

## АНОТАЦІЯ

*Баглай Т.О.* Проблема раціонального використання антимікробних лікарських засобів системної дії в Україні. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 – Фармація (22 – Охорона здоров'я). – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2021.

Дисертаційна робота присвячена науковим дослідженням проблеми раціонального використання протимікробних препаратів системної дії в Україні шляхом визначення об'ємів їх споживання в DDDs / 1000 жителів / день з метою контролю і удосконалення використання антимікробних препаратів (АМП) та ефективної протидії антибіотикорезистентності (АБР).

Сьогодні стійкість мікроорганізмів до антибіотиків названа Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) серед десяти глобальних викликів у охороні здоров'я. У переліку причин АБР, що потребують регулювання або усунення, є нерациональна фармакотерапія антибіотиками, неконтрольований обіг АМП системної дії, недостатня поінформованість фармацевтичних працівників і населення щодо застосування АМП, некоректне амбулаторне використання населенням призначених АМП і інші причини, що не охоплені даним дослідженням.

Ретроспективне вивчення реального рівня споживання АМП, робота з обізнаністю про АБР учасників процесу та раціональне використання антимікробних ЛЗ є завданнями міжнародної та національних медичних спільнот, що викладені у глобальному, міждержавних і державних планах дій з протидії поширенню АБР. Розробка та реалізація вітчизняної політики, спрямованої на раціональне застосування АМП, потребує постійного отримання великих об'ємів даних по об'ємах госпітального й амбулаторного споживання цих ЛЗ та встановлення тенденцій його динаміки. Також така робота має базуватися на

об'єктивних відомостях про обізнаність лікарів, працівників аптек і споживачів ліків (населення) щодо коректного використання АМП системної дії.

Перший розділ дисертаційної роботи присвячений описанню наукових підходів до регулювання розвитку АБР у глобальному вимірі та на рівні окремих держав, зокрема в Україні. На підставі аналізу літературних джерел представлено становлення та розвиток застосування протимікробних препаратів системної дії в охороні здоров'я людини, появу та поширення стійкості мікроорганізмів до антибіотиків (зокрема у зв'язку з їх застосуванням у тваринництві, птахівництві та рибному господарстві).

У розділі проаналізовано використання АМП у лікуванні найбільш поширених інфекційних хвороб, що спричиняються мікроорганізмами, зауважено про частку інфекційних хвороб у спектрі всіх хвороб і станів. Незважаючи на скорочення долі інфекційних хвороб серед причин смертності, пневмонії (зокрема спричинені *Streptococcus pneumoniae*) продовжують бути в лідерах як причина смертності в світі.

Представлено систему нормативного регулювання застосування АМП в Україні як складової розробки та впровадження національної політики протидії АБР. Також наведено регулювання цього питання в інших країнах (ЄС, Велика Британія, Індія тощо) і відзначено роль таких наднаціональних систем як Глобальна система нагляду за антимікробною стійкістю (GLASS) і Європейська мережа нагляду за споживанням антимікробних засобів (ESAC-Net).

У другому розділі дисертаційної роботи представлено загальну методика проведення дослідження, наведено обґрунтування основних напрямів дослідження і застосованих методів. У роботі використано такі методи як контент-аналіз, ретроспективний метод, метод причинно-наслідкових зв'язків, аналітичний метод (встановлення тенденцій споживання АМП), графічний метод, АТС/DDD-методологія, використана для визначення об'ємів споживання АМП системної дії в різні роки, соціологічний метод опитування (анкетування), фармакоекономічний аналіз (аналіз мінімізації витрат, СМА), АВС-аналіз.

Третій розділ роботи висвітлює динаміку асортименту наявних на вітчизняному ринку торгових назв (ТН) ЛЗ за АТС-кодом J01 Антибактеріальні препарати для системного призначення протягом 2013-2019 рр, їх виробників (країна-походження), динаміку цінових показників і АВС-аналіз структури продажів цих ЛЗ у порівнянні в 2013 і 2019 роках.

