тих ЗОЗ де немає клінічних фармацевтів використовується спрощена преавторизація АМП з використанням лише двох груп А і С, препарати групи С призначаються лише після погодження з

консиліумом лікарів та узгодження із профільним заступником керівника ЗОЗ [40].

Показниками ефективності ААП що використовуються для оцінки досягнення цілей та корегування різних заходів є показники розповсюдженості АМР при аналізі якого обов'язково включають бактерії групи ESKAPE, індекс резистентності до АМП. Також враховують показники щодо лікування пацієнтів з інфекційними захворюваннями, тобто тривалість перебування пацієнтів із інфекційними захворюваннями у ЗОЗ, частоту бактеріємії, причиною яких є збудники з множинною резистентністю до АМП, рівень летальності при інфекційних захворюваннях. Окрім того, оцінюють показники ефективності адміністрування АМП, в тому числі поширення ПНМД, АМР. Також оцінюються інші компоненти застосування АМП такі як стафілококова бактеріємія, сепсис, тяжка негоспітальна пневмонія та показник фармакоеконімічної ефективності АМП-терапії [40].

Важливу роль в адмініструванні АМП відіграє робота клінічного фармацевта. Так, за даними досліджень, включення клінічного фармацевта до ААП сприяло зменшенню призначення АМП для стаціонарного лікування з 64,3% до 34,6%, зменшенню резистентності *E. coli* та *P. aeruginosa* до фторхінолонів. Окрім того, виявлено зменшенню частоти інфекційних захворювань етіологічним чинником яких є метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus* [41]. Тоді як за результатами клінічного дослідження Ford B. та співавт. виявлено достовірне збільшення частоти деескалації АМП широкого спектру дії, при задіянні клінічних фармацевтів до вибору схем фармакотерапії [61].

За результатами дослідження, проведеного в Пакистані серпня 2019 року по березень 2020 року виявлено високу обізнаність фармацевтів щодо використання АМП [60]. Повідомляється, що співпраця фармацевта та лікаря інфекціоніста що разом розглядають питання з доцільності призначення АМП є більш ефективною так зменшення частоти неефективного лікування з 28% до 15%. Клінічний фармацевт здійснює корекцію дози ЛЗ для пацієнтів із

захворюваннями печінки та нирок, проводить менеджмент ризиків небажаних реакцій АМП [42].

Отже, подолання АМР є важливою проблемою медицини та фармації сьогодення. Одним з інструментів боротьби є адміністрування АМП, що обґрунтовує важливість вивчення ефективності преавторизації АМП у хірургії.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У даному розділі описані основні методи, які було використано при підготовці магістерської роботи, та наведена характеристика матеріалу дослідження.

Для виконання поставлених на початку задач, був сформований алгоритм дослідження, етапи якого представлені на *Рис. 2.1*.

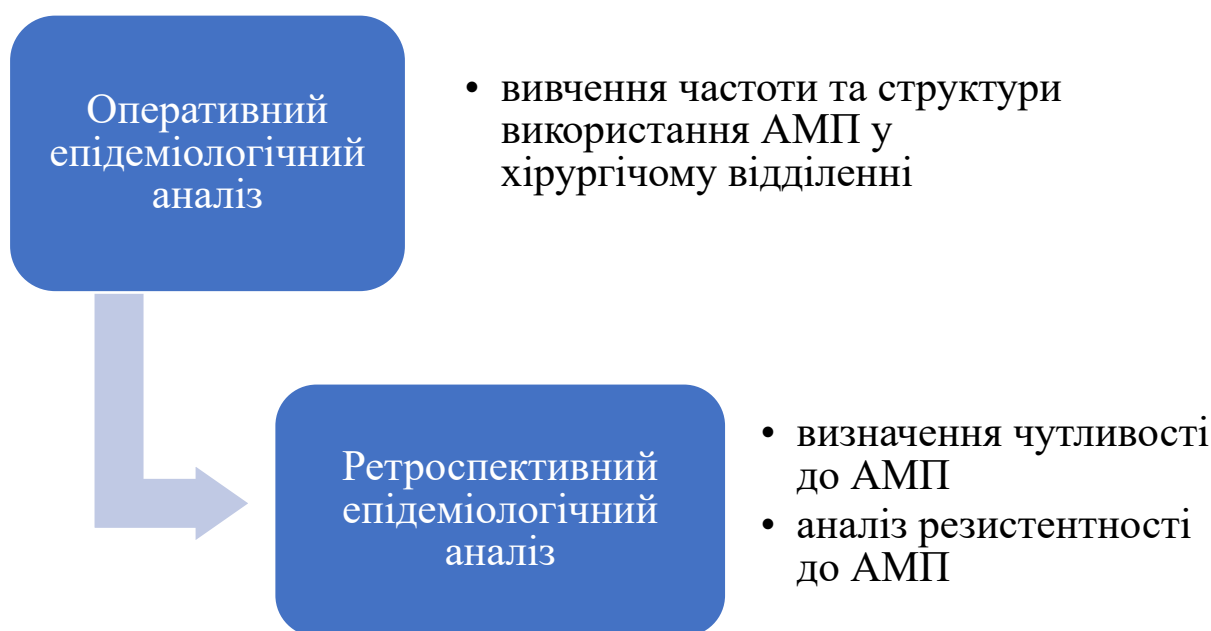


Рис. 2.1 Схема дизайну дослідження

В роботі було використано такі методи дослідження:

1. бібліосемантичний – для аналізу літературних джерел та інтернет-ресурсів щодо проблеми раціонального використання АМП;
2. ретроспективний епідеміологічний аналіз – для визначення частоти АМП;
3. оперативний епідеміологічний аналіз – для оцінки використання АМП у відділенні хірургії;

4. фармакоеконічні – для розрахунку загальної встановленої добової дози (defined daily dose, DDD);
5. варіаційної статистики – для обробки результатів дослідження;
6. графічні – для оформлення матеріалу та систематизації результатів проведених досліджень.

Окрім того, для оцінки лікарських взаємодій використано базу даних DrugBank Online (<https://go.drugbank.com/>).

На першому етапі дослідження проведено аналіз призначень антимікробних препаратів у відділенні хірургії КНП «Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» 40 пацієнтам (37 чоловіків та 3-є жінок) віком від 21 до 63 років (середній вік $-39,7 \pm 11,1$ роки). Вікова характеристика пацієнтів представлена на *Рис. 2.2*. Для отримання даних використовувались медичні картки пацієнтів та листи призначень. Збір даних проводився в двох відділеннях: політравми (32 пацієнта) та відділенні гнійної хірургії (8 пацієнтів). Дослідження проведено протягом 01.10.2022-20.02.2023р.

