

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ**

Фармацевтичний факультет  
Кафедра мікробіології, вірусології та імунології

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

**Завідувач кафедри**

\_\_\_\_\_ проф. Сергій КЛИМНЮК

«\_\_» 2024 р.

Індекс УДК: 615.07:616.379-008.64-085.33

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему:

**«ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ВИКОРИСТАННЯ**  
**ЦЕФТРИАКСОНУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ»**

Виконала здобувачка вищої освіти 5 курсу

заочної форми навчання

спеціальності 226 Фармація, промислова фармація

\_\_\_\_\_ Світлана ВАЛЬКО

Науковий керівник:

канд. біол. наук, доцентка,

доцентка закладу вищої освіти

кафедри мікробіології, вірусології та імунології

\_\_\_\_\_ Ірина ВОЛЧ

**ТЕРНОПІЛЬ 2024**

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ .....	
ВСТУП.....	
РОЗДІЛ I.....	
ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ – ОДНА З ОСНОВНИХ ХВОРОБ ЦИВІЛІЗАЦІЇ: СУЧАСНИЙ ПІДХІД ДО ПРОБЛЕМИ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	
1.1. Особливості цукрового діабету 2-го типу та його коморбідність.....	
1.2. Характеристика синдрому діабетичної стопи як багатофакторного ускладнення цукрового діабету 2-го типу.....	
1.3. Аналіз загальноприйнятих схем лікування цукрового діабету 2-го типу, ускладненого синдромом стопи діабетика з використанням антимікробних препаратів.....	
РОЗДІЛ II.....	
МАТЕРІАЛИ ТА ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	
2.1. Цефтріаксон як препарат для усунення мікробної контамінації гнійно- некротичних виразок в контексті ЦД 2-го типу.....	
2.2. Особливості дослідження мікробного різноманіття ранового вмісту, отриманого від хворих на ЦД-2 з СДС.....	
2.3. Особливості фармако-економічного аналізу витрат на фармакотерапію ЦД-2 ускладненого СДС.....	
РОЗДІЛ III.....	
МІКРОБІОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ РАНОВОГО ВМІСТУ ХВОРИХ НА ЦД-2 З ГНІЙНО-НЕКРОТИЧНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ.....	
3.1. Характеристика мікробного профілю ранового вмісту у пацієнтів з ЦД-2, ускладненого СДС.....	
3.2. Дослідження ефективності використання антибіотиків, як одного із компонентів комплексної терапії СДС на фоні ЦД-2.....	
РОЗДІЛ IV.....	

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИБІОТИКА ЦИФТРИАКСОНУ ТА ДЕЯКИХ ІНШИХ АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ У ХВОРИХ ЦД-2 З СДС.....	
4.1. Результати частотного аналізу фармакотерапії, проведеної хворим на цукровий діабет 2-го типу з синдромом діабетичної стопи.....	
4.2. VEN-аналіз фармакотерапії хворих на цукровий діабет 2-го типу з синдромом діабетичної стопи.....	
4.3. ABC-аналіз фармакотерапії хворих на цукровий діабет 2-го типу з синдромом діабетичної стопи.....	
4.4. Результати інтегрованого частотного/ABC/VEN-аналізу фармакотерапії хворих на цукровий діабет 2-го типу з синдромом діабетичної стопи.....	
Додатки.....	
Список використаних джерел.....	

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ЦД – цукровий діабет

ЦД-2 – цукровий діабет 2-го типу

СДС – синдром діабетичної стопи

МОЗ – міністерство охорони здоров'я

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ДС – діабетична стопа

ГНУ – гнійно-некротичні ускладнення

АБП – антибактеріальні препарати

MRSA – стійкий до метициліну золотистий стафілокок

АБТ – антибактеріальна терапія

ЛЗ – лікарські засоби

VEN-аналіз – V (vital), E (essential), N (nonessential)

ТН – торгові назви

МНН – міжнародні непатентовані назви

ІДС – інфекції діабетичної стопи

ЛФ – лікарська форма

АБ – антибіотик

ФТ – фармакотерапія

ОЛЗ – основні лікарські засоби

НСЗУ – Національна служба здоров'я України

ЧП – частота призначень

СРЦ – середня роздрібна ціна

НВ – накопичувальний відсоток

## ВСТУП

### Актуальність теми.

Цукровий діабет (ЦД) вважається складною проблемою галузі охорони здоров'я, яка останніми роками викликає серйозну занепокоєність на міжнародному рівні та займає одне з провідних місць серед актуальних проблем сучасного людства. Він посідає третє місце у світі після серцево-судинних та онкологічних захворювань. За останні три десятиліття поширеність цукрового діабету зросла в чотири рази та вже давно набула масштабів так званої неінфекційної епідемії. Згідно даних Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) на сьогодні близько 500 мільйонів людей страждають ЦД. За прогнозами вчених, до 2040р. кількість випадків становитиме по-над 400 млн. Оцінити масштаби поширення даного захворювання доволі складно. Причина такого явища – відсутність належної діагностики. Яскравим прикладом є країнах, що розвиваються, в яких діагностується лише близько третини всіх випадків ЦД, що в свою чергу призводить до зростання кількості серйозних ускладнень (сліпота, ниркова недостатність, інфаркт, інсульт, ампутація нижніх кінцівок, тощо) [1, 2, 3, 4].

За офіційними даними міністерства охорони здоров'я (МОЗ) щороку в Україні реєструється близько 1,8 млн. хворих на цукровий діабет, але фахівці вважають, що насправді цей показник щонайменше удвічі більший. Наведена цифра охоплює лише тих, хто перебуває на амбулаторному та стаціонарному лікування. Однак, значну частину становлять пацієнти, які лікуються самостійно, а також ті, у яких ЦД є недіагностованим. Тому, кількість хворих на дане захворювання може бути суттєво більшою [3, 5].

Одним із найчастіших та тяжких хірургічних ускладнень цукрового діабету 2-го типу (ЦД-2) є синдром діабетичної стопи (СДС), або синдром стопи діабетика, який ускладнює перебіг захворювання майже у 30-80 % випадків та займає перше місце за числом вимушених ампутацій нетравматичного характеру. За даними світового реєстру та медичної

статистики у розвинених країнах Європи щорічна захворюваність на СДС становить 23-25% серед хворих на цукровий діабет та є причиною госпіталізації кожного четвертого пацієнта, а у кожного сьомого проводять високу ампутацію кінцівки [5, 6, 7]. Частота рецидивів може сягати 45% [1].

Таке ускладнення ЦД характеризується певними особливостями патогенезу, що призводить до цілого комплексу непередбачуваних та тяжко прогнозованих у кожному конкретному випадку клінічних проявів та, відповідно, тяжкістю вибору адекватної персоналізованої тактики лікування.

СДС має не лише медичне та соціальне значення, а й економічне, адже витрати на лікування та соціальний захист таких хворих посідають чільне місце у структурі витрат на охорону здоров'я. Особливо це стосується розвинутих країн, де за різними оцінками у середньому вони становлять до USD 200 на кожну особу [6].

Загалом, цукровий діабет має негативний вплив на якість життя. Це пов'язано з частим виникненням ускладнень та супутніх захворювань. В соціально-економічному контексті дане ендокринне захворювання належить до соціально-значущих хвороб, оскільки призводить до значної кількості “втрачених років життя через інвалідність” (DALY) [1].

Таким чином, в галузі охорони здоров'я особливо гостро постає питання постійного моніторингу як самого захворювання на цукровий діабет, так і пов'язаних з ним ускладнень з метою розробки та успішного впровадження нових методів не лише лікування, а й профілактики. Комплексний підхід до лікування ЦД та пов'язаних з ним інфекційних ускладнень повинен включати дослідження антибіотикорезистентності патогенної мікрофлори, що дозволить вибрати відповідний антибіотик за його клінічною ефективністю [8]. Також, необхідно звертати увагу на економічні аспекти, які включають істотні економічні витрати як через прямі медичні витрати, так і через втрату працездатності [9].

## **Мета і завдання роботи**

Мета роботи полягала у: визначенні мікробного різноманіття ранового вмісту, отриманого від хворих на цукровий діабет 2-го типу з синдромом діабетичної стопи; дослідженні антибіотикорезистентності виділених штамів; фармако-економічному аналізі використання антибіотика цефтріаксону у хворих на ЦД 2-го типу з гнійно-некротичними ускладненнями.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- Провести аналіз вітчизняних та зарубіжних літературних джерел щодо вивчення сучасних тенденцій лікування цукрового діабету 2-го типу.
- Провести забір матеріалу від хворих на ЦД 2-го типу ускладнений СДС та визначити мікробний пейзаж ранового вмісту.
- Провести визначення чутливості до антибіотиків патогенних штамів мікроорганізмів, виділених від хворих на ЦД 2-го типу.
- Проаналізувати медичні картки пацієнтів з ЦД 2-го типу на частоту призначень антибіотика цефтріаксону.
- Оцінити економічну раціональність витрат на лікування хворих з ЦД 2-го типу шляхом проведення АВС-, VEN- та комплексного АВС/VEN-аналізів.

*Об'єкт дослідження* – антибіотик цефтріаксон як препарат для усунення мікробної контамінації при ЦД 2-го типу, ускладненого синдромом діабетичної стопи.

*Предмет дослідження* – результати оцінки антибіотикорезистентності виділених штамів та фармако-економічний аналіз використання цефтріаксону у пацієнтів з ЦД 2-го типу ускладненого СДС шляхом проведення АВС-, VEN- та комплексного АВС/VEN-аналізів.

*Методи дослідження.* З метою вирішення поставлених у роботі завдань були використані наступні методи: логічний та системно-аналітичний (для з'ясування рівня вирішення поставлених завдань), бактеріологічний та бактеріоскопічний (для встановлення мікробного різноманіття ранового

вмісту, взятого у хворих на ЦД 2-го типу), метод Кірбі-Бауера (для визначення чутливості виділених патогенних мікроорганізмів до антибіотиків), фармакоеконімічні (ABC-, VEN- та комплексний ABC/VEN-аналіз), порівняльний аналіз, математично-статистичний метод (за допомогою програми Microsoft Excel та програми Statistica 10.0.), графічний метод (для наочного подання отриманих результатів дослідження).

### **Наукова новизна одержаних результатів.**

Автором проведено аналіз вітчизняних та зарубіжних літературних джерел стосовно сучасного стану проблеми комплексної терапії хворих на цукровий діабет 2-го типу ускладнений синдромом діабетичної стопи.

Проведено визначення мікробного пейзажу з ранового вмісту хворих на ЦД 2-го типу з СДС та досліджено його чутливість до антибіотиків.

Ретроспективним методом вперше проаналізовано частоту призначень антибіотика цефтріаксону, що належить до групи цефалоспоринів III покоління пролонгованої дії, в схемах фармакотерапії цукрового діабету 2-го типу у пацієнтів хірургічного відділення КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня».

За допомогою ABC-, VEN- та комплексного ABC/VEN-аналізу проведена фармакоеконімічна оцінка раціональності використання цефтріаксону при лікуванні ЦД 2-го типу ускладненого СДС.

### **Практичне значення отриманих результатів.**

Отримані результати можуть бути використані у практичній діяльності закладів охорони здоров'я з метою оптимізації антибіотикотерапії у хворих на цукровий діабет 2-го типу з СДС та раціонального використання цільових коштів при лікуванні таких пацієнтів.

**Публікації.** За матеріалами магістерської роботи опубліковано 1 тези доповідей.

Робота проілюстрована 12 таблицями і 4 рисунками.

Список використаної літератури нараховує 69 джерел, серед яких 39 - іноземних авторів.



**РОЗДІЛ I**  
**ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ – ОДНА З ОСНОВНИХ ХВОРОБ**  
**ЦИВІЛІЗАЦІЇ: СУЧАСНИЙ ПІДХІД ДО ПРОБЛЕМИ.**  
**ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.**

**1.1. Особливості цукрового діабету 2-го типу та його коморбідність**

Цукровий діабет вважається однією із складних проблем сфери охорони здоров'я, яка останніми десятиліттями викликає занепокоєння не лише в Україні, а й виходить на міжнародний рівень [10]. Поширеність даного захворювання невпинно зростає. Так, наприклад, у 2015 р. середнє значення поширеності діабету в Європі становило 9,1%, де у 87–91 % випадків було діагностовано цукровий діабет 2 типу [10, 11]. До 2017 р. поширення діабету у США зросло з 3,9 до 5,8 %, у Великобританії – з 4,4 до 6,1 %, в Польщі – з 5,5 до 6,3 % [10, 12]. За даними Global Burden of Diseases у 2017 році діабет займав 7 місце в світі за кількістю втрачених років життя з поправкою на якість життя (QALY – quality adjusted life years) [12]. В Україні ж налічується 3,5 млн осіб хворих на ЦД, при цьому кількість осіб із встановленим діагнозом складає 1,23 млн (35 % від усіх осіб, що хворіють на діабет) [10, 13]. Моніторингові дослідження показують, що відбувається збільшення числа хворих на ЦД серед населення України в середньому на 5–7 % щорічно [10]. Однак, відсутність клінічних проявів ЦД є причиною того, що майже у 50 % хворих дане захворювання залишається недіагностованим.

Якщо розглядати дану проблему у віковому аспекті, то слід зазначити, що саме ЦД-2 все частіше діагностують у більш молодій категорії населення. Наприклад, кількість нових випадків діабету серед населення молодше 40 років зростає на 9 % щорічно. Прогнозується, що до 2040 р. поширеність ЦД зросте до 642 млн, а найбільше зростання відбудеться у регіонах, які переживають економічну нестабільність та перебувають на перехідному етапі. Окрім цього, діабет та його ускладнення призводять до інвалідизації серед населення та понад 2 млн смертей у всьому світі щорічно [10, 11, 14, 15].

Всі ускладнення ЦД умовно поділяються на дві групи: гострі та хронічні.