Здійснений АВС-аналіз наявних у 2019 році на фармацевтичному ринку АМП групи J01 показав, що найбільші витрати в Україні приходяться на ЛЗ підгрупи J01D Інші β-лактамі антибіотики, зокрема, лідером за величиною вартості (16.34 % від вартості всього ринку) і по кількості реалізованих упаковок є J01DD04 Цефтріаксон. Всього до групи А (найбільш витратні ЛЗ) віднесено 18 міжнародних непатентованих назв (МНН) (80,24 % витрат; J01DD04 Цефтріаксон, J01FA10 Азитроміцин, J01MA12 Левофлоксацин, J01CR02 Амоксицилін та інгібітор β -лактамаз, J01DD08 Цефіксим тощо), до групи В – 19 МНН (14,91 %) і до групи С – 34 МНН (4,85 %).

Динаміку об'ємів споживання у DDDs на 1000 жителів за добу протягом досліджуваних років описано в четвертому розділі дисертації.

Показано, що найбільший об'єм споживання на фармацевтичному ринку України мають за 2019 рік МНН J01FA10 Азитроміцин (1,759967 DID), J01CR02 Амоксицилін та інгібітор β-лактамаз (1,265505 DID), J01CA04 Амоксицилін (0,823454 DID), J01MA12 Левофлоксацин (0,744779 DID), J01AA02 Доксидиклін (0,699040 DID) і J01DD04 Цефтріаксон (0,668870 DID). За величиною витрат (за проведеним вище АВС-аналізом) ці МНН входили в топ-5 у 2019 році: 10,18 % ринку (2 місце) J01FA10 Азитроміцин, 8,01 % (4 місце) J01CR02 Амоксицилін та інгібітор β-лактамаз, 9,04 % (3 місце) J01MA12 Левофлоксацин і 16,34 % (1 місце) J01DD04 Цефтріаксон (5 місце займав J01DD08 Цефіксим, 4,56 %), крім J01CA04 Амоксициліну (4,00 %, 7 місце) і J01AA02 Доксидикліну (1,29 %, 18).

За період 2013-2019 рр на фармацевтичному ринку України були присутні (протягом хоча б одного року) всього 90 МНН і 1532 ТН АМП системної дії.

Загальний об'єм споживання АМП групи J01 у DDDs на 1000 жителів за добу протягом 2013-2019 рр змінювався хвилеподібно й досяг максимуму в 2018 році (12,559609 DID).

Окремо наведено співставлення динаміки об'ємів споживання ЛЗ за АТС кодом J01 в Україні та всіх країнах ЄС/ЄЗ протягом 2013-2019 рр. Встановлено, що частка  $\beta$ -лактамних антибіотиків, пеніцилінів (АТС код J01C) серед усіх АМП системної дії в об'ємах споживання в Україні скоротилася з 24,71 % до 20,32 %, натомість у країнах ЄС/ЄЗ зросла до 44,72 %. Це вказує на недостатнє використання АМП, бо саме ця група ЛЗ використовується як препарати I лінії антибіотикотерапії.

У п'ятому розділі дисертаційної роботи представлено результати опитування зацікавлених у використанні АМП сторін – фармацевтичних працівників і широкої громадськості (населення) – щодо їх обізнаності (поінформованості) про застосування АМП та розвиток АБР. Порушення правил відпуску АМП з аптеки та нерациональне використання антибіотиків пацієнтами, що спричинене недостатнім рівнем знань про АМП, є причинами, що створюють умови для інтенсивного формування АБР і її наслідків. Встановлено, що у працівників аптечних закладів завищена суб'єктивна оцінка рівня власних знань щодо застосування АМП системної дії, що потребує корекції освітою (підвищенням кваліфікації). Анкетування населення встановило відносно широкий спектр помилкового застосування споживачами АМП проти хвороб, не спричинених мікроорганізмами (грип, ГРВІ, біль у горлі). Це викликає необхідність відповідної просвітницької роботи серед населення. Опитування відвідувачів аптек встановило, що для останніх фармацевти та провізори не відіграють провідної ролі в інформуванні населення щодо небезпеки АБР. Хоча особливості взаємодії фармацевтичних працівників зі споживачами – відвідувачами аптек – можуть закласти підстави для оптимістичних результатів підвищення обізнаності населення в питаннях розвитку стійкості мікроорганізмів до протимікробних препаратів системної дії та тяжкості наслідків АБР для людства.