Рис. 2.2

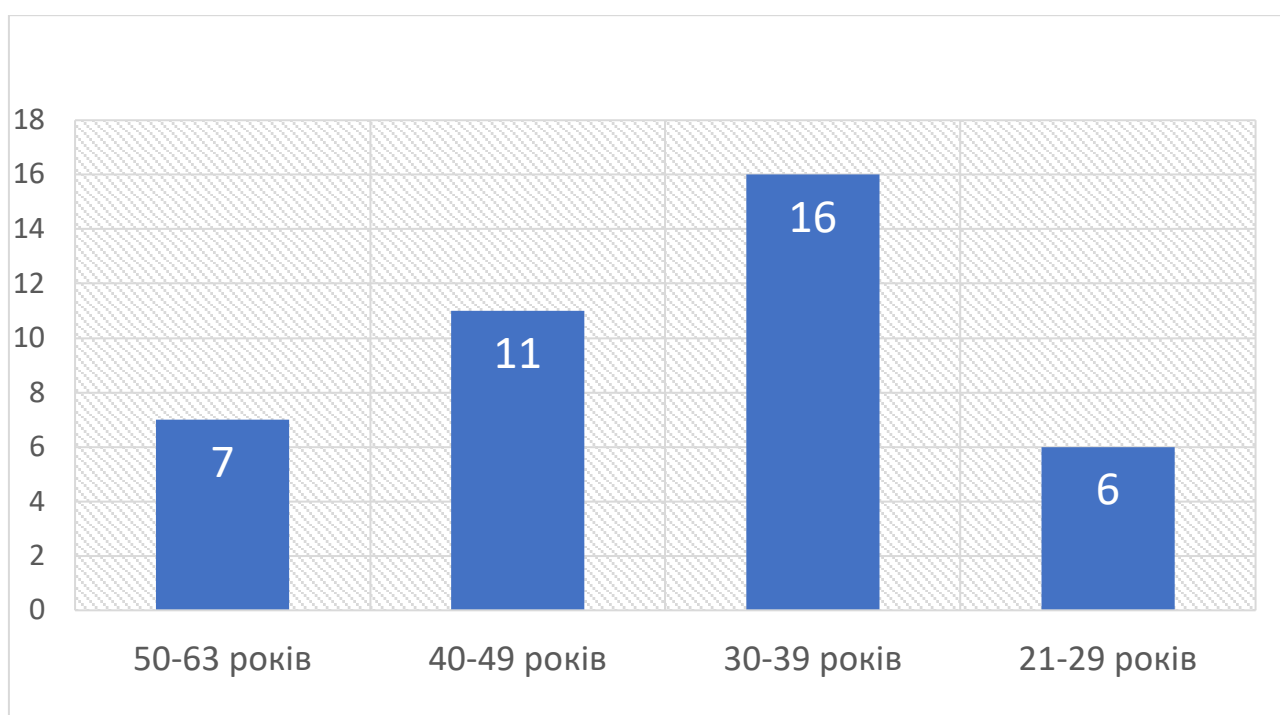


Рис. 2.2 Вікова характеристика пацієнтів

Найчастіше було виявлено такий діагноз як політравма, так у 45% пацієнтів (n=18) було проведено оперативне втручання з приводу політравми. Троє пацієнтів перебували з мінно-вибуховими травмами, ще троє – з вогнепальними та осколковими пораненнями. Окрім того, у трьох пацієнтів була флегмона (в двох пальців стопи, у одного – стопи.) У двох пацієнтів був проведено оперативне втручання з приводу відкритого перелому, а саме – відкритого перелому великої гомілкової кістки та відкритого перелому стегна. Двоє пацієнтів надійшли пораненнями черевної порожнини. Окремі пацієнти поступили з холицисто-панкреатитом, перфорацією порожнистого органу, гангrenoю пальця, абсцесом лівої сідниці та абсцесом легені. У табл. 2.1 наведено діагнози пацієнтів, з приводу яких було проведено оперативне втручання.

Таблиця 2.1

Діагнози прооперованих пацієнтів

Діагноз	Кількість пацієнтів	%
Політравма	18	45
Мінно-вибухові травми	3	7,5
Вогнепальні поранення	3	7,5
Осколкові поранення	3	7,5
Флегмона пальців/стопи	3	7,5
Відкриті переломи	2	5,0
Проникаючі поранення черевної порожнини	2	5,0
Холицисто-панкреатит	1	2,5
Перитоніт	1	2,5
Абсцес	2	5,0
Травматична ампутація правої нижньої кінцівки	1	2,5
Перфорація порожнистого органу	1	2,5

У 17 пацієнтів було проведено мікробіологічне дослідження. Усім пацієнтам було призначено АМП. В таблиці 2.2 наведено АМП що призначались при різних діагнозах а також тривалість лікування та дозу.

Призначення АМП при різних діагнозах

Діагноз	АМП	Доза	Тривалість (дні)
Політравма	Левофлоксацин	100мг 2 рази	6–17
	Цефтріаксон	1.0-2.0 в/в 2 рази	7–14
	Метронідазол	500мг 1 раз	5–6
Мінно-вибухові травми	Левофлоксацин	100мг 2 рази	11–14
	Цефтріаксон	2.0 в/в 2 рази	8
	Метронідазол	500мг 1 раз	7
	Меропенем	1г в/в 2 рази	9
Вогнепальні поранення	Цефтріаксон	2.0 в/в 2 рази	6
	Левофлоксацин	100мг 2 рази	8–12
	Метранідазол	500мг 1 раз	10
	Цефтазидим	1г в/в 2 рази	5
Осколкові поранення	Цефтріаксон	1.0-2.0 в/в 2 рази	7
Флегмона пальців/стопи	Цефтріаксон	1.0 в/в 2 рази	6–8
	Меропенем	1г в/в 2 рази	8
	Левофлоксацин	100мг 2 рази	9
	Метронідазол	500мг 1 раз	4
	Піперацилін/тазобактам	2 г/0,25 г 2 рази	7
Відкриті переломи	Цефтріаксон	2.0г в/в 2 рази	5–7
Проникаючі поранення черевної порожнини	Цефтазидим	1г в/в 2 рази	7–14
	Левофлоксацин	100мг 2 рази	14
Абсцес	Цефепім	2.0 в/в 1 рази	5
	Цефтріаксон	2.0г в/в 2 рази	9
	Левофлоксацин	100мг 2 рази	6
Перитоніт	Левофлоксацин	100мг 2 рази	6
	Метронідазол	500мг 1 раз	5
	Амікацин	750мг 2 рази	8
Травматична ампутація правої нижньої кінцівки	Ванкоміцин	250мг 1 раз	6
	Левофлоксацин	100мг 2 рази	7
	Метранідазол	200мг 3 рази	7
Перфорація порожнистого органу	Цефтріаксон	2.0г в/в 2 рази	8
	Метронідазол	200мг 3 рази	7

Для моніторингу споживання АМП було використано форму (додаток 1) відповідно до наказу МОЗ України від 03.08.2021 №1614. Розрахунок загальної DDD проводили за формулою 2.1.

$$\text{Загальна DDD} = \frac{\text{доза} \times \text{кратність введення на добу} \times \text{тривалість призначення}}{\text{DDD}}, \text{ де}$$

DDD – вказується визначена добова доза для АМП відповідно до інформації на сайті «WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology»: www.whocc.no/atc_DDD_index/.

На другому етапі було проведено аналіз мікробіологічних досліджень. Дослідження проводилося в клініко-діагностичній лабораторії КНП «Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги», м. Київ. Лабораторія атестована. Бактеріологічний відділ має дозвіл на роботу зі збудниками III-IV груп патогенності. Проаналізовано результати досліджень з 01 лютого до 15 червня 2022 року. Загалом було вивчено 531 посівів та тестів на чутливість до АМП. Були включені лише культивовані бактеріальні ізоляти.

Дослідження проводилися відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» розробленій Всесвітньою медичною асоціацією, «Загальної декларації про біоетику та права людини» (ЮНЕСКО).

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програм «Microsoft Excel» та «IBM SPSS Statistics Base version 29.0».

РОЗДІЛ 3

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ВПРОВАДЖЕННЯ ПРЕАВТОРИЗАЦІЇ АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ У ХІРУРГІЧНОМУ ВІДДІЛЕННІ

3.1. Використання антимікробних препаратів в ургентній хірургії

За результатами аналізу медичних карток встановлено, що всім пацієнтам, які отримували антимікробну терапію було призначено АМП широкого спектру дії. Найчастіше призначались цефалоспорины – препарати цієї групи отримували 82,5% пацієнтів. Так цефалоспорины третього покоління (цефтріаксон, цефтазидим) отримували 68% пацієнтів (n=27). Фторхінолони, а саме левофлоксацин, отримували 45% пацієнтів (n=18). Пеніциліни а саме піперацилін/тазобактам отримували 2 пацієнти, ще двоє отримували меропенемі (рис. 3.1.) Найчастіше призначався цефтріаксон, що пов'язано з його використанням для періопераційної антибіотик профілактиці.