До першої відносять:

- діабетичний кетоацидоз і діабетична кома – гостре порушення вуглеводного, жирового, білкового метаболізму та водно-електролітного і кислотно-лужного балансу, яке виникає внаслідок раптового та значного дефіциту інсуліну;
- гіпоглікемія – виникає, коли рівень цукру в крові дуже низький. Це може бути викликано неправильною дозою інсуліну (збільшеною дозою), інтенсивними фізичними вправами або недостатнім споживанням їжі чи вуглеводів;
- гіперглікемія – стан, при якому рівень цукру в крові занадто високий. Вона є основною причиною серйозних і небезпечних для життя людини ускладнень діабету;

Цукровий діабет 2 типу – захворювання, яке в довгостроковій перспективі негативно впливає на функціонування практично всіх органів людського організму. Найбільшою проблемою для таких хворих є ускладнення, які супроводжують хворобу. Найпоширенішими з них є:

- макроангіопатія – серйозні ураження серця та судин, які призводять до гіпертонії, звуження артерій, ішемічної хвороби серця та інсультів;
- діабетична ретинопатія: викликає серйозне погіршення зору в основному через пошкодження судин ока та є найпоширенішою причиною сліпоти у країнах Американського континенту;
- діабетична нефропатія, яка може призвести до ниркової недостатності;
- діабетична нейропатія: супроводжується розладами чутливості, атрофією м'язів, утрудненою ходьбою, травмами з утворенням ран та інтенсивним болем у нижніх кінцівках. Також може спостерігатися

тахікардія, ортостатична гіпотензія, нетримання сечі, розлад травлення, нудоту, діарею та/або запор;

- діабетична стопа: ураження, які спостерігаються у хворих на цукровий діабет в області колін і нижче, і пов'язані з болем, розладом чутливості, сухістю шкіри, розвитком мозолів, ран і виразок, часто ускладнених серйозними місцеві інфекції та призводять до розвитку гангрени з ампутацією пальців;
- чутливість до інфекцій, міопатія, остеопороз, артропатії та ураження печінки доволі часто супроводжують цукровий діабет [16].

ЦД є багатофакторним генетичним захворюванням, масовість поширення якого свідчить про те, що в більшості випадків на ранніх етапах його розвитку основну симптоматику складно розпізнавати, а це, в свою чергу, призводить до складних наслідків у вигляді незворотніх ускладнень.

## **1.2. Характеристика синдрому діабетичної стопи як багатофакторного ускладнення цукрового діабету 2-го типу**

Синдром діабетичної стопи (СДС), або синдром стопи діабетика є одним з найбільш поширених захворювань сучасності та вважається небезпечним хірургічним ускладненням цукрового діабету 2-го типу. Він виникає у 8-10 % пацієнтів, причому до групи ризику належить приблизно 50 % хворих на діабет і характеризується високою частотою інвалідизації та рецидивів (близько 45%) [1, 6]. СДС – це цілий комплекс симптомів, за наявності яких розвиваються патологічні зміни стоп, такі як гнійно-некротичні процеси, кістково-суглобові ураження та виразки, що виникають на фоні специфічних змін периферичних нервів, судин, шкіри та м'яких тканин. Такі гнійно-септичні ускладнення є причиною госпіталізації кожного четвертого пацієнта з діабетом та часто призводять до ампутації нижніх кінцівок на рівні стегна (19,6-41,2 %), з післяопераційною летальністю від 8,9 до 25 %, і загальною – 5,6-13,5 % [9, 17].

Синдром стопи діабетика вважається основною медико-соціальною проблемою як для пацієнтів, так і для систем охорони здоров'я не лише в Україні, а й в усьому світі. Частота поширення хронічних ранових дефектів м'яких тканин нижніх кінцівок становить від 4 до 15%. Від усіх госпіталізованих осіб із діабетичною стопою (ДС), хворі із трофічними виразками стоп становлять 6–10%, а термін їх перебування у стаціонарі на 60% довший, у порівнянні з пацієнтами без порушення цілісності шкірних покривів [17-19].

Незважаючи на те, що спектр і розповсюдженість захворюваності на СДС у різних регіонах світу відрізняється, в більшості пацієнтів простежуються ідентичні шляхи утворення виразок. Причиною виникнення та розвитку трофічної виразки у людини із ЦД є наявність декількох факторів ризику, причому провідну роль відіграють діабетична периферична невропатія та захворювання периферичних артерій. Формування такої виразки зазвичай проходить у 3 стадії. Початкова стадія – розвиток мозолі, що є результатом невропатії. Моторна невропатія спричиняє фізичну деформацію стопи, а сенсорна невропатія спричиняє втрату чутливості, що призводить до травми. Висихання шкіри через вегетативну невропатію також є ще одним сприяючим фактором. Часте травмування мозолі призводить до підшкірного крововиливу, який згодом роз'їдається і перетворюється на виразку. Невропатія призводить до втрати чутливості з подальшою деформацією стопи. У таких хворих навіть незначне травмування може пришвидшити виразкування стопи [17, 20].

Основною причиною розвитку діабетичної стопи у хворого з діагнозом ЦД є висока концентрація цукру в крові. В наслідок цього порушується провідність і стан судин, а також виникає непомітне для пацієнта трофічне ураження тканин. Попри це існують й інші, не менш важливі фактори, що сприяють розвитку СДС, зокрема:

- порушення кровообігу;
- травми кінцівки;

- розвиток грибка стопи або нігтів, які сприяють швидкому збільшенню виразки;
- надлишкова вага, ожиріння;
- врослий ніготь, що провокує пошкодження та інфікування тканин стопи;
- невропатичні захворювання, при яких знижується чутливість кінцівки;
- постійний тиск на стопу протягом декількох годин призводить до локального ішемічного некрозу (наприклад, при носінні тісного взуття);
- біопсихосоціальні фактори (наприклад, депресія, хронічний стрес) [18, 21, 22].

На початковому етапі розвитку діабетичної стопи яскравої симптоматики не спостерігається, тому пацієнти, як правило, звертають увагу на таке ускладнення вже тоді, коли відбуваються серйозні структурні зміни в тканинах.

Останніми роками, фахівці галузі охорони здоров'я все частіше висловлюють думку щодо ролі генетики, зокрема епігенетичних модифікацій, у патогенезі одного з найбільш важких ускладнень цукрового діабету – СДС. Незважаючи на корекцію глікемії, хронічне підвищення рівня глюкози у деяких хворих на діабет призводить до епігенетичних змін, відомих як «метаболічна пам'ять». Такі зміни є причиною формування класичних судинних ускладнень, включно з «діабетичною стопою».

Епігенетичні модифікації, спричинені «метаболічною пам'яттю», впливають на різні молекулярні мішені, зокрема, мікроРНК та однонуклеотидний поліморфізм деяких генів, що кодують білки, які залучені до чотирьох стадій загоєння діабетичної виразки [23].

Таким чином, особливістю СДС є його мультифакторність – складне поєднання системних та локальних механізмів патогенезу, а також генетичних факторів, що призводить до цілого комплексу непередбачуваних та тяжко

прогнозованих, у кожному конкретному випадку, клінічних проявів та, відповідно, тяжкістю вибору адекватної персоналізованої лікувальної тактики [6].

### **1.3. Аналіз загальноприйнятих схем лікування цукрового діабету 2-го типу, ускладненого синдромом стопи діабетика з використанням антимікробних препаратів**

Захворювання на цукровий діабет, та його ускладнення мають не лише медико-соціальне значення. Доволі вагомими є й економічні витрати. Особливо гостро питання раціонального використання коштів постає в умовах обмеженості фінансових ресурсів і тотальної економії через складну економічну ситуацію та воєнний стан.

Загальноприйняті світові економічні втрати від діабету оцінюються в 0,8 %-1,8 % від ВВП, в той час, як в Україні вони становлять 1–2,5 % (36-104 млрд грн на рік): прямі медичні – 65 % всіх економічних втрат, а 35 % складає ефект від передчасної втрати працездатності та смертності [10]. За даними міжнародного дослідження, проведеного науковцями з університету Гьотінгена, очікується збільшення міжнародних витрати, пов'язаних з цим захворюванням у 2030 році до 2,0% [24, 25].

З огляду на те, що число хворих на ЦД-2 щорічно стабільно збільшується і продовжуватиме рости, а також на чималу кількість ускладнень з подальшою інвалідизацією, які супроводжують дане захворювання, питання адекватної терапії постає особливо гостро. На сьогодні не існує загальновизнаного алгоритму лікування цієї категорії хворих. [17]. Зважаючи на це формування лікувальної тактики ЦД-2 з СДС має бути комплексним через велику кількість факторів, що впливають на його перебіг, а саме: гіперглікемія, невропатії, мікросудинні ускладнення, гіпоксія, анемія, трансепідермальна втрата води, бактеріальний мікробіом, рН шкіри, зниження рівня імунного захисту та психологічні розлади [1].

Якісна оцінка значущості кожного патогенетичного чинника у конкретного пацієнта дає можливість визначити першочерговість та другорядність дій, які будуть направлені на збереження опорної функції кінцівки та уникнення ампутації.

На сьогодні, комплекс лікувальних заходів для хворих на ЦП-3 з СДС поділено на окремі ланки. Першою вважається консервативне лікування, яке включає:

- нормалізацію глікемії за допомогою правильно підібраної інсулінотерапії;
- раціональну антибіотикотерапію;
- лікування діабетичної нейропатії;
- корекцію порушень мікроциркуляції.

Друга ланка спрямована на хірургічне вирішення проблем, пов'язаних з СДС. Окрім цього, такі пацієнти потребують корекції кровотоку на рівні мікроциркуляторного русла та покращення реологічних властивостей крові. Особливу увагу звертають на гемореологічні порушення, корекцію яких проводять шляхом застосування антикоагулянтів, ангіопротекторів, спазмолітиків [5, 26-28].

Вагомим аспектом передопераційної підготовки і післяопераційного ведення хворих на ЦП-2, ускладнений СДС є раціональна антибіотикотерапія. Підбір антибіотиків і шляху їх введення повинен здійснюватися індивідуально, виключно за результатами мікробіологічного дослідження в залежності від важкості перебігу захворювання та імунної компетентності пацієнта. Таким чином, при лікуванні інфікованих виразок у хворих доцільно використовувати антибактеріальні препарати (АБП) широкого спектру дії з низьким рівнем антибіотикорезистентності [5, 29].

Згідно чинного протоколу лікування МКХ 10: E10.4, E10.5, E10.6 початковий етап антибіотикотерапії при легкій або помірній інфекціях (з урахуванням золотистого стафілокока та стрептококів) передбачає застосування: напівсинтетичного пеніциліну – амоксицилін із клавулановою

кислотою, цефалоспорин I генерації – цефалексин, еритроміцин – у період вагітності, доксициклін. Враховуючи результати мікробіологічного дослідження, при тяжких інфекціях – ципрофлоксацин або левофлоксацин в комбінації з комбінації з кліндаміцином; піперацилін з тазобактамом; цефтазидим з метронідазолом, гентаміцин та флуклоксацилін. У випадку присутності метицилін резистентних стафілококів (MRSA) доцільно використовувати ванкоміцин. При помірних/тяжких ГНУ можна застосувати також: ампіцилін в поєднанні з сульбактамом, цефтріаксон, лінезолід, даптоміцин, ертапенем. Тривалість курсу стандартної антибактеріальної терапії базується на клінічній оцінці і становить мінімум 7 днів.

В раз наявності *Pseudomonas aeruginosa*, як альтернативу можна використати піперацилін в поєднанні з тазобактамом, кліндаміцин із ципрофлоксацином та гентаміцин [30, 31].

Тривалість антибіотикотерапії при 2-му ступені за класифікацією PEDIS та рекомендаціями Infectious Diseases Society of America (IDSA) – 1–2 тиж., при 3-му і 4-му ступенях — 2–4 тиж., до моменту усунення інфекції, а не загоєння виразки.

Таким чином, активна раціональна антибактеріальна терапія (АБТ) разом із хірургічним компонентом або санацією є важливою складовою комплексного вирішення проблеми лікування хронічних ГНУ в контексті СДС.

Останніми роками, у загальноприйнятій схемі лікування ЦД-2 ускладненого СДС, все частіше починають включати додаткові методи лікування, зокрема гіпербарична оксигенація, фактор стимуляції загоєння ран, терапія стовбуровими клітинами, а також вакуум-терапія, розвантаження стопи, реваскуляризація кінцівки [32].

Важливо зазначити, що при своєчасній, оптимальній, комплексній терапії та постійній профілактиці ЦД-2 із СДС можна уникнути до 85 % від загального числа ампутацій.



## РОЗДІЛ II

### МАТЕРІАЛИ ТА ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### **2.1. Цефтріаксон як препарат для усунення мікробної контамінації гнійно-некротичних виразок в контексті ЦД 2-го типу**

Серед глобальних проблем сучасного людства доволі гостро постає питання стійкості мікробів до антибактеріальних препаратів (антимікробна резистентність). Це явище призводить до зниження ефективності ліків під час лікування, а отже, і до збільшення частоти показників смертності.

Основними причинами розвитку антибіотикорезистентності є: фактори навколишнього середовища, які спричинюють виникнення генетичних мутацій бактеріальних клітин, тим самим пригнічуючи активний компонент антибіотиків; нераціональне застосування антибіотиків у ветеринарії, в закладах охорони здоров'я; самолікування тощо.

Швидкість, з якою формується і розповсюджується стійкість мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів, вражає, адже препарати, які ще декілька років тому були ефективними, сьогодні втрачають свої позиції і їх використання вимушено обмежується [33, 34]. Такий стан речей викликає неабияке занепокоєння, оскільки провідну роль у розвитку та перебігу ГНУ у пацієнтів з ЦД відіграють патогенні та умовно-патогенні мікроорганізми. Аналіз літературних джерел показує, що основними чинниками розвитку резистентності до АБП в окремих випадках можуть бути: попередні курси АБТ та її тривалість, частота госпіталізацій з приводу виразки, тривалість перебування у стаціонарі і наявність остеомієліту [35].

На сьогодні грамнегативні мікроорганізми набули клінічної значущості у хворих з ГНУ. Окрім цього, спостерігається зростання ролі мікробних асоціацій грампозитивної та грамнегативної умовно-патогенної мікробіоти, виділених з ранових поверхонь. Мікробіологічна оцінка чутливості умовно-патогенних збудників гнійних інфекцій до антибіотиків є важливою підставою

для підбору раціональної АБТ, що лежить в основі ефективного етіотропного лікування хворих з гнійними виразками.