У шостому розділі згідно з завданнями роботи здійснено аналіз АМП, наведених у провідних медико-технологічних документах (МТД), призначених для лікування негоспітальної пневмонії (НП) легкого та середнього ступеню тяжкості. Встановлено, що три ЛЗ, рекомендованих до застосування Уніфікованим протоколом надання медичної допомоги дорослим хворим на НП (УКПМД), не були наявні на вітчизняному ринку. Загальне число рекомендованих АМП для лікування НП варіюється в МТД від 6 до 37 МНН. Найкоротший список ЛЗ міститься в Британському національному формулярі 80 випуску, найдовший – в УКПМД. Перше спричинено викликами АБР.

Фармакоеконімічний аналіз антибіотикотерапії НП було проведено методом мінімізації витрат МНН АМП, визначених УКПМД для терапії НП, у цінах станом на 2019 рік. Найбільш дешевим ЛЗ без втрати ефективності відповідної терапії НП було встановлено ТН Азитроміцину з вартістю повного курсу в 35,96 грн, найдорожчим – ТН Меропенему за 10 530,01 грн/курс.

Новизна дисертаційної роботи полягає в комплексній (фармакоепідеміологічній, маркетинговій, організаційно-еконімічній, соціальной) оцінці стану проблеми АБР в Україні та визначенні можливих шляхів її рішення. Вперше на підставі обробки великого обсягу даних визначено динаміку об'ємів амбулаторного споживання всіх МНН групи J01 (загальним числом 90 МНН і 1532 ТН) в Україні протягом 2013-2019 рр, що дозволило встановити тенденції вітчизняного споживання АМП і порівняти об'єми споживання по підгрупах з усіма країнами ЄС/ЄЕЗ впродовж досліджуваних років. Також вперше проведено анкетування працівників аптечних закладів України і широкої громадськості (населення) України щодо застосування АМП і обізнаності щодо АБР.

Практична цінність дисертаційної роботи зосереджена на створенні та підсиленні наукового підґрунтя для подальшого впровадження вітчизняної політики протидії розвитку стійкості мікроорганізмів до протимікробних препаратів системної дії, накопиченні фактів про використання АМП і боротьбу з поширенням АБР в масштабах України, а також, підтверджується впровадженням

в науково-дослідну роботу споріднених закладів вищої освіти України (акти впровадження матеріалів дисертації у навчально-науковий процес Житомирського базового фармацевтичного коледжу від 25 січня 2021 року і Івано-Франківського національного медичного університету від 09 березня 2021 року).

За результатами роботи подані дві заявки на включення до переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сфері охорони здоров'я (реєстру нововведень Міністерства охорони здоров'я України). Результати роботи опубліковані в наукових періодичних виданнях (у тому числі закордонних) і збірниках праць наукових конференцій.

*Ключові слова:* антимікробні препарати системної дії; антибіотики; антибіотикорезистентність; АТС/DDD-методологія; АВС-аналіз; споживання АМП в Україні та країнах ЄС/ЄЗ; негоспітальна пневмонія; документи, що регламентують фармакотерапію.

#### *Список публікацій здобувача*

1. Iakovlieva L., Bahlai T. B-lactam antibiotics in Ukraine: market and consumption analysis in 2013–2018. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2019. № 2 (18). P. 16–21. (Особистий внесок – проведено огляд та аналіз літературних джерел, виконано розрахунки експериментальної частини дослідження, підготовлено статтю до друку).

2. Яковлева Л. В., Баглай Т. О., Хоменко О. В. Порівняльний аналіз антимікробних лікарських засобів, рекомендованих медико-технологічними документами для лікування хворих на негоспітальну пневмонію. *Фармацевтичний журнал*. 2019. № 2. С. 38-44. (Особистий внесок – проведено огляд та аналіз літературних джерел, виконано розрахунки експериментальної частини дослідження, підготовлено статтю до друку).