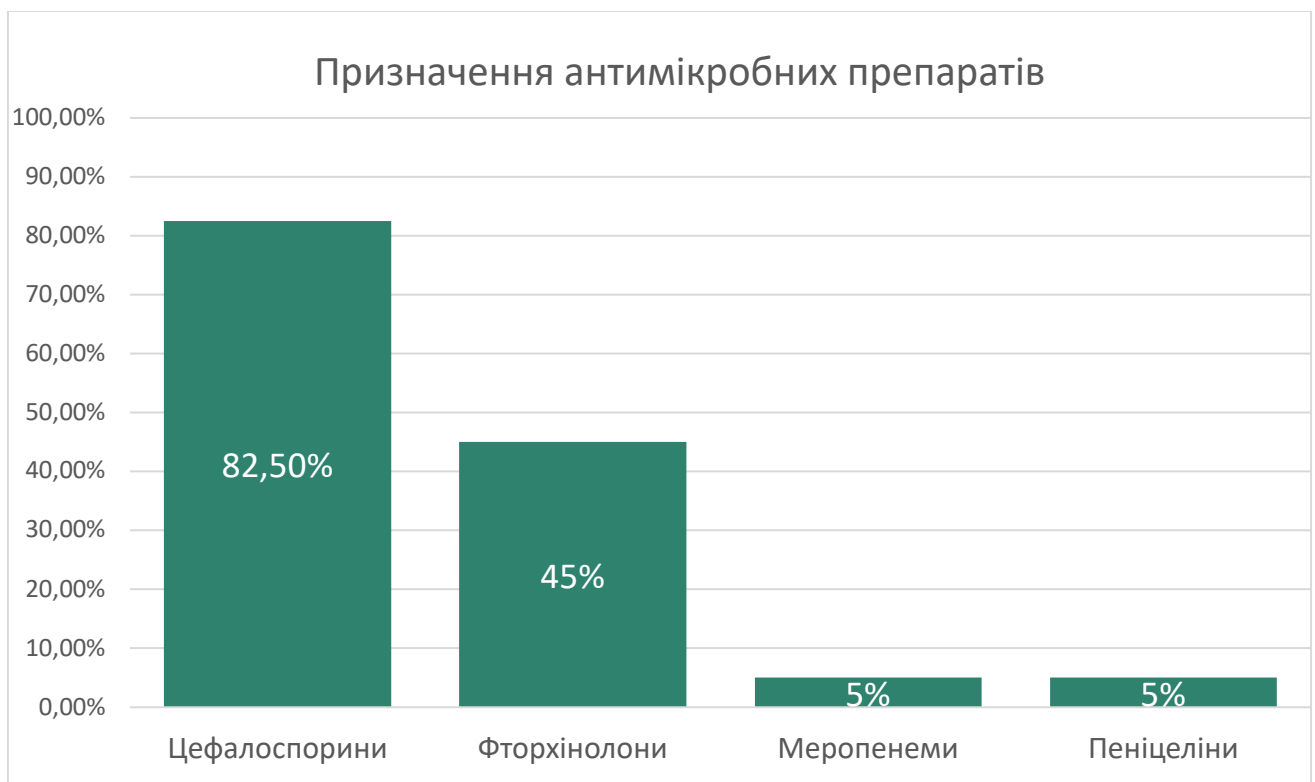


Рис. 3.1. Використання антимікробних препаратів

В табл.3.1 наведено результати моніторингу споживання АМП відповідно наказу №1614.

Таблиця 3.1

Результати моніторингу споживання антимікробних препаратів

№ п/п	Антимікробний препарат	Доза, г/мг/МО/ОД	Кратність введення на добу	Тривалість призначення, дні	DDD	Загальна кількість DDD
1	Цефтріаксон	2 г	2	9	2 г	18
2	Левовфлоксацин	0,5 г	2	9	0,5 г	18
3	Левовфлоксацин	0,5 г	2	8	0,5 г	16
4	Цефтріаксон	2 г	2	8	2 г	16
5	Левовфлоксацин	0,5 г	2	6	0,5 г	12
6	Левовфлоксацин	0,5 г	2	7	0,5 г	14
7	Цефтріаксон	2 г	2	7	2 г	14
8	Левовфлоксацин	0,5 г	2	14	0,5 г	28
9	Цефтріаксон	2 г	2	9	2 г	18
10	Левовфлоксацин	0,5 г	2	6	0,5	12
11	Цефтріаксон	2 г	2	7	2 г	14
12	Цефтріаксон	2 г	2	7	2 г	14
13	Цефтріаксон	2 г	2	9	2 г	18
14	Цефтріаксон	2 г	2	5	2 г	10
15	Цефтріаксон	2 г	2	8	2 г	16
16	Цефтріаксон	2 г	2	6	2 г	12
17	Цефтріаксон	2 г	2	6	2 г	12
18	Левовфлоксацин	0,5 г	2	8	0,5	16
19	Левовфлоксацин	0,5 г	2	11	0,5	22
20	Левовфлоксацин	0,5 г	2	9	0,5	18
21	Левовфлоксацин	0,5 г	2	6	0,5	12
22	Цефтріаксон	1 г	2	6	2 г	6
23	Ципрофлоксацин	0,2 г	1	6	1 г	1,2
24	Цефтріаксон	1 г	2	8	2 г	8
25	Левовфлоксацин	0,5 г	2	9	0,5	18
26	Цефтріаксон	2 г	2	8	2 г	16
27	Левовфлоксацин	0,5 г	2	8	0,5	16
28	Левовфлоксацин	0,5 г	2	14	0,5	28
29	Цефтазидим	1 г	2	14	4 г	7
30	Левовфлоксацин	0,5 г	2	12	0,5	24
31	Цефтазидим	1 г	2	5	4 г	2,5
32	Цефтріаксон	2 г	2	7	2 г	14
33	Меропенем	1 г	2	8	3 г	5,3
34	Левовфлоксацин	0,5 г	2	14	0,5	28
35	Цефтазидим	1 г	2	7	4 г	3,5
36	Цефтріаксон	2 г	2	10	2 г	20
37	Цефтріаксон	1 г	2	7	2 г	7
38	Цефтріаксон	2 г	2	8	2 г	16
39	Левовфлоксацин	0,5 г	2	10	0,5	20
40	Меропенем	1 г	2	7	3 г	4,6
41	Цефтріаксон	2 г	2	8	2 г	16
42	Цефтріаксон	1 г	2	13	2 г	13
43	Цефтріаксон	1 г	2	7	2 г	7
44	Цефтріаксон	1 г	2	9	2 г	9
45	Цефтріаксон	2 г	2	7	2 г	14
46	Цефтріаксон	1 г	2	8	2 г	8
47	Левовфлоксацин	0,5 г	2	14	0,5	28

Виявлено 47 призначень АМП що підлягають моніторингу. Так, виявлено 22 призначень цефтріаксону, який вводили 2 рази на добу у 73% випадків (n=16) 2г та в 27% випадків (n=6) 1г. Середня тривалість використання АМП становила $8,2 \pm 2,6$ дні. Загальна кількість DDD цефтріаксону за визначений період у ЗОЗ становила 322. Встановлено, що 80% випадків цефтріаксон було призначено емпірично. Хоча доза небула завищена але концентрація цефтріаксону могла бути вище норми через те що він потрапляє в інтерстиціальну рідину, де бактерицидні концентрації щодо чутливих мікроорганізмів зберігаються протягом 24 год. Введення два рази на добу може призвести до кумуляції, що в свою чергу збільшує ризик побічних реакцій та можливість лікарських взаємодій. Призначення цефтріаксону двічі на добу не відповідає міжнародним рекомендаціям. Окрім того, у 73% потребує корекція DDD препарату. При використанні АМП існує високий ризик колатеральних збитків (селекція ентеробактерій що продукують бета-лактамазу розширеного спектру).

Інший цефалоспорин (цефтазидим) отримували 7,5% пацієнтів. Отже, загальне DDD цефалоспоринів III покоління становило 335.

Виявлено, високу частоту споживання левофлоксацину (45%), який був призначений пацієнтам у дозі 100 мг 2 рази на добу середньою тривалістю $9,7 \pm 2,9$ днів. Відповідно до інструкції з медичного застосування тривалість лікування має становити 7-14 днів (хронічний бактеріальний простатит 2 днів), тоді як 16% пацієнтів яким був призначений АМП, отримували його протягом 6 днів, що вимагає перегляду тривалості лікування. У більшості випадків АМП був використаний після результатів мікробіологічного дослідження, 16% пацієнтів отримували левофлоксацин емпірично. Відповідно до міжнародних рекомендацій добова доза левофлоксацину становить 0,5 г, тоді як пацієнтам АМП був призначений в дозі 1 г на добу, що потребує корекції. Загальна кількість DDD левофлоксацину за визначений період у ЗОЗ становила 330. Інший фторхінолон (ципрофлоксацин) було призначено емпірично для

одичного пацієнта. Тому загальне DDD фторхінолонів становило 331,2. При застосуванні АМП існує високий ризик колатеральних збитків (селекція полірезистентної *P. aeruginosa* та MRSA). Незалежно від віку пацієнта, прийом фторхінолонів асоціюється із ризиком розриву сухожилків. Однак, їхнє одноразове введення з метою антибіотикопрофілактики вважається безпечним, тоді як тривале використання вимагає контролю за станом пацієнта щодо розвитку небажаних реакцій.

Встановлено невисоку частоту споживання меропенему (5% пацієнтів) загальна кількість DDD якого становила 9,9.

Виявлено, одному пацієнту якому було проведено травматичне ампутування правої нижньої кінцівки, з метою антибіотикопрофілактики призначено ванкоміцин (табл. 2.2), який обирають при наявності одного з критеріїв: гіперчутливості до бета-лактамних антибіотиків, ризику розвитку або лабораторно підтвердженої MRSA-інфекції. Призначення має бути обґрунтовано у формі первинної облікової документації.

Відповідно до отриманих даних виявлено високу частоту використання цефалоспоринів III покоління та фторхінолонів з метою антибіотикопрофілактики, тоді як відповідно до стандарту «Парентеральна періопераційна антибіотикопрофілактика» 2022 року заборонено рутинне та необґрунтоване та надмірне призначення названих груп АМП, що підтверджує важливість заходів преавторизації. Так, з метою антибіотикопрофілактики при політравмах, вогнепальних та осколкових пораненнях АМП вибору є цефазолін 2 г в/в, тоді як цефтріаксон є засобом другої лінії. Ципрофлоксацин, з метою антибіотикопрофілактики, рекомендований при наявності алергії до бета-лактамних АМП.

Також всі пацієнти отримували комбінацію різних груп лікарських засобів, 55% отримували комбінацію АМП (рис. 3.2.). Через це існує великий ризик лікарських взаємодій.