Через стійкість до антибіотиків, яка невпинно зростає та поширюється доволі гостро постає питання підбору ефективного препарату для усунення мікробної контамінації. Слід відмітити, що особливістю хірургічних гнійних інфекцій є біологічна перебудова мікрофлори в бік селекції антибіотикорезистентних штамів під впливом антибіотиків, а це в свою чергу значно знижує ефективність консервативних методів лікування хворих із гнійними рановими процесами [35, 36].

Правильна стратегія лікування ЦД-2 з СДС та вибір АБП повинні враховувати місцевий бактеріологічний профіль (стрептококи, MRSA, аеробні грамнегативні бацили та анаероби), який може стати причиною гнійних ускладнень. Такий підхід дозволить уникнути невиправданих економічних витрат на охорону здоров'я, пов'язаних з неправильним використанням антибіотиків широкого спектру дії.

При легких формах ГНУ зазвичай використовують антибіотики, які впливають на мікробіоту шкіри, включаючи стрептококи та золотистий стафілокок. До таких належать: цефалексин, диклоксацилін, амоксицилін-клавуланат або кліндаміцин. У випадку інфекції, спричиненої *S. aureus* (MRSA), застосовують кліндаміцин, триметоприм-сульфаметоксазол, міноциклін або лінезолід. Якщо виявлено грамнегативні бактерії, то рекомендовано використання подвійної АБТ: триметоприм-сульфаметоксазол у поєднанні з амоксицилін-клавуланатом або кліндаміцин з фторхінолонами.

У випадку інфекцій середнього і важкого ступеня для усунення MRSA зазвичай використовують ванкоміцин, лінезолід або даптоміцин. Ампіцилін-сульбактам, піперацилін-тазобактам, меропенем або ертапенем рекомендовано призначати пацієнтам з гнійно-некротичними інфекціями, спричиненими грамнегативними факультативними анаеробами. Як альтернативу доцільно обирати цефтріаксон, цефепім, левофлоксацин, моксифлоксацин або азтреонам в поєднанні з метронідазолом [30, 31, 35, 37].

Об'єктом дослідження обрано антимікробний препарат – цефтріаксон. На сьогодні його широко застосовують при інфекційних ураженнях, спричинених чутливими до нього мікроорганізмами, зокрема: інфекціях дихальних шляхів, включаючи пневмонію; захворюваннях ЛОР-органів; інфекціях сечостатевої системи (включаючи пієлонефрит і гонорею); сепсисі та септицемії; інфекціях кісток, суглобів, м'яких тканин, а також ранових інфекціях.

Цефтріаксон належить до цефалоспоринів III покоління широкого спектру дії, характеризується тривалим періодом напіврозпаду та пролонгованим ефектом (до 24 год.). Механізм його бактерицидної дії базується на пригніченні активності ферменту транспептидази, порушенні біосинтезу пептидоглікану клітинної стінки мікроорганізмів. Залишок цефалоспоринової кислоти містить бета-лактами спільно з дигідрометагідразиним кільцем. Препарат активний відносно грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів: факультативних анаеробних – *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, б-гемолітичних стрептококів групи А (*S. pyogenes*), стрептококів групи В (*S. agalactiae*), *S. viridans*, *S. bovis*, неентерококових стрептококів групи D, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, різновидів *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *P. vulgaris*, *Providencia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*; облігатних анаеробів – *Clostridium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*; мікроаерофілів – *Treponema pallidum* [38].

Використання цефтріаксону зумовлено його фармакокінетичними особливостями, що забезпечують ефективну антибактеріальну терапію, сповільненим виведенням із організму, широким спектром дії. Даний антибіотик чинить бактерицидну дію вже в перші години після введення. Максимальна його концентрація в плазмі крові після внутрішньом'язового введення досягається вже через 2–3 год, а при внутрішньовенній інфузії — через 30 хв.

У випадку ЦД-2, ускладненого СДС цефтріаксон можна застосовувати як самостійно, так і в поєднанні з іншими антибактеріальними препаратами. Найпоширенішою комбінацією є цефтріаксон і метронідазол, а також можливе поєднання 3-х антибіотиків: цефтріаксон, метронідазол і меропенем [39].

Частота призначень цефтріаксону як в умовах стаціонару, так і для амбулаторного лікування доволі висока. Це пояснюється ефективністю препарату, можливістю введення як внутрішньовенно, так і внутрішньом'язово.

## **2.2. Особливості дослідження мікробного різноманіття ранового вмісту, отриманого від хворих на ЦД-2 з СДС**

У дослідження залучено 80 хворих на ЦД-2 з СДС віком від 45 до 75 років, які перебували на лікуванні у КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги» з лютого по жовтень 2023р. У всіх пацієнтів діагностовано ЦД 2-го типу: в стадії субкомпенсації – 93,3 % осіб та декомпенсації – 6,7 %. Пацієнти поступали з вираженим гнійно-некротичним ураженням різних ділянок стопи. За етіологічним чинником виявлено змішану форму СДС.

Всім пацієнтам, залученим у дослідження, було показано хірургічне втручання з приводу синдрому діабетичної стопи, ускладненого ГНУ.

З метою призначення раціональної антибіотикотерапії, усім пацієнтам проведено бактеріологічне дослідження гнійних виділень з ран із верифікацією мікробіоти. Для цього забір біологічного матеріалу (гній, ексудат, рановий вміст) з ранових поверхонь здійснювали в асептичних умовах за допомогою стерильних тампонів до початку використання АБП. Попередньо шкіру навколо країв рани обробляли 70 % спиртом. Матеріал для дослідження брали від центру до периферії поверхні рани двома стерильними тампонами. Перший тампон було використано для приготування мазка-препарату, який зафарбовували за методом Грама. Другим тампоном методом

проводили посів клінічного матеріалу на поверхні щільних поживних середовищ з метою проведення бактеріологічного аналізу.

З метою ідентифікації аеробних мікроорганізмів матеріал висівали на живильні середовища: кров'яний агар, жовтково-сольовий агар, цукровий бульйон та сироватковий агар, середовище Ендо для ентеробактерій (виробник – Biolife Italiana S.r.l.), посіви поміщали в термостат та інкубували при +37 °С впродовж 24 год. Посіви ретельно оглядали і при наявності росту у вигляді колоній, чисті культури культивували на скошеному агарі.

Для визначення грибів роду *Candida* використовували середовище Сабуро (ТОВ ФАРМАКТИВ, Україна) з подальшою інкубацією в термостаті при +27–30 °С протягом 5 діб. Родову ідентифікацію мікроорганізмів здійснювали за морфологічними, тинкторіальними, культуральними, та біохімічними властивостями.

Для визначення чутливості виділених ізолятів патогенних мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів використовували якісний метод Кірбі-Бауера з використанням стандартних дисків. Чисті культури бактерій культивували на середовищі Мюллера–Хінтона, а гриби – на середовищі Сабуро. У дослідження тестували такі антибіотики: ципрофлоксацин, цефтазидин, левоміцетин, амікацин, азитроміцин, цефтріаксон, доксициклін, еритроміцин, метицилін, тігециклін, ванкоміцин, ертапенем. Оцінку та аналіз результатів проводили за визначенням діаметрів зон затримки росту відповідно до стандартних табличних даних [40].

Статистичну обробку цифрових даних здійснювали за допомогою програмного забезпечення Excel (Microsoft, США) та програми Statistica 10.0.

### **2.3. Особливості фармако-економічного аналізу витрат на фармакотерапію ЦД-2, ускладненого СДС**

В умовах світової політичної та економічної нестабільності для більшості країн світу, а особливо для України, доволі важливою проблемою є обмеженість фінансових ресурсів. Особливо гострою та актуальною вона є у

системі охороні здоров'я, адже підвищення видатків супроводжується паралельним зростанням потреб на її діяльність. Значна частина фінансів витрачається на лікарські засоби (ЛЗ), вартість яких також постійно зростає. Це зумовлює необхідність оптимізації витрат в частині медикаментозного забезпечення. З огляду на це, одним із шляхів вирішення фінансових питань щодо надання населенню медичної допомоги належної якості є раціональне використання наявних ресурсів через економічно-обґрунтоване призначення ЛЗ на основі оцінки ефективності, безпечності та вартості лікування відповідно до положень медико-технологічних документів системи стандартизації медичної допомоги, а також згідно з інструкції для медичного застосування ЛЗ. [41, 42].

На сьогодні в Україні та світі спостерігаються високі показники захворюваності населення на ЦД-2 з різного роду ускладненнями. Відповідно до цього, відбувається й ріст витрати на його лікування на тлі низької купівельної спроможності. Медикаментозна терапія цукрового діабету характеризується різноплановим характером, а це, в свою чергу, зумовлює необхідність моніторингу раціональності та коректності застосування лікарських засобів й витрат на них. Таким чином, досить важливо оцінити наявну ситуацію та тенденції щодо призначення цих засобів, проаналізувати відповідність фармакотерапії діючим клінічним протоколам лікування та, при необхідності, поліпшити її через оптимізацію витрат.

Одним з ефективних шляхів вирішення проблеми поліпшення якості медичної допомоги з подальшою оптимізацією витрачання фінансових ресурсів на її надання є впровадження та використання методології клініко-економічної оцінки якості фармакотерапії. З цією метою можуть бути використані такі методи клініко-економічного аналізу:

- VEN-аналіз,
- ABC-аналіз,
- частотний аналіз.

Їх використання є доцільним як для ретроспективної оцінки доцільності витрачання ресурсів на фармакотерапію, так і для розрахунку потреби у коштах на її забезпечення. На основі результатів такого сукупного інтегрованого аналізу можна проводити конкретні заходи щодо оптимізації фармакотерапії [41].

АВС-аналіз – метод розподілу лікарських препаратів/послуг за часткою витрат у загальній структурі витрат від найбільш затратних до найменш витратних відповідно до їх фактичного використання за певний період. Він полягає в розподілі лікарських препаратів за групами (групи А, В, С) залежно від частки грошових витрат на їхнє використання в загальному обсязі витрат на ЛЗ протягом певного періоду (один місяць, півроку, рік):

- група А (найбільш витратні) – ЛЗ, на які витрачається основний (80 %) обсяг фінансових ресурсів;
- група В (середньовитратні) – ЛЗ, на які витрачається 15 % коштів;
- група С (найменш витратні) – ЛЗ, на які в сукупності витрачається не більше 5 % загальної суми витрат.

Даний аналіз належить до математично-статистичних методів і ґрунтується на принципі Парето: витрати на придбання лише 15-20 % ліків потребують 80 % коштів, а також дає змогу визначити найбільш вартісні лікарські засоби та вироби медичного призначення. З огляду на це, раціональний відбір препаратів групи А дозволить оптимізувати витрати на медикаментозне забезпечення [42, 43].

В закладах охорони здоров'я АВС-аналіз використовується з метою оптимізації та раціонального використання ресурсів на закупівлю ЛЗ. Він показує чітку та об'єктивну картину структури витрат на медикаменти. На підставі отриманих результатів можна приймати адміністративно-управлінські рішення щодо коректного використання ліків, визначати високозатратні медикаменти і здійснювати пошук можливостей їх заміни на більш дешеві аналоги.

VEN-аналіз входить до складу клініко-економічного аналізу і дозволяє оцінити, наскільки фармакотерапія хворих із певною патологією відповідає поточним стандартам та клінічним протоколам. Він використовується для розподілу ЛЗ, що призначаються пацієнтам під час лікування певного захворювання, на три категорії за ступенем їхньої важливості, а саме:

- «V» (vital) – життєво необхідні ЛЗ;
- «E» (essential, необхідні) – ЛЗ, які ефективні при лікуванні менш небезпечних захворювань;
- «N» (non-essential) – другорядні ЛЗ, ефективність яких не доведена (важливість сумнівна).

Даний аналіз поділяється на два типи: експертний та формальний, однак в практичній діяльності рекомендується використовувати саме другий. VEN-аналіз призначення ліків для конкретного захворювання можна проводити двома способами: за асортиментом, що включає найменування та кількість призначень препаратів різних категорій V, E, N, а також за витратами, враховуючи розмір і частку витрат на ЛЗ різних категорій.

Основною метою проведення такого роду аналізу є встановлення пріоритетів між різними лікарськими засобами при їх призначенні та закупівлі [42, 44].

Частотний аналіз – це форма кількісного аналізу, який відображає частоту призначення конкретного ЛЗ або групи таких засобів, а також їхню відсоткову частку у загальній кількості призначень.

Базуючись на результатах такого аналізу можна:

- визначити загальну кількість призначень певних ЛЗ;
- провести ранжування лікарських засобів, призначених пацієнтам, за частотою їх призначень від найвищої до найнижчої;
- визначити частоти призначення певного ЛЗ пацієнтам;
- визначити частки (у %) призначень певного ЛЗ в загальній структурі призначень;



- визначити частоти призначення певного ЛЗ при конкретному захворюванні.

Для проведення часточного аналізу використовують такі формули:

$$1. \text{ Частота призначення ЛЗ} = \frac{\text{Кількість хворих, яким призначався ЛЗ}}{\text{Загальна кількість хворих, листи призначень яких аналізували}} \times 100$$

$$2. \text{ Частка ЛЗ у загальній кількості призначень} = \frac{\text{Кількість випадків призначень ЛЗ}}{\text{Загальна кількість призначень усіх ЛЗ}} \times 100$$

$$3. \text{ Частота призначення ЛЗ при певному захворюванні} = \frac{\text{Кількість випадків призначень ЛЗ при певному захворюванні}}{\text{Загальна кількість хворих з певним захворюванням, листи призначень яких аналізували}} \times 100$$

Зважаючи на потреби сфери охорони здоров'я, доцільно проводити частотний аналіз у вигляді ранжування лікарських препаратів за частотою їх призначень від найбільшого до найменшого, використовуючи торгові назви (ТН). Застосування саме такого варіанту аналізу дає змогу визначити пріоритети лікарів щодо призначення ЛЗ, а також встановити відповідність фармакотерапії переліку ліків, що призначаються при лікуванні того чи іншого захворювання.