3. Яковлева Л. В., Баглай Т. О. Тетрацикліни: аналіз фармацевтичного ринку України та споживання у порівнянні з країнами Європи. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2020. № 1 (6). С. 60-68. (Особистий внесок – проведено огляд та аналіз літературних джерел, виконано розрахунки, брала участь у інтерпретації одержаних даних, підготовлено статтю до друку).

4. Яковлєва Л. В., Баглай Т. О. J01F Макроліди, Лінкозаміди та Стрептограміни: аналіз ринку та визначення обсягів їх споживання в Україні у 2013-2019 рр. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2020. № 2 (62). С.71-77. (Особистий внесок – проведено огляд та аналіз літературних джерел, виконано розрахунки, брала участь у інтерпретації одержаних даних, підготовлено статтю до друку).

5. Баглай. Т. О. Хінолони (АТС-група J01M): стан фармацевтичного ринку, аналіз споживання в Україні та у деяких країнах Європи у 2013-2018 роках. *Клінічна фармація*. 2020. №2. С. 43-50. (Особистий внесок – виконана самостійно).

6. Bahlai T.O., Gerasymova O. O., Iakovlieva L.V. Consumption in the Community of Anti-bacterial for Systemic Use (ATC group J01) in Ukraine in 2013-2018 Compared to the United Kingdom. *Journal of Immunological Techniques & Infectious Diseases*. 2020. № 9:1. (Особистий внесок – проведено огляд та аналіз літературних джерел, виконано розрахунки експериментальної частини дослідження, підготовлено статтю до друку).

7. Iakovlieva L., Bahlai T. The study of awareness of the population of Ukraine about the problem of antibiotic resistance. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2020. № 47/2020, Vol.1. P. 18-24. (Особистий внесок – проведено огляд та аналіз літературних джерел, виконано розрахунки експериментальної частини дослідження, підготовлено статтю до друку).

8. Iakovlieva L., Bahlai T. Study of awareness of pharmacy employees in Ukraine with the problem of antibiotics resistance. *EUREKA: Health Sciences*. 2020. №6. P. 108-116. (Особистий внесок – проведено огляд та аналіз літературних джерел, виконано розрахунки експериментальної частини дослідження, підготовлено статтю до друку).

9. Iakovlieva L., Bahlai T., Berdnyk O., Tkachova O., Gerasymova O., Bezditko N. Estimation of community consumption of antibacterial drugs for systemic use in Ukraine in 2013-2018 compared with Poland, Hungary, and Bulgaria. *Value in Health*. 2020. Vol. 23. Supp. 2. P.607-608. (Особистий внесок – проведено огляд та

аналіз літературних джерел, виконано розрахунки експериментальної частини дослідження).

10. Яковлева Л. В., Баглай Т. О., Хоменко О. В. Фармакоекономічний аналіз за методом «мінімізація витрат» ЛЗ, рекомендованих для лікування хворих на негоспітальну пневмонію. *Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів* : збірник наукових праць, випуск 3, III Міжнар. науково-практ. дист. конф. м. Харків. 1 березня 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 246–251.

11. Яковлева Л. В., Баглай Т. О. Використання протимікробних препаратів від стародавнього часу до відкриття пеніциліну. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: мат VIII Міжнар. наук.-практ. конф. м. Харків. 7–8 листопада 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 516–520.

12. Яковлева Л. В., Баглай Т. О. J01B амфеніколи: аналіз фармацевтичного ринку та структура споживання у 2013-2019 роках. *Науковий підхід до сфери практичної косметології: актуальні питання й тренди* : матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, м. Харків. 11 березня 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 210-213.

13. Яковлева Л. В., Баглай Т. О. Сульфаніламідни та триметоприм (АТС-код J01E Sulfonamides and Trimethoprim): аналіз ринку та споживання в Україні у 2013-2018 роках. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики* : матеріали VIII міжнародної науково-практичної дистанційної конференції. м.Харків, 19 березня 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 275-282.