ПРИЗНАЧЕННЯ АМП

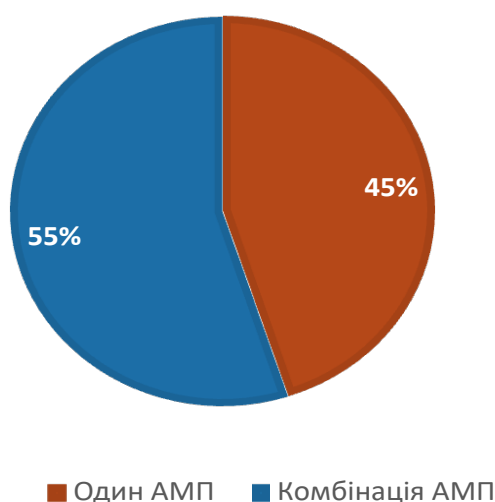


Рис. 3.2 Частота призначень комбінацій антимікробних препаратів

Було виявлено що 38% пацієнтів (n=15) отримували комбінацію з двох АМП, 13% (n=5) – отримували три АМП одночасно. Так, трьох компонентні схеми включали: меропенем з цефтріаксоном та метранідазолом; левофлоксацин з метранідазолом та амікацином; левофлоксацин з метранідазолом та цефтазидимом (левофлоксацином); флуконазол з левофлоксацином та цефтріаксоном. Один пацієнт отримував комбінацію з чотирьох АМП (ванкоміцин+левофлоксацин+цефтазидим+метронідазол). До комбінацій з двох антимікробних препаратів належать поєднання цефалоспоринів та фторхінолонів, а в шести випадках – піперацилін/тазобактам+меропенем, піперацилін/тазобактам+цефепім, цефтріаксон+цефтазидим. Окрім того, виявлено три комбінації цефтріаксону з метронідазолом. Один пацієнт отримував комбінацію левофлоксацин, метронідазол та амікацин.

Виявлено нераціональні комбінації АМП. Так, пацієнту якому було проведено травматичну ампутацію нижньої кінцівки ванкоміцин призначено в комплексі з левофлоксацином та метронідазолом. Левофлоксацин рекомендується замінити на цефазолін (цефуроксим). Іншому пацієнту з мінно-вибуховою травмою було призначено меропенем в комбінації з

цефтріаксоном та метронідазолом. Відповідно до стандарту з метою антибіотикопротекції достатнім є використання двохкомпонентної схеми меропенем+метронідазол, тому призначення цефтріаксону необхідно переглянути. Пацієнт з забоем та рваною раною м'яких тканин в комплексі отримував флуконазол, тоді як повідомляється про збільшення стійкості *Candida spp.*, що лімітує ефективність використання ЛЗ. Тоді як використання цефепіму з левофлоксацином сприяє зростанню ризику антибіотикорезистентності (12,5 % пацієнтів). Нераціональним є поєднання двох бета-лактамних антибіотиків (піперацилін/тазобактам + меропенем) (табл. 3.2.).

Табл. 3.2

Схеми комбінацій антимікробних препаратів

Кількість пацієнтів	Комбінація антимікробних препаратів
4	Цефепім + левофлоксацин
1	Цефепім + левофлоксан + метронідазол
1	ванкоміцин + левофлоксацин + цефтазидим + метронідазол
3	Цефтріаксон + метранідазол
2	Цефтріаксон + левофлоксацин
1	Піперацилін/тазобактам + меропенем
1	Меропенем+цефтріаксон+ метронідазол
1	Піперацилін/тазобактам + цефепім
1	цефтріаксон + метранідазол + левофлоксацин
1	Левофлоксацин + цефтазидим + метранідазол
1	Флуконазол + цефтріаксон + левофлоксацин
1	Цефтріаксон+ципрофлоксацин

Комбіноване застосування АМП асоціюється з ризиком взаємодій. Так, комбінація цефалоспоринів та фторхіналонів може призвести до погіршення функцій нирок, таку комбінацію отримували 23% пацієнтів. Поєднання меропенему з цефтріаксоном може призвести до збільшення ризику розвитку побічних ефектів, таких як судороми, болі в голові, це пов'язано з конкуренцією за білок в крові що призводить до збільшення концентрації препаратів в плазмі. Одночасний прийом левофлоксацину, метронідазолу та амікацину може призвести до порушення функцій нирок. Повідомляється, що метронідазол збільшує концентрацію левофлоксацину в плазмі крові. Поєднання АМП призвести до збільшення частоти побічних реакцій з боку серцево-судинної системи. Комбінація з чотирьох АМП таких як ванкоміцин, левофлоксацин, цефтазидим, метронідазол може призвести до збільшення рівня креатиніну в плазмі крові через взаємодію цефтазидиму та ванкоміцину. Також збільшується нейротоксичний вплив левофлоксацину. У випадку комбінування левофлоксацину, метронідазолу та амікацину зростає ризик нефротоксичної та ототоксичної дії амікацину.

Значна частина пацієнтів а саме 60% (n=24) отримувала комбінації препаратів що можуть збільшити ризик кровотеч.

Близько 40% пацієнтів (n=16) отримували комбінацію нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та антикоагулянтів. Серед НПЗП були такі препарати як диклофенак, декскетопрофен, декскетопрофену трометамол, кетопрофен, данні НПЗП інгібують як ЦОГ1 так і ЦОГ2 що в поєднанні з антикоагулянтами може збільшити ризик шлункових кровотеч. Ризик кровотеч значно зростає у пацієнтів з захворюваннями ШКТ.

Крім того комбінація цефтріаксону з НПЗП також може збільшити ризик виникнення кровотеч в деяких випадках. Так, близько 30% пацієнтів (n=11) отримували комбінацію цефтріаксону та НПЗП що не селективно інгібують ЦОГ1 і ЦОГ 2, з них 73% пацієнтів (n=8) отримували антикоагулянти в комплексній терапії. Антикоагулянти значно збільшують ризик кровотеч при їх одночасному прийомі з цефалоспоринами та НПЗП. Один пацієнт

отримував комбінацію з цефтріаксону, еноксипарину натрію та транексамової кислоти. В даному випадку, призначено одразу два засоби, що зменшують згортання крові. Як наслідок, можлива взаємодія між цефтріаксоном та диклофенаком що підсилить ефект антикоагулянтів (Табл 3.3).

Таблиця 3.3

Можливі взаємодії при комбінації АМП та інших груп ЛЗ

Антимікробний препарат	Кількість пацієнтів	Інші групи ЛЗ	Можливі взаємодії
Цефтріаксон	2	НПЗП (кетопрофен, диклофенак, кетолонг)	Кровотечі
	1	Дексаметазон, диклофенак, мелоксикам	Кровотечі
	4	НПЗП + антикоагулянти (еноксипарин натрію)	Кровотечі
	4	Пентоксифілін + НПЗП та еноксипарин натрію	
Левофлоксацин	1	Диклофенак еноксипарин натрію, омепрозол	Кровотечі, судоми
Левофлоксацин	12	Диклофенак, декскетопрофен, депіофен	Ризик розвитку судом

Виявлено, що троє пацієнтів в комплексі отримували кортикостероїди, (двоє дексаметазон, один – триамцинолон). Один пацієнт отримував цефтріаксон в комплексі з дексаметазоном та НПЗП. Інші пацієнти (4,5%) отримували комбінацію глюкокортикостероїду, НПЗП та антикоагулянта. Так, одному пацієнту було призначено триамцинолон з вікасолем та диклофенаком. Іншому – дексаметазон, диклофенак, мелоксикам та гепарин. В обох випадках значно зростає ульцерогенна дія глюкокортикостероїдів та НПЗП. Окрім того, використання цефтріаксону що в поєднанні з НПЗП та антикоагулянтами збільшує ризик виникнення шлункових кровотеч.

Визначено, що 15% пацієнтів отримували пентоксифілін. Зокрема, 10% отримували його в комбінації з антикоагулянтами, НПЗП та цефалоспоринами. Пентоксифілін підсилює антикоагулянтів, як цефалоспорини та НПЗП, що збільшує ризик кровотеч.

Понад 30%, пацієнтів отримували комбінацію левофлоксацину та НПЗП (диклофенак, декскетопрофен, депіофен). Так, НПЗП можуть знижувати судомний поріг, то застосування комбінації асоціюється з ризиком виникнення судом. Зокрема, один пацієнт отримував комбінацію левофлоксацину, диклофенаку та омепрозолу. Тоді як блокатор протонної помпи (омепразол) є інгібітором CYP450, що може призвести до збільшення ризику судом (табл 3.2).

Отже, в ургентній хірургії широко використовують АМП групи Watch (цефалоспорини III та фторхінолони), що потребує моніторингу споживання особливо з урахуванням ризику лікарських взаємодій.