Досить часто в закладах охорони здоров'я проводять частотний аналіз за міжнародними непатентованими назвами (МНН). Такий підхід дозволяє оцінити якість медикаментозної терапії шляхом співставлення протоколів лікування та клінічних рекомендацій щодо певного захворювання.

Звертає на себе увагу частотний аналіз за фармакологічними групами, оскільки за його допомогою можливо визначити провідні напрямки терапії захворювань та оцінити рівень забезпечення лікарськими засобами через порівняння протоколів лікування, діючих клінічних рекомендацій та отриманих результатів [42].

Описаний метод аналізу забезпечує визначення найчастіше призначуваних препаратів, а також тих, що застосовуються дуже рідко і, таким

чином, дає можливість коригування обсягів закупівлі ЛЗ з урахуванням їх вартості та моніторингу впровадження клінічних протоколів у лікувальний процес.

## РОЗДІЛ ІІІ

### МІКРОБІОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ РАНОВОГО ВМІСТУ ХВОРИХ НА ЦД-2 З ГНІЙНО-НЕКРОТИЧНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ

#### 3.1. Характеристика мікробного профілю ранового вмісту у пацієнтів з ЦД-2, ускладненого СДС

Синдром діабетичної стопи вважається патологічним станом у хворих на ЦД-2. Він розвивається внаслідок ураження периферичних нервів, судин, шкіри, м'яких тканин, кісток і суглобів, та характеризується появою виразок, кістково-суглобовими ураженнями, розвитком гнійно-некротичних процесів. Трофічні виразки складають близько 85 % таких уражень.

Аналіз багатьох досліджень доводить, що причиною гнійно-некротичних виразок легкого та помірного ступеня важкості при ЦД є грампозитивні бактерії. Водночас тяжкі або хронічні форми інфекції частіше характеризуються полімікробним характером. Найчастіше, серед грампозитивних бактерій висівають стафілококи (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*). Гемолітичні стрептококи верифікуються значно рідше. Грамнегативні аеробні бактерії зазвичай представлені мікроорганізмами з групи *Enterobacteriaceae* та *Pseudomonas* [45, 46].

Анаеробні бактерії вважаються основними збудниками, здебільшого у пацієнтів з ішемічною формою СДС або гангреною. Вони складають до 50 % від всіх виділених ізолятів. Існують припущення, що *Corynebacterium* spp. можуть відігравати патогенну роль навколо некротичних тканин [45, 47].

Видовий склад мікроорганізмів, збудників гнійних інфекцій варіабельний та різноманітний. Доволі часто спостерігається приєднання внутрішньо-лікарняних штамів, основними рисами яких є високий рівень вірулентності та стійкість до антибіотиків.

Патологічний матеріал для визначення видового складу мікроорганізмів, які спричинюють та сприяють розвитку нагноєння кінцівок

при цукровому діабеті отримували від пацієнтів, серед яких частка чоловіків становила 66,25 %, жінок – 33,75 %, а середній вік становив 61-70 років та 70 і вище, відповідно (табл. 3.1). Таким чином, гендерний розподіл показав, що серед хворих чоловіки більш схильні до розвитку ЦД-2 з ускладнення СДС, у порівнянні з жінками.

Таблиця 3.1

Віковий розподіл пацієнтів з ЦД-2 та СДС

Вік	Жінки %	Чоловіки %
	(33,75) (n=27)	(66,25) (n=53)
До 50 років	22,20 (6)	22,64 (12)
51-60	22,20 (6)	24,52 (13)
61-70	37,03 (10)	24,52 (13)
Після 70	18,51 (5)	28,30 (15)
Всього: 80		

За результатами бактеріологічного дослідження ранового вмісту було виявлено такі мікроорганізми як: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Corynebacterium* spp., *Escherichia coli*, *Proteus* spp. та гриби роду *Candida* spp.

Численні мікробіологічні дослідження показують, що *S. aureus* та *S. haemolyticus*, які зазвичай зустрічаються як коменсальні мікроорганізми шкіри та верхніх дихальних шляхів, залишаються одними з основних збудників ГНУ при цукровому діабеті 2-го типу. Частота виявлення таких мікроорганізмів становить від 28 до 40 %. [1, 45, 47, 48, 49]. Отримані результати узгоджуються з літературними даними, адже серед виділених бактерій з високою частотою (30 %) зустрічалися саме *S. aureus* та *S. haemolyticus* (мал. 3.1).



Мал. 3.1 Бактерійний профіль ранового вмісту, одержаного від хворих на ЦД-2 з гнійно-некротичними ускладненнями

Такий відсоток ідентифікації вказаних мікроорганізмів ймовірно зумовлений їх культуральними особливостями: здатність рости на простих живильних середовищах за нормальних лабораторних умов. Таким чином, саме стафілококи є основними колонізаторами хронічних ран з нагноєнням.

Наступни за поширеністю у мікробіомі гнійної рани на фоні цукрового діабету була грамнегативна паличка *Klebsiella* spp.. Її частота виділення серед бактерій становила 11 % (мал. 3.1). Отримані результати узгоджуються з даними інших дослідників, які показали, що *Klebsiella* spp. була причиною виникнення некротичного ураження стопи у 7 – 11,9 % [39, 50]. Відомо, що даний мікроорганізм є причиною численних інфекцій верхніх дихальних шляхів та виступає одним із головних факторів розвитку захворювань шлунково-кишкового тракту. Нагальною проблемою сьогодення є виникнення та зростання кількості інфекцій, викликаних штамами *Klebsiella* spp., що характеризуються стійкістю до антибактеріальних препаратів [48]. Мультирезистентні бактерії здатні обтяжувати перебіг інфекційного процесу

в порівнянні з чутливими штамми цього мікроорганізму. Існує ряд досліджень, які вказують на те, що *Klebsiella* spp., як самостійно, так і в мікробних асоціаціях, здатна викликати гнійно-некротичні процеси при діабетичній стопі [49, 50].

Мікробіологічне дослідження виразок при СДС показало наявність у біоматеріалі таких бактерій, як *Corynebacterium* spp. Ці організми є частиною нормальної мікробіоти слизових оболонок і здорової шкіри, особливо у таких ділянках, як стопи та вважаються колонізуючими, а не патогенними бактеріями. Деякі види асоціюються з інфекціями сечовивідних шляхів, респіраторними інфекціями, інфекціями хірургічних ран та ендокардитом. Однак, коли коринебактерії верифікуються при інфекціях тяжкого ступеня, включаючи остеомієліт, вони можуть проявляти патогенні властивості. В таких випадках їх присутність сприяє розвитку патогенної біоплівки. Згадане явище особливо характерне для хронічних ран в осіб з діабетом, які відзначаються ослабленою імунною відповіддю. Деякі види асоціюються з інфекціями сечовивідних шляхів, респіраторними інфекціями, інфекціями хірургічних ран та ендокардитом. Нещодавно були виявлені патогени із значним тропізмом до кісток і суглобів, серед яких найпоширенішим є *Corynebacterium striatum*. На сьогодні, даний мікроорганізм вважається новим збудником глибоких інфекцій діабетичної стопи з частотою виявлення 4-10 % [47, 50, 51], що корелює з отриманими нами результатами, оскільки частота визначення коринебактерій становила 9 % (мал. 3.1).

Більшість гнійних інфекцій шкіри зумовлені наявністю стафілококів, однак їх важкість залежить від наявності різних видів *Pseudomonas* spp, *E. coli* та *Proteus* spp [52]. За результатами мікробіологічного дослідження ці мікроорганізми зустрічалися з частотою менше 10 %: *P. aeruginosa* – 6 %, *E. coli* – 5 % та *Proteus* spp. – 5 % (мал. 3.1). Отримані результати узгоджуються з даними літератури, де показана частота виділення таких бактерій в межах 17,09 – 4 % [45, 50, 52].

Зазвичай *P. aeruginosa* при ГНУ верифікується доволі рідко. Групою науковців показано, що у пацієнтів з СДС на фоні ЦД-2 частота виділення цього мікроорганізму становить 7 % [39, 50]. *P. aeruginosa* – патоген, який часто спричиняє тяжкі ушкодження тканин при діабетичних виразках стопи. Доволі часто наявність синьогнійної палички призводить до сепсису та ампутації. Патогенність цих бактерій ґрунтується на здатності виробляти різноманітні токсини, протеази та протистояти фагоцитозу. Останнім часом, даний мікроорганізм стали все частіше виділяти з гнійних осередків. Клінічні ізоляти *P. aeruginosa*, одержані з хронічних рани, зазвичай є стійкими до багатьох препаратів, що утруднює застосування антибіотикотерапії [52].

У 4% випадків, окрім вище описаних мікроорганізмів виділялися гриби роду *Candida*. Можливо, їх поява пов'язана із зниженням імунітету на фоні ЦД-2.

Як показують отримані результати дослідження та літературні дані, численні гнійно-виразкові ураження шкірних покривів у хворих на ЦД-2 зазвичай носять полімікробний характер. Бактерії можуть існувати в рані у вигляді багатошарових мікробних асоціацій, так званих біоплівки, оточених самостійно виробленим захисним позаклітинним "слизом". Така структура захищає мікробні клітини від антибактеріальних препаратів та імунної системи організму, дозволяючи бактеріям розмножуватися і перешкоджати загоєнню ран і, як наслідок робить таку інфекцію важкою в лікуванні.

### **3.2. Дослідження ефективності використання антибіотиків, як одного із компонентів комплексної терапії СДС на фоні ЦД-2**

Одним із найважливіших компонентів комплексного консервативного лікування діабетичної виразки є антибактеріальна терапія, адже без коректного своєчасного лікування у пацієнтів можливий розвиток синдрому токсичного шоку, що призводить до поліорганної недостатності.

На сьогодні стійкість збудників до антибіотиків вважається доволі вагомою проблемою у пацієнтів з ГНУ.

Згідно рекомендацій Товариства інфекційних хвороб Америки (ISDA) щодо антибіотикотерапії середнього та тяжкого ступеня важкості синдрому діабетичної стопи, основними препаратами є: цефалоспорини другого та третього покоління, комбінація між  $\beta$ -лактамними антибіотиками, інгібіторами  $\beta$ -лактамаз та карбапенемами. Можуть бути використані також антибіотики широкого спектру дії: ертапенем, ампіцилін/сульбактам, іміпенем/циластин та піперацилін/тазобактам. Застосування всіх АБП повинно опиратися на бактерійний профіль ранового процесу [49].

Проведено дослідження не лише мікробного різноманіття при СДС, а й встановлена ефективність застосування антибактеріального засобу до конкретного виділеного збудника.

Чутливість виділених бактерій виявилася доволі варіабельною. Виділені клінічні ізоляти *S. aureus* та *S. haemolyticus* були чутливими в різній мірі до всі досліджуваних антибіотиків. Так, найбільш ефективними виявилися антибіотики тігециклін, який є представником групи гліцилциклінів, похідних тетрациклінового ряду, та ванкоміцин, який належить до групи глікопептидів і застосовується для лікування різного роду інфекцій, викликаних грам-позитивними бактеріями. Чутливість вказаних мікроорганізмів до цих АБП становила 89,6 % та 100 % відповідно (рис. 3.1; рис. 3.2; табл. 3.2). Зазвичай лікарі призначають своїм пацієнтам цефалоспорини, які хімічно та фармакологічно подібні до пеніциліну. Антибіотик цефтріаксон, який на сьогодні широко використовується для лікування більшості бактеріальних інфекцій і, за різними оцінками, є найуспішнішим із цефалоспоринів III покоління, показав значно нижчу ефективність: 51,7 % – у випадку *S. aureus* та 41,4% – у випадку *S. haemolyticus* (рис. 3.2; табл. 3.2). Отримані результати корелюють з літературними даними. Так, у роботі S.Shahrokh та співавторів відзначається стійкість *S. aureus* до вказаного АБП у 48 % випадків [45].





Рис. 3.1 Визначення чутливості до антибіотиків *S. aureus* методом Кірбі-Бауера з використанням стандартних дисків.

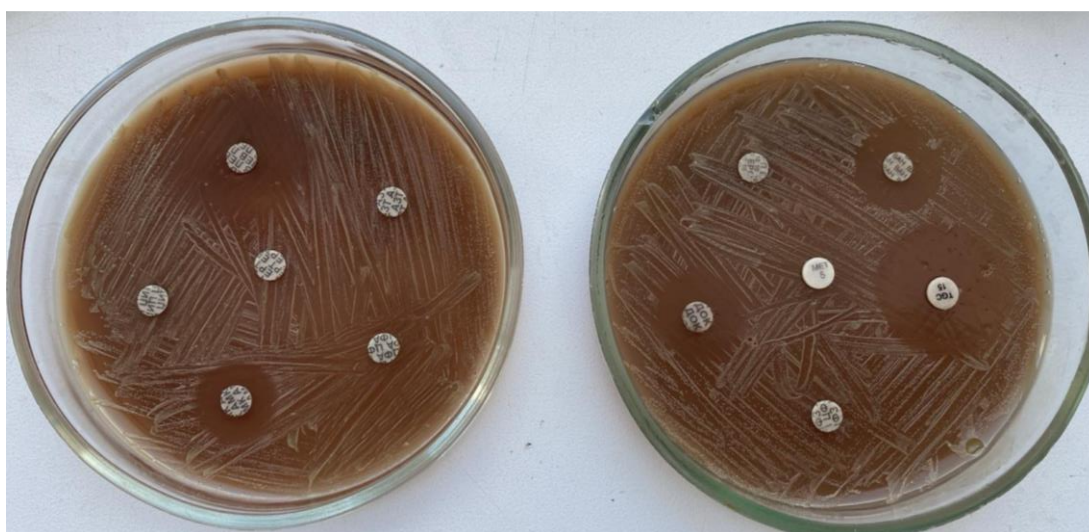


Рис. 3.2 Визначення чутливості до антибіотиків *S. haemolyticus* методом Кірбі-Бауера з використанням стандартних дисків.