14. Баглай Т. А. (науч. рук.: Л. В. Яковлева). Сравнительный анализ пенициллинов, рекомендованных для лечения больных внебольничной пневмонией. *Проблемы и перспективы развития современной медицины*: материалы XI Республиканской научно-практической конференции с междунар. участием студентов и молодых ученых. г. Гомель, 2–3 мая 2019 г. Гомель : ГГМУ, 2019. С. 13–14.

15. Пархоменко В. В., Баглай Т. А. (науч. рук.: Л. В. Яковлева, О. Г. Бердник). Анализ рынка и изучение потребления пенициллинов на



українському фармацевтичному ринку в течение 2014-2017 років. *Проблеми і перспективи розвитку сучасної медицини*: матеріали XI Республіканської науково-практичної конференції з міжнарод. участю студентів і молодих учених. г. Гомель, 2–3 травня 2019 г. Гомель : ГГМУ, 2019. С. 46–48.

16. Лиходей Я. П., Баглай Т. А. (науч. рук.: Н. В. Бездетко). Ретроспективний аналіз фармацевтичного ринку і об'ємів споживання макролідних антибіотиків в Україні. *Проблеми і перспективи розвитку сучасної медицини*: матеріали XI Республіканської науково-практичної конференції з міжнарод. участю студентів і молодих учених. г. Гомель, 2–3 травня 2019 г. Гомель : ГГМУ, 2019. С. 34–36.

17. Яковлева Л. В., Баглай Т. О. Підсилення раціонального використання протимікробних препаратів в умовах антибіотикорезистентності. *Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики*: матер. V Всеукр. наук.-практ. конф. м. Харків, 12-13 березня 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 344–345.

18. Яковлева Л. В., Бердник О. Г., Кривоzub І. О., Баглай Т. О. Аналіз споживання фторхінолонів на українському фармацевтичному ринку протягом 2014-2017 років. *Формування національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики* : матеріали V Всеукраїнської науково-освітньої Internet конференції. м. Харків 12–13 березня 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 346–349.

19. Яковлева Л. В., Баглай Т. О. Антибіотикорезистентність та швидкі експрес-тести для визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики*: матеріали VII Міжнародної науково-практичної дистанційної конференції. м. Харків, 21 березня 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 366–367.

20. Баглай Т. А. (Научный руководитель д-р фарм. наук, проф. Яковлева Л. В.) Карбапенемы как антибиотика резерва для лечения больных внебольничной пневмонией в практических руководствах. *Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2019» (АПСМиФ – 2019)* : матеріали LXXIII

Международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных. г. Минск, 17–19 апреля 2019 г. Минск : БГМУ, 2019. С. 900.

21. Яковлева Л. В., Баглай Т. О. Всесвітні мережі та об'єднання для боротьби з антимікробною резистентністю. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи* : матеріали V міжнародної науково-практичної інтернет-конференції. м. Харків, 25–26 квітня 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 147–148.

22. Яковлева Л. В., Баглай Т. О. Проблеми антибіотикорезистентності в Україні. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку*: матеріали XI науково-практичної Internet-конференції. м. Харків, 24 травня 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 134–135.

23. Яковлева Л. В., Баглай Т. О., Бердник О. Г. Антибіотики групи аміноглікозидів: аналіз фармацевтичного ринку та дослідження обсягів споживання. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку* : мат. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України. м. Харків, 19-20 вересня 2019 р. : у 2 т. Харків : НФаУ, 2019. Т. 2. С. 170–171.

24. Яковлева Л. В., Баглай Т. О. Застосування антибіотикотерапії при алергії на пеніциліни. *Мікробіологія, вірусологія та імунологія в сучасній клінічній і лабораторній медицині* : матеріали науково-практичної дистанційної конференції, присвяченої пам'яті відомого вченого-мікробіолога, доктора медичних наук, професора І.Л. Дикого. м Харків, 19 березня 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 91.

25. Яковлева Л. В., Баглай Т. О. Про результати опитування серед працівників аптек в Україні щодо їх знань про протимікробні препарати системної дії. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матер. VIII науково-практичної конференції з міжнародною участю. м. Тернопіль, 23-24 вересня 2020 р. Тернопіль : ТНМУ «Укрмедкнига». С. 264-265.