3.2. Результати мікробіологічних досліджень пацієнтів в ургентній хірургії

В подальшому було проаналізовано результати мікробіологічних досліджень пацієнтів хірургічного відділення. Встановлено, що у пацієнтів переважали грамнегативні збудники, вони були виявлені в 65% випадків (n=11), грампозитивні збудники були виявлені лише у 35% пацієнтів (n=6) (рис. 3.3). Так, у 15% пацієнтів було виявлено *Acinetobacter baumannii*. Також було виділено *Staphylococcus aureus* (5% пацієнтів), *Enterococcus faecalis* (5% пацієнтів) та *Pseudomonas aeruginosa* (5% пацієнтів). В окремих випадках виявлено *Streptococcus haemolyticus*, *Klebsiella pneumoniae* та інші. Один пацієнт був інфікований *Acinetobacter baumannii* та *Proteus mirabilis* та *P.Vulgaris*. Тоді як у іншого пацієнта діагностовано два збудника *Acinetobacter baumannii* та *Proteus mirabilis*.

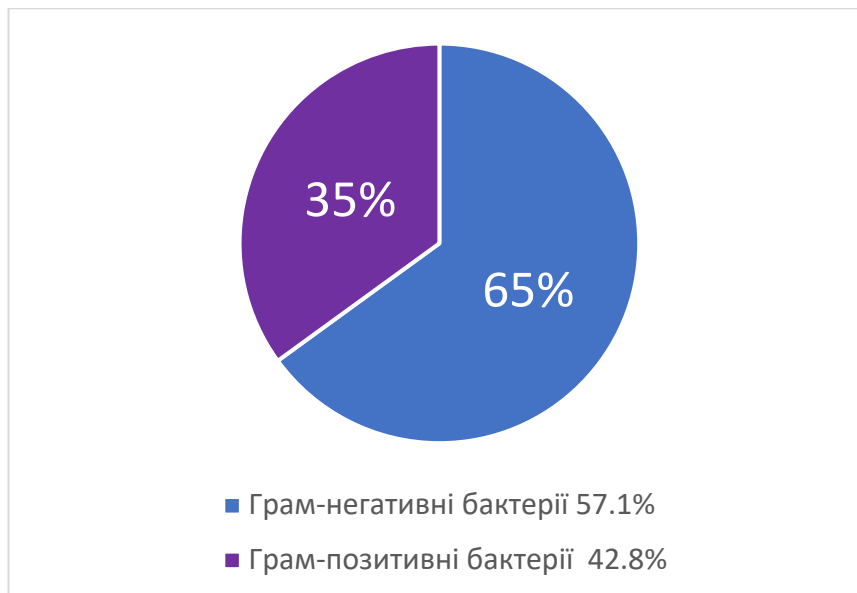


Рис. 3.3. Результати мікробіологічних досліджень

Всього було виявлено 11 грамнегативних збудників. Так, для лікування *Acinetobacter baumannii* використовувалась комбінація левофлоксацину та цефалоспоринів та метранідазолу. Для лікування *Ps.Aurupinosa* використовувався левофлоксацин або комбінація з левофлоксацину метранідазолу та амікацину. Одному пацієнту з *P.Vulgaris* призначили левофлоксацин та цефепім. Пацієнту з *Klebsiella pneumoniae* було призначено цефотаксим. Як видно для лікування грамнегативних збудників найчастіше використовувались цефалоспорини та фторхіналони.

Грампозитивні збудники були виявлені в 35% пацієнтів (n=6). Для лікування пацієнтів з *Enterococcus faecalis* використовувався цефепім з левофлоксацином в одному випадку. В другому піперацилін/тазобактам з цефупімом. Для лікування пацієнтів у яких було виявлено *Staphylococcus aureus* використовувалась комбінація ванкоміцин з левофлоксацин, цефтазидим та метронідазол в одному випадку. Для лікування *Strept.haemoliticus* було призначено комбінацію з піперацилін/тазобактам+меропенем та левофлоксацин. Термін проведення антибактеріальної терапії складав від 4 до 14 днів (в середньому – 8,3±2,6 дні).

Разом з тим, *Enterococcus faecalis* (1 пацієнт), *Acinetobacter baumannii* (5 пацієнтів), *Staphylococcus aureus* (1 пацієнт), *Pseudomonas aeruginosa* (1 пацієнт) мають набуту резистентність до левофлоксацину, що потребує перегляду призначень.

У пацієнта з флегмоною лівої стопи було виділено *S. Aureus*. Відповідно до рекомендацій схемою вибору є цефтріаксон з ванкоміцином (пацієнт отримував в комплексі з цефтріаксоном левофлоксацин та метронідазол). У пацієнтів з перитонітом при наявності *Ps. Aurupinosa* вибором є цефепім (переглянути призначення левофлоксацину).

Близько 82% (n=14) виявлених збудників належати до групи мікробів з множинною стійкістю до АМП таких як *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter spp* (ESKAPE). Було виявлено що пацієнти в яких було діагностовано збудники що належать до групи ESKAPE отримували в середньому на 56% антимікробних препаратів більше, термін антимікробної терапії на 20% триваліший ніж у пацієнтів у яких відсутні данні про збудник.

3.3. Місцева кумулятивна антибіограма як інструмент зменшення антибіотикорезистентності

Наступний етап роботи був присвячений вивченню антибіотикорезистентності за даними мікробіологічних досліджень. Проаналізовано 531 посіві та тестів на чутливість до АМП. Класифікація збудників по Граму показала що домінують грамнегативні бактерії, так 69,0 % (n=366) відносяться до грамнегативних мікроорганізмів, 31 % (n=165) – грампозитивних. Окрім того 71,5 % (n=380) виділених збудників належать до групи з множинною стійкістю (ESKAPE) (рис. 3.4.).

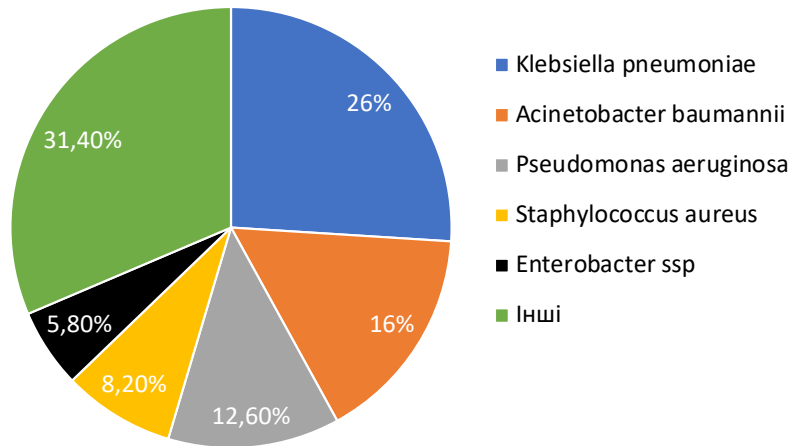


Рис. 3.4. Виділені збудники

Було виявлено такі грамнегативні збудники як *Acinetobacter baumannii* (16,0 %), *Pseudomonas aeruginosa* (12,6 %), *Klebsiella pneumoniae* (26 %), *Enterobacter aerogenes* та *Enterobacter cloacae* в 5,8% випадків. Найбільш резистентними грамнегативними збудниками серед виявлених є *Klebsiella pneumoniae* та *Acinetobacter baumannii* (рис.3.5).