Аналогічні дані отримані в результаті тестування антибіотика ципрофлоксацину. Доволі висока чутливість *S. aureus* та *S. haemolyticus* (75,9 % і 62,1 % відповідно) (табл. 3.2) спостерігалася до амікацину –

напівсинтетичного антибіотика з групи аміноглікозидів III покоління, а також доксицикліну, який є напівсинтетичним антибіотиком з групи тетрациклінів широкого спектру дії. Показники ефективності інших досліджуваних АБП коливалися в межах 27,6 % – 51,7 % (табл. 3.2).

*Klebsiella* spp. виявилася резистентною до більшості залучених у дослідження антибіотиків, лише антибіотик доксициклін відзначався помірною ефективністю, яка становила 45,5 % (табл. 3.2). Чутливість вказаного патогена до тігецикліну, ванкоміцину, ертапенему та амікацину становила менше 30 %, хоча Хуеї Лі та співавтори відзначають високу чутливість (100 %) даного мікроорганізму до вказаних антимікробних препаратів [50]. Причиною розбіжності отриманих результатів та літературних даних, ймовірно, є той факт, що *Klebsiella* spp. все частіше виділяється з гнійних виразок у хворих на ЦД-2 як внутрішньолікарняний вид. Як відомо, такі види характеризуються мультирезистентністю, рівень якої в наслідок активного застосування АБП з кожним роком зростає.

На сьогодні вважається, що причиною ускладнення перебігу гнійно-некротичного процесу у хворих із СДС є наявність у рановому вмісті *P. aeruginosa*. За результатами бактеріологічного дослідження встановлено, що даний патоген характеризується високим рівнем стійкості до більшості досліджуваних АБП (табл. 3.2). Лише 3 з 12 залучених в дослідження антибіотики виявилися ефективними, а саме: амікацин, ванкоміцин та представник групи фторхінолонів II покоління – ципрофлоксацин. Чутливість *P. aeruginosa* до цих АБП становила 100 % (табл. 3.2). Отримані результати узгоджуються з літературними даними. Хуеї Лі та співавтори також виявили 100% чутливості синьогнійної палички до амікацину та ципрофлоксацину [50]. Ймовірно, висока резистентність цього патогену пов'язана із здатністю до бляшкоутворення. Саме тому, ВООЗ включила стійку до карбапенемів *P. aeruginosa* в перелік видів бактерій, для яких існує критична потреба в розробці нових антибіотиків з метою лікування інфекційних захворювань, викликаних цим збудником [53].

Таблиця 3.2

Антибіотикочутливість мікроорганізмів, виділених з гнійно-некротичних виразок хворих з СДС на фоні ЦД-2

<b>Бактерії</b> <b>Антибіотик</b>	<i>Klebsiella spp</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. haemolyticus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Corynebacterium spp</i>	<i>E. coli</i>	<i>Proteus spp</i>
Ципрофлоксацин	R	51,7%	41,4%	100%	R	100%	R
Цефтазидин	R	37,9%	27,6%	R	R	100%	R
Левоміцетин	R	62,1%	62,1%	R	50%	100%	100%
Амікацин	27,3%	75,9%	62,1%	100%	100%	100%	100%
Азитроміцин	R	27,6%	27,6%	R	R	100%	100%
Цефтріаксон	R	51,7%	41,4%	R	R	R	R
Доксициклін	45,5%	75,9%	62,1%	R	R	R	R
Еритроміцин	R	27,6%	34,5%	R	R	R	R
Метицилін	R	51,7%	34,5%	R	R	R	R
Тігециклін	27,3%	89,6%	100%	R	100%	100%	100%
Ванкоміцин	27,3%	89,6%	100%	100%	100%	R	R
Ертапенем	27,3%	51,7%	R	R	R	100%	100%

Примітка: R – резистентний.

Інші, виділені під час бактеріологічного дослідження мікроорганізми показали доволі різний рівень чутливості до досліджуваних АБП. Так, наприклад *Corynebacterium* spp, яка зазвичай є коменсальним видом шкірних покривів, виявилася резистентною до більшості антимікробних препаратів і лише 4 з них (амікацин, тігециклін, ванкоміцин та левоміцетин) показали позитивний результат. Рівень чутливості до вказаних препаратів коливався в межах 50-100 % (табл. 3.2). У праці Sun W. та співавторів також показана висока ефективність (100 %) антибіотика ванкоміцину та низька активність еритроміцину (рівень стійкості становив 91-100 %), ципрофлоксацину – 93,3 %, доксицикліну та тігецикліну – 77,8 % [54]. Оскільки спостерігається значна варіабельність резистентності вказаного патогена до антимікробних препаратів, зростає необхідність постійного моніторингу чутливості ізолятів недифтерійних коринебактерій. Зростаюча кількість досліджень демонструє актуальність дослідження резистентності недифтерійних коринебактерій, адже вони беруть участь у формуванні біоплівки, що підсилює формування стійкості та розвиток рецидивів різних інфекційних захворювань.

*E. coli* продемонструвала високий рівень чутливості (100 %) до таких антимікробних препаратів, як: ципрофлоксацину, цефтазидину, левоміцетину, амікацину, азитроміцину, тігецикліну та ертапенему (табл. 3.2). Інші науковці також відзначають високу ефективність вказаних антибіотиків. Наприклад, показана чутливість кишкової палички до ертапенему, яка становила 96,6 %, та амікацину – 93,3 % [50], ципрофлоксацину – 100 % [49]. Виявлено резистентність *E. coli* до цефалоспоринів третього покоління, а саме до цефтріаксону (табл. 3.2). Така стійкість ізолятів кишкової палички може бути пов'язана з широким розповсюдженням бета-лактамаз серед ентеробактерій [45].

Видовий склад діабетичної виразки носить полімікробний характер та представлений як грам-позитивними, так і грам-негативними мікроорганізмами. Серед останніх з помірною частотою виділяють *Proteus* spp, який належить до родини *Enterobacteriaceae*. Наявність цього

патогена у біоматеріалі, взятому від хворих на ЦД з СДС свідчить про серйозне ускладнення даного інфекційного процесу. За результатами антибіотикограми *Proteus* spp виявився стійким до більшої частини обраних АБП, лише левоміцетин, амікацин, азитроміцин, тігециклін та ертапенем показали високу ефективність (100 %) (табл. 3.2). Літературні дані свідчать про неоднозначну та варіабельну чутливість вказаного збудника до антибіотиків. Так, наприклад, Дзюбановський І.Я та Антощук Р.Я., а також Xuemei Li та співавтори відмітили високу ефективність цефтазидиму та цефтріаксону (84,6-100 % та 92,3 % відповідно) [46, 50]. Однак, результати, отримані в ході дослідження продемонстрували резистентність *Proteus* spp до цих антимікробних препаратів (табл. 3.2). Можна припустити, що в ході застосування АБП при лікуванні гнійно-некротичних інфекцій даний мікроорганізм набув стійкості до таких лікарських засобів. Окрім цього, існує ряд праць, які показують можливість *Proteus* spp брати участь у формуванні динамічних мікробних спільнот – біоплівки, а це в свою чергу ускладнює антибіотикотерапію, особливо у випадку діабетичної виразки [50, 55, 56].

Таким чином, опираючись на отримані результати, слід сказати, що терапія ДЦ-2, ускладненого СДС повинна бути комплексною, а встановлення мікробного різноманіття ранового вмісту діабетичної виразки та широка антибіотикограма мають бути в основі такого лікування, адже саме мікробіом рани визначає розвиток, протікання та ступінь ускладнення гнійно-некротичного процесу. Своєчасна, коректна антибіотикотерапія дозволяє запобігти ампутації кінцівок у таких пацієнтів.

## РОЗДІЛ IV

### ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИБІОТИКА ЦЕФТРИАКСОНУ ТА ДЕЯКИХ ІНШИХ АНТИМІКРОБНИХ ЗАСОБІВ У ХВОРИХ ЦД-2 З СДС

#### **4.1. Результати частотного аналізу фармакотерапії, проведеної хворим на цукровий діабет 2-го типу з синдромом діабетичної стопи**

В умовах обмеженості фінансових ресурсів гостро постає питання оптимізації використання лікарських засобів з метою підвищення їх доступності для широких верств населення. Вирішення цієї проблеми потребує суттєвих змін у системі охорони здоров'я із залученням фахівців фармацевтичної галузі.

З точки зору фармакотерапії, для покращення ефективності лікувального процесу необхідно раціонально призначати лікарські засоби, опираючись на оцінку ефективності, безпеки та вартості лікування. Така оцінка можлива через застосування клініко-економічних досліджень.

Одним з ефективних шляхів вирішення проблеми підвищення якості надання медичної допомоги з одночасною раціоналізацією її фінансування є використання фармакоекономічних методів аналізу, таких, як частотний, VEN-, ABC-аналіз та їх поєднання у вигляді сукупного інтегрованого аналізу, які допомагають встановити обсяг закупівлі конкретних ЛЗ та виявити життєво необхідні та важливі серед них [57-61].

Проведений нами частотний аналіз передбачав оцінку частоти використання ЛЗ за їх торговими назвами (ТН) та фармакологічними групами (згідно АТХ-класифікації) з метою оцінки раціональності розподілу витрат як пацієнтів, так і ЛПЗ (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

## Результати частотного аналізу ЛЗ для фармакотерапії СДС, ТОП-10

№ п/п	МНН	Код	Торгова назва / Лікарська форма	ЧП, %
1.	CEFTRIAZONE	J01D D04	Цефтриаксон / пор. д/р-ну д/ін по 1,0 № 1 у флак.	46,70%
2.	CEFAZOLIN	J01D B04	Цефазолін-БХФЗ / пор. д/р-ну д/ін. по 1,0 №1 у флак.	18,60%
3.	PIPERACILLIN and β-LACTAMASE INHIBITOR	J01C R05	Тазпен / пор. д/р-ну д/ін. та інф. по 4,0/0,5 №1 у флак.	16,30%
4.	METFORMIN	A10B A02.	Метформін-Тева / табл., в/плів. обол. по 1,0 №30 (15x2)	16,30%
5.	METRONIDAZOLE	J01X D01	Метронідазол / табл. по 250 мг № 20 (10x2)	11,60%
6.	METRONIDAZOLE	D06B X01	Метрогіл гель / д/зовн. заст. 10 мг/г по 30 г у тубах	11,60%
7.	INSULIN (HUMAN)	A10A B01	Актрапід НМ / р-н д/ін. 100 МО/мл по 10 мл №1 у фл.	9,30%
8.	ARGININE HYDROCHLORID	B05X B01	Тівортін / р-н д/інф. 42 мг/мл по 100 мл у пляш.	9,30%
9.	ELECTROLYTES IN COMBINATION	B05BB04	Реосорбілакт / р-н д/інф. по 200 мл у фл.	4,60%
10.	INSULIN ASPART	A10AB05	Новорапід Флекспен / р-н д/ін. 100 ОД/мл по 3 мл №5, шприц-ручки	4,60%

Відтак, при проведенні частотного аналізу первинних даних з листків призначень було створено вибірку з 46 торгових назв ЛЗ, які умовно були розподілені на три групи. До I групи віднесли ЛЗ з частотою призначення (ЧП) 40 % і більше, до II групи – від 20 % до 40 %, і до III групи – менше 20 %. За результатами розподілу встановлено, що лише один ЛЗ (Цефтриаксон, порошок для розчину для ін'єкцій по 1,0 № 1 у флаконах) має частоту

призначення більше 40 %; друга група налічує 5 ЛЗ, три з яких також відносяться до фармакологічної групи J 01; найвищу кількість ЛЗ налічує III група з середнім відсотком призначень 3,20 % — 36 ЛЗ.

Аналіз фармакотерапевтичної приналежності показав, що у листках призначень фігурують вісім фармакотерапевтичних груп ЛЗ. Дані, графічно представлені на рис. 4.1, ілюструють, що лідерами серед АТС-класифікаційних груп були: А 10 – «Антидіабетичні засоби» (23 %, лідер за ЧП – Метформін-Тева, табл. в/плів. обол.), J 01 – «Протимікробні засоби для системного застосування» (21 %, лідер за ЧП – Цефтриаксон, пор. д/р-ну д/ін.), B01 A – «Антитромботичні засоби» (18,6 %, лідер за ЧП – Тівортін, р-н д/інф) [62].

Решта фармакологічних груп відносяться до етіологічної терапії СДС у пацієнтів з ЦД 2 типу або патогенетичної терапії супутніх захворювань: M 01 – «Протизапальні та протиревматичні засоби» (14 %), C – «Засоби, що впливають на серцево-судинну систему» (11,7 %), D – «Дерматологічні засоби» (4,7 %), N02B – «Анальгетики та антипіретики» (4,7 %) тощо.

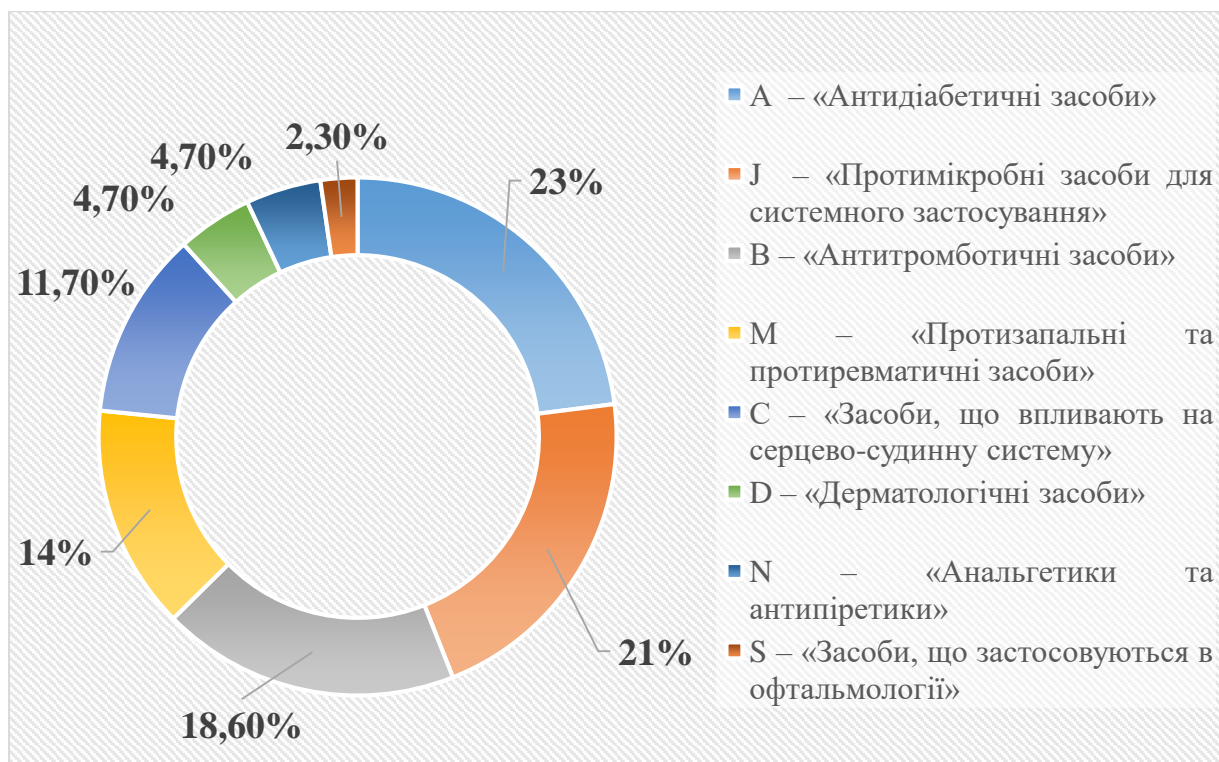


Рис. 4.1. Частота призначень ЛЗ за АТС-класифікаційними групами



Відповідно до частоти призначень ЛЗ за лікарськими формами було встановлено, що пероральні (таблетки вкриті оболонкою) і парентеральні ЛФ (розчини для ін'єкцій та інфузій) співвідносяться у рівній кількості 1:1, що дозволяє зберегти комплаєнс пацієнтів до ефективної фармакотерації в залежності від ступеню інфекції діабетичної стопи (ІДС). При легких інфекціях застосовують пероральний шлях введення (іноді тільки місцевий) антибіотика (АБ); інфекції помірної тяжкості і всі тяжкі форми починають із парентерального введення з подальшим переходом на пероральний шлях у клінічно стабільних пацієнтів.

Отримані результати частотного аналізу вказують на перевагу етіотропної та патогенетичної терапії, що підтверджується рекомендаціями нормативних документів МОЗ України, таких, як Протокол надання медичної допомоги хворим з синдромом діабетичної стопи. [31, 63-67].

Результати частотного аналізу підтверджують важливість складової АБТ у ефективному комплексному лікуванні ІДС. Проте, існує постійно зростаюча небезпека розвитку резистентності мікробіоти ранового вмісту до АБ, що пов'язане із широким застосуванням АБП. Останніми роками це питання набуло неабиякої значущості. Пошук ефективних АБ ЛЗ для лікування ІДС є відкритою проблемою і потребує постійного вивчення та дослідження. До застосування АБ при ЦД-2 ампутації кінцівок були чи не єдиним методом лікування ІДС. Із введенням у протокол лікування СДС АБП кардинально змінилися результати лікування цього захворювання: рівень інвалідації знизився, оскільки зменшилася частота ампутацій (із 70 % до 30 %), а рівень смертності знизився до 4% [68].

Оскільки, антимікробні препарати займають чільне місце у схемі лікування СДС, то було проведено аналіз показника частоти призначень АБ ЛЗ у групі J 01 – «Антибактеріальні засоби для системного застосування».

Згідно результатів частотного аналізу встановлено, що найвищий рівень призначення припадає на ЛЗ Цефтріаксон – 46,7 %, його частка у загальній

кількості призначень – 31,1 %, більше половини хворим (56,25 %) був прописаний цей антибіотик у листах призначень, що засвідчує відповідність фармакотерапії стандартам МОЗ України.

Тенденції щодо поліпрагмації встановлено не було, оскільки визначено, що максимальна кількість призначень ЛЗ на 1 хворого становила 5 ЛЗ, а мінімальна – один, що можна обґрунтувати специфікою терапії пацієнтів з ЦД 2 типу.

Аналізуючи витрати на фармакотерапію (ФТ) досліджуваних АБ слід зазначити, що витрати на Тазпен (пор. д/р-ну д/ін. та інф) та Діапенем (пор. д/р-ну д/ін. та інф) значно перевищують середньомедіальні витрати (303,00 грн) (табл. 4.2) і можуть створювати додаткове фінансове навантаження за умов бюджетного відшкодування лікування такої патології.

Таблиця 4.2

Частота призначень та витрати на АБ ЛЗ для фармакотерапії цукрового діабету 2 типу з СДС

№ п/п	МНН	Код	Торгова назва / Лікарська форма	ЧП	СРЦ за упак., грн	Витрати на ФТ, грн
1.	<i>Ceftriaxone</i>	J01DD04	Цефтриаксон / пор. д/р-ну д/ін по 1,0 № 1 у фл.	20	44,00	880,00
2.	<i>Cefazolin</i>	J01DB04	Цефазолін-БХФЗ/ пор. д/р-ну д/ін. по 1,0 №1 у фл.	8	24,00	192,00
3.	<i>Piperacillin and <math>\beta</math>-lactamase inhibitor</i>	J01CR05	Тазпен / пор. д/р-ну д/ін. та інф. по 4,0/0,5 №1 у фл.	7	300,0	2 100,00
4.	<i>Metronidazole</i>	J01XD01	Метронідазол / табл. по 250 мг № 20 (10x2)	5	58,50	292,50
5.	<i>Meropenem</i>	J01DH02	Діапенем / пор. для р-ну д/ін. та ін. по 1,0 у фл. № 10	1	3 600,00	3 600,00
			Меропенем / пор. д/р-ну д/ін. по 1,0, № 1 у фл.	1	370,00	370,00
6.	<i>Levofloxacin</i>	J01MA12	Супралев / р-н д/інф. 500 мг/100 мл по 100мл	1	60,00	60,00
			Левофлоксацин-Тева / табл. в/плів. обол. по 0,5 №10	1	228,00	228,00
7.	<i>Ciprofloxacin</i>	J01MA02	Ципрофлоксацин-Астрафарм / табл. в/плів. обол. по 0,5 №10	1	97,00	97,00

Детальне вивчення раціональності таких витрат потребує проведення інтегрованого частотного/ABC/VEN-аналізу.

#### 4.2. VEN-аналіз фармакотерапії хворих на цукровий діабет 2-го типу з синдромом діабетичної стопи

VEN-аналіз класифікує ліки на основі їх терапевтичної важливості для лікування захворювання. “Життєво необхідні” препарати є критично важливими і незамінними, “Основні” – важливі, але можуть бути замінені за необхідності, а “Неосновні” – менш важливі і можуть не мати прямого впливу на результат лікування. Відповідно, за наявності ЛЗ у Національному переліку основних лікарських засобів, АБ ЛЗ відносили до категорії «V» – vital [31, 63, 64, 66, 67].

Наступним етапом нашого дослідження було проведення VEN-аналізу, як окремо антибіотикотерапії ІДС, так і всіх ЛЗ з листків призначень хворих на ЦД-2.

З метою дослідження раціональності призначень АБ ЛЗ було систематизовано дані щодо включення цих засобів до основних регулюючих переліків основних лікарських засобів (ОЛЗ) та протоколів надання медичної допомоги при ІДС, в тому числі міжнародних. Згідно отриманих даних (табл. 4.3.) 100 % АБ ЛЗ з листків призначень присутні у Держформулярі України [66].

Таблиця 4.3

Аналіз присутності АБ ЛЗ у основних переліках раціональної фармакотерапії ІДС

№ з/п	МНН АБ ЛЗ	Нацперелік ОЛЗ 2023	Держформуляр України (15 вид.)	Базовий перелік ОЛЗ ВООЗ 2023	NICE guideline 2019
1.	Ceftriaxone	+	+	+	+
2.	Cefazolin	+	+	+	-

3.	Piperacillin and $\beta$ -lactamase inhibitor	-	+	-	+
4.	Metronidazole	+	+	+	+
5.	Meropenem	-	+	+	-
6.	Levofloxacin	-	+	+	-
7.	Ciprofloxacin	+	+	+	+

Опираючись на 100 % наявності Цефтріаксону, Метронідазолу і Ципрофлоксацину у інших наведених переліках, їх призначення є обґрунтованим. Ці ЛЗ можна віднести до категорії «V» – життєво необхідні. Проте, низька частота призначень Ципрофлоксацину (2,30 %) може свідчити про його емпірично низьку активність та/або високу резистентність мікроорганізмів, які є причиною гнійно-некротичного ураження кінцівок у хворих на ЦД-2. Також, залишається відкритим питання високої частоти призначень ЛЗ Піперациліну та інгібіторів бета-лактамаз (16,30 %), оскільки вони відсутні у рекомендаціях Базового переліку ОЛЗ ВООЗ, а, відповідно, і в Нацпереліку ОЛЗ МОЗ України. Призначення ЛЗ Цефазоліну, Меропенему і Левофлоксацину також є дискусійними, оскільки вони відсутні у рекомендаціях міжнародного стандарту лікування ІДС NICE guideline (2019) Diabetic foot problems: prevention and management. Подальші дослідження інтегрованого частотного/ABC/VEN-аналізу дозволять зробити висновок про економічну раціональність таких призначень.

З метою аналізу клінічної раціональності фармакотерапії ІДС було проведено VEN-аналіз усіх ЛЗ з листків призначень.

Результати VEN-аналізу дозволяють визначити пріоритети для відбору ЛЗ, державних закупівель та застосування клінічно-ефективних та безпечних ЛЗ відповідно до їх потенційного впливу на здоров'я пацієнтів. До життєво необхідних ліків належать такі, що дозволяють зберегти життя, врятувати пацієнта в критичних станах або потребують постійного вживання для забезпечення життєдіяльності та є вкрай важливими для життя.

За результатами дослідження до категорії «життєво необхідних» увійшло 10 ЛЗ, які на 100 % входять в усі Переліки ОЛЗ (табл. 4.4) і сучасні Протоколи лікування СДС (Додаток А.) [31, 63, 64, 66, 67]. Три ЛЗ (30 %) з них є антибіотиками, що діють на грам-позитивні біктерії. Переважна більшість – шість ЛЗ (60 %) – належить до фармакологічної групи А10 – «Антидіабетичні засоби», що спрямовані на патогенетичну корекцію стану пацієнтів з ЦД-2 типу. Один ЛЗ Реосорбілакт (розчин д/інф) з групи В05 – «Кровозамінники та перфузійні розчини» є представником незамінної терапії для поліпшення капілярного кровотоку, артеріального і венозного кровообігу та корекції метаболічного ацидозу.

Таблиця 4.4

Перелік ЛЗ, які належать до категорії «V» за результатами VEN-аналізу

Назва категорії	№ з/п	Торгова назва / Лікарська форма*	Код АТХ
«V»	1.	ЦЕФТРИАКСОН / пор. д/р-ну д/ін по 1,0 № 1 у фл.	J01DD04
	2.	МЕТФОРМІН-ТЕВА / табл., в/плів. обол. по 1,0 №30 (15x2)	A10BA02
	3.	МЕТРОНІДАЗОЛ / табл. по 250 мг № 20 (10x2)	J01XD01
	4.	АКТРАПІД НМ / р-н д/ін. 100 МО/мл по 10 мл №1 у фл.	A10AB01
	5.	РЕОСОРБІЛАКТ / р-н д/інф. по 200 мл у фл.	B05BB04
	6.	НОВОРАПІД ФЛЕКСПЕН / р-н д/ін. 100 ОД/мл по 3 мл №5, шприц-ручки	A10AB05
	7.	ХУМОДАР Р / р-н д/ін. 40 МО/мл по 10 мл №1 у флак.	A10AC01
	8.	ЛЕВЕМІР ФЛЕКСПЕН / р-н д/ін. 100 ОД/мл по 3 мл №5 шприц-ручки	A10AE05
	9.	ЦИПРОФЛОКСАЦИН-АСТРАФАРМ / табл. в/плів. обол. по 500 мг №10 (10x1)	J01MA02
	10.	ГЛЮКОФАЖ / табл. в/плів. обол. по 1000 мг №30 (15x2)	A10BA02

Примітка: \* ТН розташовані у порядку спадання частоти призначень.

Есенціальні лікарські засоби цієї групи є ефективні проти менш важких, але, все ж таки суттєвих форм захворювання, а також є необхідними для

надання базової медичної допомоги. За результатами нашого розподілу до категорії «важливі» було віднесено 19 ЛЗ (44 %) з листків призначень (табл. 4.5), які у своїй переважній більшості були включені до Державного формуляра України [66] та Переліків ОЛЗ, проте не завжди були рекомендовані за Протоколами лікування [63]. Здебільшого ці ЛЗ сприяють підтриманню належної якості життя пацієнтів з хронічною супутньою патологією, яка відноситься до нозології з високим показником тягаря хвороб, зокрема артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, венозна тромбоемболія тощо. Частка антимікробних засобів у цій категорії становила 36,8 %, що свідчить про відповідність фармакотерапії діючим Настановам лікування [64]. Засоби фармакологічної групи B01A «Антитромботичні засоби» зайняли друге місце з часткою 26,3 %, що можна обґрунтувати особливостями супутніх захворювань у хворих на ЦД-2 типу, зокрема стан і функціонування серцево-судинної системи.