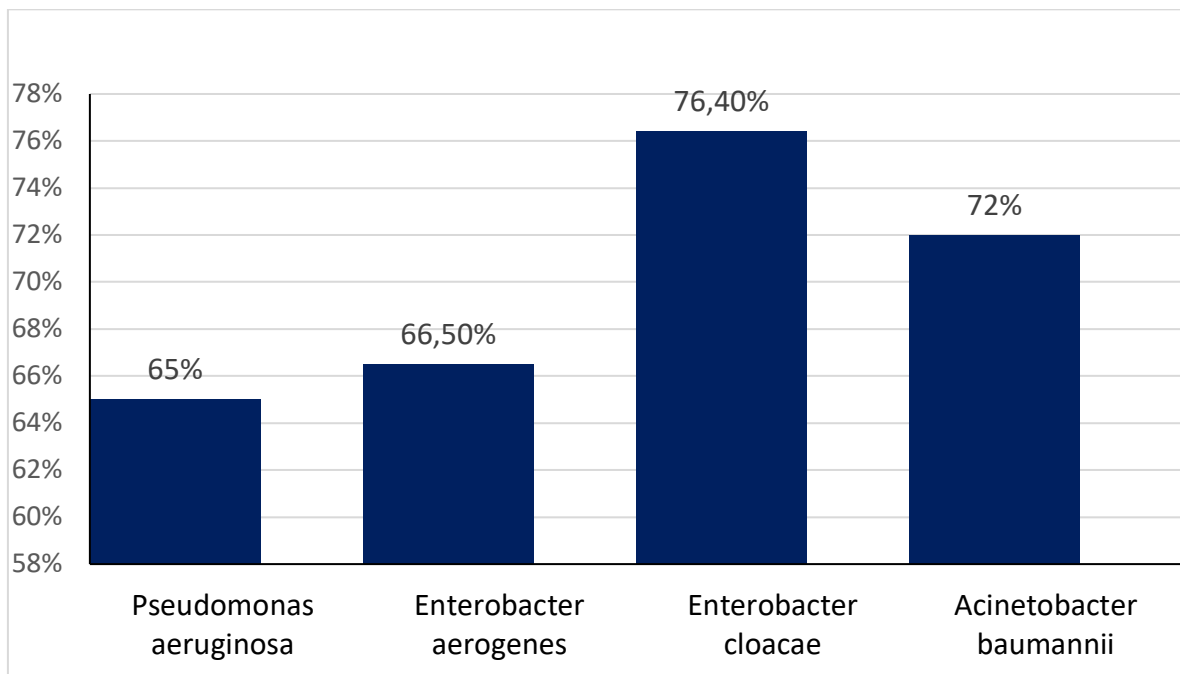


Рис. 3.5. Частота резистентності збудників

Так, *Klebsiella pneumoniae* мала чутливість до цефтазидим/авібактаму майже в 38%, фосфоміцину – 33%, тоді чутливість до колістину та ванкоміцину була збереженою у 100% випадків. *Acinetobacter baumannii* мала високу чутливість до ванкоміцину (80%) та колістину (100%), тоді як до цефтазидим/авібактаму й фосфоміцину була 50% випадків. Всі грамнегативні збудники мали високу (100%) чутливість до тігецикліну та колістину.

Виявлено, що найбільш ефективними групами АМП є тетрацикліни, чутливість до яких становила 62,6 –100%. Разом з тим, чутливість до АМП групи цефалоспоринів була досить низька. Так, 90% збудників мали резистентність цефепіму, цефотаксим, цефтріаксону та цуфуроксиму. Більш ефективними виявились цефокситин (понад 55%) та цефтазидим/авібактам (54%). Також висока резистентність була виявлена до пеніцилінів, чутливість склала від 14% у ампіцилін/тазобактаму до 27% у піперациліну. Серед фторхінолонів найбільша стійкість була до левофлоксацину (95%), тоді як II покоління АМП були більш ефективні. Так, до офлоксацину 17% зразків були чутливими, 61% – помірно-чутливими.

Доведено високу чутливість грамнегативних збудників до ванкоміцину (100%). Окрім того, *Acinetobacter baumannii* був чутливим до ванкоміцину у 80% випадків. Помірну чутливість (50%) виявлено до фосфоміцину.

Встановлено, що *Enterobacter aerogenes* та *Acinetobacter baumannii* були не чутливими до дії амікацину. Разом з тим, мікроорганізми зберігли чутливість до гентаміцину та тобраміцину (від 40% до 100%).

Виявлено, що АМП у комбінації з інгібіторами β -лактамаз не мали значно вищої активності у порівнянні без інгібітора ферменту. Так, чутливість до ампіцилін/тазобактаму була у понад 14%, тоді як до піперациліну – 26%. Чутливість до цефтазидим/авібактаму становила 54%, що було менше ніж до цефокситину (55,5%), але більшою середнього показника до цефалоспоринів (23%). Окрім того, загальна чутливість грамнегативних збудників до бета-лактамних АМП не перевищувала 55,5%. Так, найбільш ефективним є

цефокситин (55,5%). Чутливість грамнегативних збудників наведена в табл.3.4.

Таблиця 3.4

Чутливість грамнегативних збудників (%)

Група АМП	Пеніциліни			Фторхінолони			Цефалоспорины			Аміно-глікозиди		Інші		
	A/S	AMC	Pi	Le	Cip	Mo	CX	CTX	CTR	AK	GEN	Va	CL	TGC
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1,3	5,2	7,4	7,8	2,2	44	47	0	0	6	12	100	100	100
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4	23	10	4	4	53	42	12.5	12	32	21	80	100	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	10	10	4.6	3	44	33	9	9	57	47	100	100	100
<i>Escherichia coli</i>	54	64	52	33	8	66	100	50	50	100	68	100	100	100
<i>Enterobacter spp</i>	14	14	11	14	17	100	66	11	11	43	27	96	100	100
<i>Proteus mirabilis</i>	15	66	53	10	30	60	11	10	10	41	43	100	100	100

Виявлено, що серед грамполозитивних ізолятів жоден не був резистентним до кліндаміцину, ванкоміцину та лінезоліду. Найменша чутливість була по відношенню до цуфуроксиму й становила від 2% до 8%.

Staphylococcus aureus який є найбільш часто ізольованими серед стафілококів, виявив чутливість до ванкоміцину (100%) й тігецикліну (100%). Менша чутливість була до амікацину (88%), норфлоксацину (82%) тетрацикліну (74%) та цефокситину (72%). *Staphylococcus aureus* в усіх випадках був резистентним до доріпенему. Також, виявлено низьку чутливість до левофлоксацину (4%), азтренаму (4%) та цефалоспоринів (<10%). Також було виділено *Staphylococcus epidermidis*, який проявляв схожу чутливість до АМП. Чутливість грамполозитивних збудників до АМП наведена в табл. 3.5.

Чутливість грампозитивних збудників (%)

Група АМП	Пеніциліни			Фторхінолони			Цефалоспорини			Аміноглікозиди		Інші		
	A/S	AMC	Pi	Le	Cip	Mo	CX	CTX	CTR	AK	GEN	Va	CL	TGC
Мікроорганізм														
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	0	0	0	75	100	100	0	0	66	25	100	100	100
<i>Enterococcus faecium</i>	0	0	0	0	16	64	0	0	0	35	16	94	100	100
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	14	21	5	14	26	64	48	11	21	79	47	100	100	100
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	4	3	4	35	76	72	4	4	88	14	100	100	100
<i>Corynebacterium</i> spp	0	0	0	0	10	0	50	0	0	57	20	100	100	100
<i>Streptococcus</i> spp	0	75	12	33	15	40	75	75	75	75	50	100	100	100

Більшість збудників, як грампозитивних так і грамнегативних, мають низьку чутливість до цефалоспоринів, серед яких зберігають чутливість до цефотаксиму. Окрім того, високою є резистентність до левофлоксацину та пеніцилінів.

Виявлено, що до АМП, які призначалися пацієнтам в ургентній хірургії, у збудників була значна резистентність. Так, чутливість найпоширеніших збудників не перевищувала 20% для цефтріаксону, цефепіму, левофлоксацину й меропенему. Окрім того, деякі з поширених збудників були резистентними до меропенему. Чутливість до АМП, які були призначені пацієнтам, наведена в табл. 3.6.

Таблиця 3.6

Чутливість до найбільш часто використовуваних АМП (%)

Збудник	Антимікробний препарат			
	Левофлоксацин	Цефтріаксон	Цефепім	Меропенем
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7,8	0	1	13.6
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4	12	10.6	11
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4,6	9	0	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	4	9	8
<i>Enterobacter spp</i>	14	11	14.2	20

Загалом, найпоширеніші збудники виявляли чутливість до кліндаміцину, ванкоміцину, моксіфлоксацину та гентаміцину а також до препаратів групи Reserve. Також, збудники були чутливі до амікацину, й лише *Klebsiella pneumoniae* мала значну резистентність до АМП. Серед згаданих АМП лише кліндаміцин та амікацин належать до групи Access всі – групи Watche (табл. 3.7)

Таблиця 3.7

AWaRe класифікація АМП до яких були чутливі найпоширеніші збудники

АМП	Кліндаміцин	Амікацин	Ванкоміцин	Гентаміцин	Моксіфлоксацин	Тігециклін
Група за AwaRe класифікацією	Access	Access	Watch	Watch	Watch	Reserve

Так, висока частота резистентності збудників пов'язана з тим що вони належать до групи ESKAPE. До даної групи належать: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.* За результатами досліджень, всі згадані збудники були виявлені та проявляють значну резистентність. Так, мікроорганізми групи мали на 23% більшу частоту резистентності до АМП. Тоді як 100% чутливість у всіх грамнегативних збудників була лише до АМП групи Reserve (резерву). Всі грампозитивні збудники проявляли чутливість лише до одного АМП групи Watch (наглядові) а саме до ванкоміцину.

ВИСНОВКИ

- Вивчено схеми антибактеріальної терапії в ургентній хірургії. Встановлено високу частоту використання цефалоспоринів III покоління (DDD 335) та фторхінолонів (DDD 331,2) що належать до групи Watch.
- Виявлено нераціональні призначення антимікробних препаратів, що було пов'язано з неправильним вибором засобу для антибіотикопрофілактики (52%) або етіотропної терапії (22,5%), невідповідністю режиму застосування (55%), дози (66%), тривалості лікування (5%) або вибором невідповідних комбінацій (28%).
- За результати мікробіологічних досліджень показано, що понад 80% виділених збудників відносяться до групи ESKAPE. При підтвердженні патогенів ESKAPE пацієнти отримували на 56% більше антимікробних препаратів та майже на 20% триваліше.
- Встановлено, що більшість збудників є резистентними до антимікробних препаратів які було обрано пацієнтам. Так, понад 80% мікроорганізмів були нечутливі до цефтріаксону та більше 90% до левофлоксацину.
- Для забезпечення раціональної фармакотерапії та зменшення антибіотикорезистентності важливим є проведення преавотризації призначень антимікробних препаратів у хірургії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

- Провести навчальні тренінг для медичного персоналу хірургічних відділень щодо призначень антимікробних препаратів.
- При емпіричному використанні антимікробних препаратів у хірургічному відділення рекомендується використовувати дані кумулятивної антибіограми закладу охорони здоров'я.
- Продовжувати впровадження адміністрування антимікробних препаратів в закладі охорони здоров'я та через 3 місяці оцінити призначення.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. International Journal of Infectious Diseases Volume 82, May 2019, Pages 40-43
2. Fishman, B. J., & Davis, E. A. (2006). Teachers Learning Research and the Learning Sciences. In R. K. Sawyer (Ed.), *The Cambridge Handbook of the Learning Sciences* (pp. 535-559). Cambridge: Cambridge University Press.
3. HUSSAIN, Kashif, et al. An antibiotic stewardship program in a surgical ICU of a resource-limited country: financial impact with improved clinical outcomes. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*, 2020, 13.1: 1-10.
4. Черній В., Галушко О. Г., Фищенко Я. «Хірургія, Ортопедія, Травматологія, Інтенсивна терапія». «Здоров'я України». 2019. No 3 (37).
5. GUO, Yunlei, et al. Prevalence and therapies of antibiotic-resistance in *Staphylococcus aureus*. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 2020, 10: 107.
6. KARAKONSTANTIS, Stamatis; KRITSOTAKIS, Evangelos I.; GIKAS, Achilleas. Treatment options for *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* and *A. baumannii* co-resistant to carbapenems, aminoglycosides, polymyxins and tigecycline: an approach based on the mechanisms of resistance to carbapenems. *Infection*, 2020, 48.6: 835-851.
7. Хайтович, М. В. Сучасні підходи до лікування циститу: роль фітотерапії / М. В. Хайтович. - С.48-49
8. MULVEY, Michael R.; SIMOR, Andrew E. Antimicrobial resistance in hospitals: how concerned should we be?. *Staj*, 2009, 180.4: 408-415.
9. TONG, Steven YC, et al. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clinical microbiology reviews*, 2015, 28.3: 603-661.
10. Factsheet about Invasive *Haemophilus influenzae* disease. September 7, 2019
11. ЧЕРНЯКОВА, Г. М. Чутливість до антибіотиків *S. aureus* та *P. aeruginosa* як домінуючих аерофільних збудників інфекцій у хворих з оніками. 2016. PhD Thesis.

11. KNOBLER, Stacey L., et al. Factors contributing to the emergence of resistance. In: *The Resistance Phenomenon in Microbes and Infectious Disease Vectors: Implications for Human Health and Strategies for Containment: Workshop Summary*. National Academies Press (US), 2003.
12. BURROUGHS, Tom, et al. (ed.). The resistance phenomenon in microbes and infectious disease vectors: implications for human health and strategies for containment: workshop summary. 2003.
13. BAQUERO, Fernando, et al. Evolutionary pathways and trajectories in antibiotic resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, 2021, 34.4: e00050-19.
14. ЯВОРОВСЬКИЙ, О. П., et al. Безпека пацієнтів в Україні: ліки без шкоди. 2022.
15. Russell et al., 2021
16. Визначення одномоментної розповсюдженості інфекційних хвороб, пов'язаних з наданням медичної допомоги, та використання антимікробних препаратів в ЗОЗ. 2021., [tps://www.phc.org.ua](https://www.phc.org.ua).
17. Кочнева О. В. Особливості лабораторної діагностики збудників внутрішньолікарняних інфекцій : дис. – 2021.
18. Zaha D. C. et al. Antibiotic consumption and microbiological epidemiology in surgery departments: Results from a single study center //Antibiotics. – 2020. – Т. 9. – №. 2. – С. 81.
19. FISHMAN, Neil. Antimicrobial stewardship. *American journal of infection control*, 2006, 34.5: S55-S63.
20. HORIKOSHI, Yuho, et al. Impact of computerized pre-authorization of broad spectrum antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* at a children's hospital in Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 2016, 22.8: 532-535.
21. NATHWANI, Dilip, et al. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 2019, 8: 1-13.
22. PAUWELS, Ines, et al. Hospital antibiotic prescribing patterns in adult patients according to the WHO Access, Watch and Reserve classification

- (AWaRe): results from a worldwide point prevalence survey in 69 countries. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2021, 76.6: 1614-1624.
23. SHIMONI, Zvi, et al. Bacterial Resistance to Cephalosporin Treatment in Elderly Stable Patients Hospitalized With a Urinary Tract Infection. *The American Journal of the Medical Sciences*, 2020, 360.3: 243-247.
24. WORLD HEALTH ORGANIZATION, et al. Global action plan on antimicrobial resistance. 2015.
25. LANGFORD, Bradley J., et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clinical microbiology and infection*, 2020, 26.12: 1622-1629.
26. КОВАЛЕНКО, Т. І.; СИРОТНИКОВ, Д. Р. Ванкоміцин-резистентні ентерококи як один з провідних збудників внутрішньолікарняних інфекцій. Нові протоколи лікування захворювань, викликаних Ванкоміцин-резистентними ентерококами. 2021. PhD Thesis.
27. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. Review on Antimicrobial Resistance, London 2016
28. КРАЙДАШЕНКО, О. В., et al. Клінічна фармакологія Навчальний посібник до практичних занять для студентів медичних факультетів вищих медичних навчальних закладів. Запоріжжя 2014
29. ХАПАЛЮК, А. В. Клинико-фармакологическая характеристика и сравнительный анализ основных групп антибактериальных лекарственных средств. *Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал*, 2010, 5: 64-82.
30. DELLAMONICA, P. Cefuroxime axetil. *International journal of antimicrobial agents*, 1994, 4.1: 23-36.
31. НІКОНОВ, В. В.; ЛИЗОГУБ, К. І.; ЛИЗОГУБ, М. В. Можливості застосування цефалоспоринів III покоління в амбулаторній хірургії. *МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ EMERGENCY MEDICINE*, 2021,

32. ФЕЩЕНКО, Ю. І., et al. Госпітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (проект клінічних настанов) частина II. *Український пульмонологічний журнал*, 2013, 3: 5-18.
33. CHAO, Yi-Sheng; FARRAH, Kelly. Fluoroquinolones for the Treatment of Urinary Tract Infection: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines. 2019.
34. КРАМАРЬОВ, С. О.; ЄВТУШЕНКО, В. В. Карбапенеми в клінічній практиці. *Актуальна інфектологія*, 2019, 7.2: 57-62.
35. ШТАНЮК, С. А.; КОВАЛЕНКО, Т. І.; БОБК, О. О. Азитроміцин (Azithromycin) та його застосування. 2021.
36. MURPHY, Patrick B.; BISTAS, Karlye G.; LE, Jacqueline K. Clindamycin. 2018.
37. CRADER, Marsha F.; VARACALLO, Matthew. Preoperative antibiotic prophylaxis. 2017.
38. МИКИЧАК, Ірина Володимирівна, et al. Стандарт «Парентеральна періопераційна антибіотикопрофілактика». *Здоров'я України. Хірургія. Ортопедія. Травматологія. Інтенсивна терапія.*, 2022, 3: 22-31.
39. DMYTRIIEV, Dmytro; NAZARCHUK, Oleksandr; BABINA, Yuliana. Perioperative antibiotic prophylaxis in surgery. *Perioperaciina Medicina*, 2021, 4.1: 11-17.
40. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 03 серпня 2021 року № 1614
41. Wang, H., Wang, H., Yu, X., Zhou, H., Li, B., Chen, G., Ye, Z., Wang, Y., Cui, X., Zheng, Y., Zhao, R., Yang, H., Wang, Z., Wang, P., Yang, C., & Liu, L. (2019). Impact of antimicrobial stewardship managed by clinical pharmacists on antibiotic use and drug resistance in a Chinese hospital, 2010-2016: a retrospective observational study. *BMJ open*, 9(8), e026072. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026072>