Таблиця 4.5

Перелік ЛЗ, які належать до категорії «Е» за результатами VEN-аналізу

Назва категорії	№ з/п	Торгова назва / Лікарська форма*	Код АТХ
«Е»	1.	ЦЕФАЗОЛІН-БХФЗ / порошок для р-ну д/ін. по 1000 мг №1 у флак.	J01D B04
	2.	ТАЗПЕН / порошок для р-ну д/ін. та інф. по 4 г/0.5 г №1 у флак.	J01CR05
	3.	МЕТРОГІЛ ГЕЛЬ / д/зовн. заст. 10 мг/г по 30 г у тубах	D06BX01
	4.	ТІВОРТІН / розчин д/інф. 42 мг/мл по 100 мл у пляш.	B05XB01
	5.	ЕНАЛАПРИЛ-ЗДОРОВ'Я / таблетки по 10 мг №20	C09AA02
	6.	СІНДЖАРДІ / таблетки, в/плів. обол. по 12.5 мг/1000 мг №60 (10x6)	A10BD20
	7.	ГЛІМЕПРИД-ТЕВА / таблетки по 4 мг №30 (10x3)	A10BB12
	8.	ВАРФАРИН / таблетки по 3 мг № 28 (14x2)	B01AA03
	9.	ДІАПЕНЕМ / пор. д/р-ну д/ін. та інф. по 1000 мг у флаконах № 1, № 10	J01DH02
	10.	КСАРЕЛТО / таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг № 5	B01AF01

11.	КАРДІОМАГНІЛ / таблетки, в/плів. обол. по 75 мг №100 у флак.	B01AC06
12.	АМЛОДИПІН-КВ / таблетки по 10 мг №30 (10x3)	C08CA01.
13.	МЕТОПРОЛОЛ / таблетки по 50 мг №30 (10x3)	C07AB02
14.	МЕРОПЕНЕМ / порошок для р-ну д/ін. по 1 г №1 у флак.	J01DH02
15.	ЛЕВОФЛОКСАЦИН-ТЕВА / таблетки, в/плів. обол. по 500 мг №10 (5x2)	J01MA12
16.	СУПРАЛІВ / розчин д/інф. 500 мг/100 мл по 100 мл у конт.	J01MA12
17.	ФЛЕНОКС / розчин д/ін. 4000 анти-Ха МО по 0.4 мл №10 у шпр.	B01AB05
18.	ІБУПРОФЕН / таблетки, в/о по 200 мг №50 (10x5)	M01AE01
19.	ТЮКТОН / розчин д/ін. 600 мг/24 мл по 24 мл №5 у флак.	A16AX01

Примітка: \* ТН розташовані у порядку спадання частоти призначень.

ЛЗ з групи «другорядні» використовуються для супутніх легких патологій. Ефективність таких ЛЗ може не мати доказової бази. Інколи вони відрізняються високою вартістю ФТ у порівнянні з незначною терапевтичною перевагою.

Віднесення до категорії «N» не завжди означає, що ЛЗ не є доданим до формулярної системи чи списку основних лікарських засобів. У багатьох випадках ліки від незначних захворювань входять до переліку основних лікарських засобів, але можуть вважатися менш пріоритетними для закупівель, ніж інші ліки.

За результатами дослідження, до категорії «другорядні» були віднесені ЛЗ (32,6 %), що відсутні у відповідних регламентуючих документах [31, 63, 64, 66, 67] і такі, що використовуються для симптоматичної терапії захворювань та не мають прямого впливу на перебіг СДС. У цій категорії переважали ЛЗ фармакологічної групи M01A «Нестероїдні, протизапальні та протиревматичні засоби», а саме препарати Декскетопрофену (35,8 %) (табл. 4.6).

## Перелік ЛЗ, які належать до категорії «N» за результатами VEN-аналізу

Назва категорії	№ з/п	Торгова назва / Лікарська форма*	Код АТХ
«N»	1.	РОЗУВАСТАТИН / табл., в/плів. обол. по 5 мг № 30	C10AA07
	2.	ДИКЛОБЕРЛ 75 / р-н д/ін. 75 мг/3 мл по 3 мл №5 в амп.	M01AB05
	3.	АНАПРОН / розчин д/інф. 10 мг/мл (1000 мг) по 100 мл у флак.	N02BE01
	4.	АКТОВЕГІН / розчин д/ін. 40 мг/мл по 5 мл (200 мг) №5 в амп.	B06AB
	5.	КЕДОЛ / розчин д/ін. 50 мг/2 мл по 2 мл №5 в амп.	M01AE17
	6.	ДИГОКСИН / таблетки по 0.25 мг №40 (20x2)	C01AA05
	7.	ПАНТОПРАЗОЛ-ТЕВА / таблетки гастрорезист. по 40 мг №28 (14x2)	A02BC02
	8.	ДЕРМАДРІН / мазь 20 мг/г по 20 г у тубах	D04AA32
	9.	АТРОПІНУ СУЛЬФАТ / краплі оч. 10 мг/мл по 5 мл у флак. з криш.-крап.	S01FA01
	10.	АНАЛЬГІН-ДАРНИЦЯ / таблетки по 500 мг №10	N02BB02
	11.	ПЛЕСТАЗОЛ / таблетки по 50 мг № 10 у блістері	B01AC23
	12.	АНАЛЬГОДЕКС / розчин д/ін. 25 мг/мл по 2 мл №5 в амп.	M01AE17
	13.	ДЕКСАЛГІН / таблетки, в/плів. обол. по 25 мг №10	M01AE17
	14.	ДЕКСИЛ / розчин д/ін. 50 мг/2 мл по 2 мл №5 в амп.	M01AE17

Примітка: \* ТН розташовані у порядку спадання частоти призначень.

Загалом, результати проведеного VEN-аналізу дозволяють нам скласти наступне рівняння щодо розподілу ЛЗ у листках призначень пацієнтам за рівнем важливості у ефективній фармакотерапії:  $E > V > N$ . Кількісна перевага «важливих» ЛЗ над «життєво необхідними» є питанням дискусійним з огляду на специфіку патології (пацієнти отримували лікування не тільки за основним захворюванням, але й за супутніми хронічними) і терапії ІДС. Позитивним аспектом є найменша кількість «другорядних» ЛЗ у листках призначень, що свідчить про перевагу таргетної доказової терапії ( $V+E > N$  у два рази) з боку



фахових медичних працівників. Отримані дані вказують на достатньо високий ступінь відповідності лікарських призначень протоколу лікування та чинному 15 випуску Державного формуляра ЛЗ [66], що є стандартом фармацевтичної складової медичної допомоги.

#### **4.3. Результати АВС-аналізу фармакотерапії хворих на цукровий діабет 2-го типу з синдромом діабетичної стопи**

З метою дослідження економічної раціональності витрат пацієнтів / Національної служби здоров'я України (НСЗУ) на лікування ІДС нами було проведено АВС-аналіз, що дав змогу ранжувати лікарські призначення за рівнем витрат, беручи за основу дані наведені у Додатку А.

Згідно оптимального розподілу, групу «А» мають формувати найбільш витратні ЛЗ (80 % від сумарних витрат), групу «В» – середньовитратні (15 %) та групу «С» – низьковитратні (5 %). АВС-аналіз базується на принципі Парето: контроль за 20 % сукупності виписаних ЛЗ дає змогу покривати 80 % витрат, в той час як 80–85 % призначених ЛЗ потребують 20 % залучених коштів.

Для реалізації дослідження було враховано показник частоти призначень (ЧП), середня роздрібна ціна (СРЦ) за упаковку ЛЗ в аптеках по Україні [69], відсоток витрат від загальної суми і накопичувальний відсоток (НВ), що дає змогу ранжувати призначені ЛЗ за відповідними групами: «А», «В» або «С».

За результатами розподілу, до групи А (80 % витрат) увійшли 15 ТН ЛЗ, що складає 34,90 % (табл. 4.7). Аналіз номенклатури ЛЗ, показав, що у призначеннях хворих лідирують ЛЗ групи А10 – «Антидіабетичні засоби», що спрямовані на патогенетичну корекцію стану пацієнтів з ЦД-2 типу (40 % від загальної кількості ЛЗ групи А). Другу ланку (33,3 %) посіли ЛЗ АТХ-групи В – «Засоби, що впливають на систему крові та гемопоез» і лише 20 % займають АБ групи J 01 – «Антибактеріальні засоби для системного застосування» з найвищим показником частоти призначень. Такі результати свідчать про,

певною мірою, раціональність призначень згідно з протоколом лікування цієї нозології.

Таблиця 4.7

Перелік найбільш витратних ЛЗ (А)

№ з/п	Торгові назви	СРЦ, грн	ЧП	Витрати, грн	Частка витрат, %	НВ, %
1.	ДІАПЕНЕМ	3 600,00	1	3 600,00	13,22	13,22
2.	НОВОРАПІД	1 155,00	2	2 310,00	8,49	21,71
3.	ЛЕВЕМІР ФЛЕКСПЕН	2 150,00	1	2 150,00	7,90	29,61
4.	ТАЗПЕН	300,00	7	2 100,00	7,71	37,32
5.	АКТРАПІД НМ	490,00	4	1 960,00	7,20	44,52
6.	ФЛЕНОКС	1 900,00	1	1 900,00	6,98	51,50
7.	СІНДЖАРДІ	1 350,00	1	1 350,00	4,96	56,46
8.	АКТОВЕГІН	569,00	2	1 138,00	4,18	60,64
9.	МЕТРОГІЛ гель	1 135,5	5	1 135,00	4,17	64,81
10.	ТІВОРТІН	222,00	4	888,00	3,26	68,07
11.	ЦЕФТРИАКСОН	44,00	20	880,00	3,23	71,31
12.	ПІОКТОН	860,00	1	860,00	3,16	74,47
13.	КЕДОЛ	260,00	2	520,00	1,91	76,38
14.	ХУМОДАР Р	490,00	1	490,00	1,80	78,18
15.	РЕОСОРБІЛАКТ	235,00	2	470,00	1,73	79,90

Групу В (15 % витрат) призначень лікарів сформували 13 ТН ЛЗ (30,2 % вибірки) (табл. 4.8). За номенклатурою частка антидіабетичних і антимікробних ЛЗ є рівноцінними (по 23 % від загальної кількості ЛЗ групи В), що також обґрунтовує етіотропні та патогенетичні підходи до лікування ІДС.

Таблиця 4.8

## Перелік середньовитратних ЛЗ (В)

№ з/п	Торгові назви	СРЦ, грн	ЧП	Витрати, грн	Частка витрат, %	НВ, %
1.	МЕТФОРМІН-ТЕВА	63,00	7	441,00	1,62	81,52
2.	РОЗУВАСТАТИН	220,00	2	440,00	1,62	83,14
3.	ПЛЕСТАЗОЛ	421,00	1	421,00	1,55	84,69
4.	МЕРОПЕНЕМ	370,00	1	370,00	1,36	86,05
5.	АНАПРОН	170,00	2	340,00	1,25	87,29
6.	ДИКЛОБЕРЛ N75	158,00	2	316,00	1,16	88,46
7.	КСАРЕЛТО	300,00	1	300,00	1,10	89,56
8.	АНАЛЬГОДЕКС	295,00	1	295,00	1,08	90,64
9.	МЕТРОНІДАЗОЛ	58,500	5	292,50	1,07	91,72
10.	ДЕКСИЛ	245,00	1	245,00	0,90	92,62
11.	ПАНТОПРАЗОЛ-ТЕВА	242,00	1	242,00	0,89	93,51
12.	ЛЕВОФЛОКСАЦИН-ТЕВА	228,00	1	228,00	0,84	94,34
13.	ГЛІМЕПІРИД-ТЕВА	227,30	1	227,30	0,84	95,18

Групу С (5 % витрат) лікарських призначень становили 15 ТН ЛЗ за МНН (34,9 % вибірки) (табл. 4.9.). За номенклатурою у цій групі переважають ЛЗ за АТХ-групою С – «Засоби, що впливають на серцево-судинну систему» (по 26,67 % від загальної кількості ЛЗ групи С) і друге місце належить АБ (20 %) з середнім показником ЧП.

Таблиця 4.9

## Перелік низьковитратних ЛЗ (С)

№ з/п	Торгові назви	СРЦ, грн	ЧП	Витрати, грн	Частка витрат, %	НВ, %
1.	ГЛЮКОФАЖ	215,00	1	215,00	0,79	95,97
2.	ЦЕФАЗОЛІН-БХФЗ	28,00	8	192,00	0,71	96,67

3.	КАРДІОМАГНІЛ	167,00	1	167,00	0,61	97,29
4.	ДЕРМАДРІН	153,00	1	153,00	0,56	97,85
5.	ДЕКСАЛГІН	148,00	1	148,00	0,54	98,39
6.	ЦИПРОФЛОКСАЦИН-АСТРАФАРМ	97,00	1	97,00	0,36	98,75
7.	ІБУПРОФЕН	76,00	1	76,00	0,28	99,03
8.	АТРОПІНУ СУЛЬФАТ	61,70	1	61,70	0,23	99,25
9.	СУПРАЛЕВ	60,00	1	60,00	0,22	99,47
10.	ВАРФАРИН	37,50	1	37,50	0,14	99,61
11.	АМЛЮДИПІН-КВ	25,00	1	25,00	0,09	99,70
12.	ЕНАЛАПРИЛ-ЗДОРОВ'Я	11,50	2	23,00	0,08	99,79
13.	АНАЛЬГІН-ДАРНИЦЯ	23,00	1	23,00	0,08	99,87
14.	МЕТОПРОЛОЛ	22,00	1	22,00	0,08	99,95
15.	ДИГОКСИН	12,50	1	12,50	0,05	100,00

Загалом відмічається зсув частки у бік збільшення номенклатури за категорією високовартісних «А» ЛЗ, що опосередковано може свідчити про нерациональний розподіл коштів на ефективну фармакотерапію ІДС. ABC-рівняння у нашому дослідженні має вигляд  $A = C > B$ , що потребує оптимізації витрат на лікування таких хворих і зменшення частки дороговартісних ЛЗ шляхом призначення ЛЗ вітчизняних виробників.

#### **4.4. Результати інтегрованого частотного/ABC/VEN-аналізу фармакотерапії хворих на цукровий діабет 2-го типу з синдромом діабетичної стопи**

Дослідження передбачало інтеграцію даних ретроспективного аналізу медичних карт стаціонарних хворих, частоти призначень ЛЗ, ранжування призначених ЛЗ за ступенем важливості (VEN-аналіз), а також розподіл витрат на фармакотерапію (ABC-аналіз). Результати наведені у таблиці 4.10.