42. STEWARDSHIP, ANTIMICROBIAL. Role of the pharmacist in antimicrobial stewardship. *STAY FOCUSED AMONG THE DISTRACTIONS.*, 2018, 26.
43. DINGS DAG, Simon A.; HUNTER, Neil. Metronidazole: an update on metabolism, structure–cytotoxicity and resistance mechanisms. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2018, 73.2: 265-279.
44. Фармакотерапія в педіатрії: навчальний посібник / За загальною редакцією Біловола О.М. – Львів: Видавництво ПП «Новий світ – 2000», 2022. – 324.
45. Зайков, С. В. "Тактичні питання раціонального застосування антибіотиків в амбулаторній практиці." (2019).
46. Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance / M. A. Abushaheen et al. *Disease-a-Month*. 2020. Vol. 66, no. 6. P. 100971. URL: <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2020.100971> (date of access: 14.02.2023).
47. ETEBU, Ebimieowei; ARIKEKPAR, Ibemologi. Antibiotics: Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives. *Int. J. Appl. Microbiol. Biotechnol. Res*, 2016, 4.2016: 90-101.
48. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling and Application in Antibacterial and Antifungal Pharmacotherapy: A Narrative Review / L. C. Pereira et al. *Antibiotics*. 2022. Vol. 11, no. 8. P. 986. URL: <https://doi.org/10.3390/antibiotics11080986> (date of access: 14.02.2023).
49. Khaitovych, M. (2019). CLINICAL PHARMACOLOGY OF FLOROCHINOLONS: A FOCUS ON SAFETY. Review. *Medical Science of Ukraine (MSU)*, 15(3-4), 90-97. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3-4.2019.14>
50. Крулик , Н., & Галабіцька , І. (2022). АНАЛІЗ АНТИБІОТИКОЧУТЛИВОСТІ STAPHYLOCOCCUS AUREUS ДО ПРОТИБАКТЕРІЙНИХ ПРЕПАРАТІВ ПЕНІЦИЛІНОВОГО РЯДУ ПРИ БЕЗСИМПТОМНОМУ НОСІЙСТВІ. *Collection of Scientific Papers*

- «ΛΟΓΟΣ», (November 11, 2022; Paris, France), 144–145.
<https://doi.org/10.36074/logos-11.11.2022.48>
51. Bui T, Preuss CV. Cephalosporins. [Updated 2022 Nov 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022
52. Jordan, E., Voide, C., Petignat, P. A., & Gobin, N. (2020). Céphalosporines : quelques considérations en pratique Clinique [Cephalosporins in clinical practice]. *Revue médicale suisse*, 16(710), 1906–1911.
53. Fernandez J., Jimenez-Rodriguez T. W., Blanca-Lopez N. Classifying cephalosporins. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*. 2021. Publish Ahead of Print. URL: <https://doi.org/10.1097/aci.0000000000000755> (date of access: 15.02.2023).
54. ВАЩУК, В. В., et al. Застосування цефалоспоринів IV покоління в лікуванні хірургічної інфекції м'яких тканин. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*, 2007, 7.1-2 (17-18): 198-200.
55. Ceftobiprole medocartil. *Revista Española de Quimioterapia*. 2022. P. 25–27. URL: <https://doi.org/10.37201/req/s01.05.2022> (date of access: 15.02.2023).
56. Structural elucidation of a dimeric impurity in the process development of ceftolozane using LC/HRMS and 2D-NMR / J. Liao et al. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2019. Vol. 174. P. 242–247. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.05.057> (date of access: 15.02.2023).
57. Armstrong T., Fenn S. J., Hardie K. R. JMM Profile: Carbapenems: a broad-spectrum antibiotic. *Journal of Medical Microbiology*. 2021. Vol. 70, no. 12. URL: <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001462> (date of access: 21.02.2023).
58. Effectiveness of adjunctive clindamycin in β -lactam antibiotic-treated patients with invasive β -haemolytic streptococcal infections in US hospitals: a retrospective multicentre cohort study / A. Babiker та ін. *The Lancet*

- Infectious Diseases*. 2020. URL: [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30523-5](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30523-5) (дата звернення: 21.02.2023).
59. OLDFIELD, Eric; FENG, Xinxin. Resistance-resistant antibiotics. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2014, 35.12: 664-674.
60. Khan, F. U., Khan, F. U., Hayat, K., Ahmad, T., Khan, A., Chang, J., Malik, U. R., Khan, Z., Lambojon, K., & Fang, Y. (2021). Knowledge, Attitude, and Practice on Antibiotics and Its Resistance: A Two-Phase Mixed-Methods Online Study among Pakistani Community Pharmacists to Promote Rational Antibiotic Use. *International journal of environmental research and public health*, 18(3), 1320. <https://doi.org/10.3390/ijerph18031320>
61. Ford, B. A., Martello, J. L., Wietholter, J. P., & Piechowski, K. L. (2020). Antibiotic de-escalation on internal medicine services with rounding pharmacists compared to services without. *International journal of clinical pharmacy*, 42(2), 772–776. <https://doi.org/10.1007/s11096-020-01029-w>
62. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 03 серпня 2021 року N 1614. 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>
63. GAWANDE, Atul. Two hundred years of surgery. *New England Journal of Medicine*, 2012, 366.18: 1716-1723.
64. ЗАЙЦЕВ, В. І.; ІЛЮК, І. І. АНТИБІОТИКИ–ЯК ВСЕ ПОЧИНАЛОСЬ. In: *УРОЛОГИЯ, АНДРОЛОГИЯ, НЕФРОЛОГИЯ–2016: Матеріали научно-практичної конференції/Под ред. ВН Лесового, ИМ Антоняна и др.–Харьков, 2016.-339 с.*

Додатки

Форма моніторингу споживання антимікробних препаратів

№ п/п	Антимікробний препарат	Доза, г/мг/МО/ОД	Кратність введення на добу	Тривалість призначення, дні	DDD	Загальна кількість DDD

Примітки:

1. В графу «Антимікробний препарат» вписується один з наступних АМП: азтреонам; цефтаролін фосаміл; цефтазидим-авібактам; цефтобіпрол медокаріл; цефтолозан-тазобактам; колістин; далбаванцин; далфопрістин-квінупрістин; даптоміцин; еравациклін; фаропенем; фосфоміцин; лінезолід; меропенем-ваборбактам; міноциклін; омадациклін; орітаванцин; плазоміцин; поліміксин В; тедізолід; телаванцин; тайгециклін; цефтріаксон; цефазолін; цефуросим; меропенем; ципрофлоксацин; левофлоксацин; моксифлоксацин;

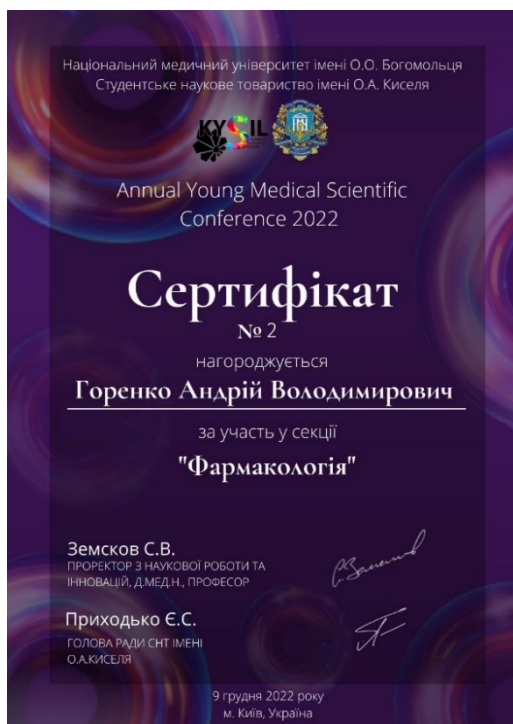
2. В графі «Доза» вказується доза одноразового введення АМП.

3. В графі «Кратність введення на добу» вказується кратність введення АМП на добу.

4. В графі «Тривалість призначення» вказується кількість днів призначення АМП.

Апробація результатів

1. Міжнародна конференція молодих науковців – Annual Young Scientific Conference (AYMS Conf) – 2022 « ПЕРИОПЕРАЦІНА АНТИБІОТИКОПРОФІЛАКТИКА В УРГЕНТНІЙ ХІРУРГІЇ » (9 грудня 2022 р., м. Київ);



2. Науково-практична Internet-конференція з міжнародною участю "Клінічна фармація в Україні та світі", присвяченої 30-річчю заснування кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного фармацевтичного університету. «РАЦІОНАЛЬНЕ ВИКОРИСТАННЯ АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ У ХІРУРГІЇ» (16-17 березня 2023 р., м. Харків);



3. Квітневій науковій сесії – 2023 «ВИКОРИСТАННЯ КУМУЛЯТИВНИХ АНТИБІОГРАМ ДЛЯ ЗМЕНШЕННЯ РИЗИКУ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ» (17 квітня 2023 р., м. Київ).



4. Всеукраїнська універсиада з клінічної фармакології
«ВПРОВАДЖЕННЯ ПРЕАВТОРИЗАЦІЇ АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ
У ХІРУРГІЧНОМУ ВІДДІЛЕННІ» (12 квітня 2023 р., м. Київ);