Таблиця 4.10

## Узагальнені результати інтегрованого частотного/ABC / VEN - аналізу

ABC / VEN - аналіз	V			E			N		
	Кількість ЛЗ	Вартість, грн	Частка, %	Кількість ЛЗ	Вартість, грн	Частка, %	Кількість ЛЗ	Вартість, грн	Частка, %
<b>A</b>	6	8 260,00	30,34	7	11 833,00	43,47	2	1 658,00	6,09
<b>B</b>	2	733,50	2,69	4	1 125,30	4,13	7	2 299,00	8,45
<b>C</b>	2	312,00	1,15	8	602,50	2,22	5	329,20	1,46
<b>Сума</b>	<b>10</b>	<b>9 305,50</b>	<b>34,18</b>	<b>19</b>	<b>13 560,80</b>	<b>49,82</b>	<b>14</b>	<b>4 355,20</b>	<b>16,00</b>
<b>ABC-Аналіз</b>				<b>VEN-Аналіз</b>					
<b>Клас</b>	<b>Кількість ЛЗ</b>		<b>Питома вага, %</b>	<b>Група</b>	<b>Кількість ЛЗ</b>		<b>Питома вага, %</b>		
<b>A</b>	15		34,89	<b>V</b>	10		23,26		
<b>B</b>	13		30,22	<b>E</b>	19		44,19		
<b>C</b>	15		34,89	<b>N</b>	14		32,56		
<b>Всього</b>	<b>43</b>		<b>100</b>	<b>Всього</b>	<b>43</b>		<b>100</b>		

Згідно з результатами дослідження до категорії «V» ввійшли 6 ЛЗ категорії «A» (питома вага витрат – 30,34 %, третина від загальних витрат), 2 ЛЗ категорії «B» (2,69 %) та 2 ЛЗ категорії «C» (1,15 %). Такий розподіл є свідченням того, що життєво необхідні ЛЗ при терапії ІДС є вкрай дороговартісними, що потребує перегляду підходів щодо залучення механізмів забезпечення економічної доступності ЛЗ для пацієнтів з ЦД-2 типу.

Категорія «E» включає в себе 7 ЛЗ категорії «A» (питома вага витрат – 43,47 % – майже половина від загальних витрат), 4 ЛЗ категорії «B» (4,13 %) та 8 ЛЗ категорії «C» (2,22 %). Ситуація з фінансуванням «важливих» ЛЗ ідентична з попередньою категорією «життєво необхідних» і потребує регулювання економічних підходів до доступної фармакотерапії ІДС.

Інші 14 ТН ЛЗ, а саме: 2 ЛЗ категорії «A» (питома вага витрат – 6,09 % від загальних витрат), 7 ЛЗ категорії «B» (8,45 %) та 5 ЛЗ категорії «C» (1,46 %) включає в себе категорія «N». Таким чином, загальні витрати на

фармакотерапію ЛЗ категорії «V» включали 34,18 %, категорії «E» – 49,82 %, а категорії «N» – 16 % від загальних витрат.

За результатами інтегрованого аналізу і різкої різниці у питомій частці витрат можна сформулювати два рівняння:

- Для 73% витрат –  $E/A > V/A$ .

Така ситуація свідчить про високу вартість життєво необхідних і есенціальних ЛЗ, що потребує застосування біоеквівалентних генеричних і вітчизняних ЛЗ, а також залучення програм відшкодування вартості ефективної фармакотерапії.

З іншого боку така тенденція може говорити про ефективну роботу медичних представників з лікарями і високим комплаєнсом хворих до призначень лікарів. Витрати пацієнтів на ці групи ЛЗ можна опосередковано вважати раціональними, оскільки вони отримують ЛЗ з достатньою доказовою базою ефективності, високої якості, проте дорогівартісні.

- Для 27 % витрат –  $N/B > N/A > E/B > V/B > E/C > N/C > V/C$ .

З огляду на раціональність витрат для пацієнта, можна зробити висновок, що це є нераціональний підхід до терапії ІДС, оскільки вони застосовують препарати без достатньої доказової бази ефективності, зі значним економічним навантаженням. Вирішенням цієї проблеми може бути впровадження належної соціальної політики в рамках програм реімбурсації. Таким чином, пацієнти будуть отримувати належну фармакотерапію (ЛЗ з групи V або E), що позитивно вплине на показники клінічної і економічної ефективності лікування.

Таким чином, результати проведеного дослідження дозволяють виявити недоліки у раціональності витрат фінансових ресурсів для терапії ІДС у пацієнтів з ЦД-2 типу, демонструють необхідність удосконалення лікарського забезпечення таких хворих та можуть бути використані для ухвалення управлінських рішень, закупівлі ЛЗ ЗОЗ і зниження витрат на фармакотерапію шляхом збільшення частки вітчизняних препаратів.

## Висновки

1. Цукровий діабет – важке ендокринне захворювання, яке пов'язане з порушенням обміну речовин, що характеризується стійкою гіперглікемією. Причинами виникнення є різного роду фактори та їх поєднання, а саме: генетичні (зокрема, епігенетичні), екологічні та поведінкові. На ранніх етапах розвитку даного захворювання доволі складно розпізнати основну симптоматику, що, в свою чергу веде до розвитку незворотних ускладнень. Таким чином, його терапія повинна ґрунтуватися на комплексному підході. Через свою поширеність та значну кількість ускладнень ЦД-2 набув не лише медичного, а й соціально-економічного значення.
2. На основі бактеріологічного аналізу біоматеріалу, одержаного від хворих на ЦД-2 із СДС, визначено основний мікробний склад, який може бути причиною виразкового ураження стопи, а саме: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Corynebacterium* spp., *Escherichia coli*, *Proteus* spp. та гриби роду *Candida* spp. Серед виділених мікроорганізмів найчастіше зустрічалися *S. aureus* та *S. haemolyticus* (30 %). Частота виділення *Klebsiella* spp. становила 11 %, а *Corynebacterium* spp. – 9 %. Хоча останні є представниками нормальної мікробіоти слизових оболонок і здорової шкіри, проте на фоні імунодефіциту, спричиненого ЦД, можуть проявляти патогенні властивості та ускладнювати інфекційний процес. Такі мікроорганізми, як *P. aeruginosa*, *E. coli* та *Proteus* spp зустрічалися з частотою менше 10%.
3. Встановлена ефективність застосування антимікробних препаратів до збудників гнійно-некротичного ураження стопи, виділених при бактеріологічному дослідженні. *S. aureus* та *S. haemolyticus* проявляли різну чутливість до всіх антибіотиків, що були залучені у дослідження. Найбільш ефективними виявилися тігециклін та ванкоміцин. Чутливість становила 89,6 % та 100 % відповідно. Цефтріаксон, який на сьогодні

широко використовується в лікуванні різних інфекційних захворювань, проявив значно нижчу ефективність – 51,7 % та 41,4% відповідно. Досить високою була чутливість *S. aureus* та *S. haemolyticus* до амікацину (75,9 % і 62,1 % відповідно). Ефективності інших досліджуваних АБП коливалися в межах 27,6 % – 51,7 %. *Klebsiella spp.* проявляла резистентність до більшості вибраних антибіотиків, доксициклін показав помірну ефективність – 45,5 %. *P. aeruginosa.* характеризується високим рівнем стійкості до більшості досліджуваних АБП, однак амікацин, ванкоміцин та ципрофлоксацин показали високу ефективність (100%). *Corynebacterium spp* також відзначається високою резистентністю, однак такі препарати, як амікацин, тігециклін, ванкоміцин та левоміцетин показали варіабельну ефективність: рівень чутливості коливався в межах 50-100 %. Високий рівень чутливості (100 %) *E. coli* продемонструвала до ципрофлоксацину, цефтазидину, левоміцетину, амікацину, азитроміцину, тігецикліну та ертапенему.

4. Проведена оцінка частоти використання ЛЗ (в тому числі і цефтріаксону) за їх торговими назвами (ТН) та фармакологічними групами (згідно АТХ-класифікації). Виділено 3 групи ЛЗ: I група – ЛЗ з частотою призначення 40 % і більше, II група – від 20 % до 40 %, III група – менше 20 %. Цефтріаксон увійшов до I-ї групи, оскільки частота його призначень становила 46,7%. За даними проведеного аналізу відповідно до АТС-класифікації основними були наступні групи: А 10 – «Антидіабетичні засоби» (23 %, лідер за ЧП – Метформін-Тева, табл. в/плів. обол.), J 01 – «Протимікробні засоби для системного застосування» (21 %, лідер за ЧП – Цефтріаксон, пор. д/р-ну д/ін.), B01 A – «Антитромботичні засоби» (18,6 %, лідер за ЧП – Тівортін, р-н д/інф). Опираючись на частоту призначень ЛЗ за лікарськими формами було встановлено, що пероральні (таблетки вкриті оболонкою) і парентеральні ЛФ (розчини для ін'єкцій та інфузій) співвідносяться у рівній кількості 1:1.



5. За результатами VEN-аналізу встановлено, що до категорії «життєво необхідних» увійшло 10 ЛЗ: 30 % є антибіотиками, 60 % – належить до фармакологічної групи A10 – «Антидіабетичні засоби», 10 % – група B05 – «Кровозамінники та перфузійні розчини». До категорії «важливі» було віднесено 19 ЛЗ (44 % від загальної кількості ЛЗ, що призначались хворим на ЦД-2 з СДС). Відсоток антимікробних засобів у цій категорії складав 36,8 %. Через наявні численні супутні захворювання при ЦД-2 частка препаратів з групи B01A «Антитромботичні засоби» становила 26,3 %. Категорія «другорядні» налічувала 32,6 % ЛЗ, в якій переважали засоби групи M01A «Нестероїдні, протизапальні та протиревматичні засоби».

ABC-аналіз показує, що групу А (80 % витрат) складають 15 ТН ЛЗ (34,90 %), групу В (15 % витрат) – 13 ТН ЛЗ (30,2 %), а групу С (5 % витрат) – 15 ТН ЛЗ (34,9 %). ABC-рівняння має наступний вигляд:  $A = C > B$ , що свідчить про зсув частки у бік збільшення номенклатури за категорією високовартісних «А» ЛЗ, а відтак про необхідність оптимізації витрат на лікування хворих на ЦД-2.

За результатами інтегрованого аналізу сформульовано наступні рівняння: 73% витрат –  $E/A > V/A$  - свідчить про високу вартість життєво необхідних і есенціальних ЛЗ; 27 % витрат –  $N/B > N/A > E/B > V/B > E/C > N/C > V/C$  – показує нераціональність підходу до терапії ІДС, адже переважає застосування препаратів без достатньої доказової бази ефективності, зі значним економічним навантаженням.

Результати проведеного дослідження сприятимуть оптимізації закупівель ЛЗ для закладів охорони здоров'я. Наступним шляхом вирішення проблеми нераціонального використання фінансових ресурсів є аналіз доцільності призначень ЛЗ, відібраних спеціалістами на основі результатів клінічної ефективності, безпечності та вартості лікування.

## Список використаних джерел

1. Лактіонова О. І., Коляда К. Д., Фоменко Р. С., Лесний В. В., Особливості протікання виразок діабетичної стопи / Current issues of science, prospects and challenges. – V 3. – 2022. – С. 71-75
2. Л. В. Журавльова, О. С. Келеберда Сучасні аспекти лікування хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу на тлі цукрового діабету 2 типу та ожиріння. Огляд літератури // Сучасна гастроентерологія. –No 3 (119) • 2021
3. Білан О. А., Кухар О. О., & Новикова Л. Г. (2020). Досвід розвинутих країн із залучення фармацевтів і провізорів до профілактики та лікування цукрового діабету. World Science, 2(5(57)), 49-54. [https://doi.org/10.31435/rsglobal\\_ws/31052020/7080](https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/31052020/7080)
4. Zawada A. E., Moszak M., Skrzypczak D. Gastrointestinal complications in patients with diabetes mellitus // Adv. Clin. Exp. Med. — 2018. — Vol. 27 (4). — P. 567 — 572. doi: 10.17219/acem/67961.
5. Кхоршані Б. Прогнозування та індивідуалізоване комплексне хірургічне лікування синдрому стопи діабетика : дис. канд. мед. наук : 14.01.03 – хіру / Кхоршані Білел – Чернівці, 2022. – 199 с.
6. Polyovyy, V. P., Khorshani, B., Petrynych, V. V., Kyfyak, P. V., Tkachuk, O. V., & Sydoruk, R. I. (2020). FEATURES OF THE EARLY PROCESS IN DIABETIC FOOT SYNDROME. Kharkiv Surgical School, (2), 21-25. <https://doi.org/10.37699/2308-7005.2.2020.04>
7. Деякі аспекти діагностики та лікування синдрому діабетичної стопи / В. С. ЗАРЕМБА, Н. Р. ФЕДЧИШИН, Р. Л. БОХОНКО, Г. І. ГЕРИЧ. // ШПИТАЛЬНА ХІРУРГІЯ. Журнал імені Л. Я. Ковальчука.. – 2019. – №4. – С. 63–66.
8. Shapoval, S. D., Savon, I. L., Vasylevska, L. A., Maksymova, O. O., & Slobodchenko, L. Y. (2019). The role of a gram-positive microflora and its resistance in purulent-necrotic complications in patients, suffering syndrome of

- diabetic foot. *Klinicheskaia Khirurgiia*, 86(10), 38-41.  
<https://doi.org/10.26779/2522-1396.2019.10.38>
9. Zaremba, V. S., Fedchyshyn, N. R., Bokhonko, R. L., & Herych, H. I. (2020). Деякі аспекти діагностики та лікування синдрому діабетичної стопи. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*, (4), 63–66.  
<https://doi.org/10.11603/2414-4533.2019.4.10712>
  10. Невко, У. Р., Дикова, І. Г., Максим, К. Ю., Дзыга, С. В., Вакалетс, О. В., & Вехош, Н. В. (2021). ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ТА ЙОГО КОМОРБІДНІСТЬ. *Вісник медичних і біологічних досліджень*, (4), 132–136. <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2020.4.11827>
  11. IDF. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 7th edn. Belgium. – 2015.
  12. Global Burden of Disease database. Institute for health metrics and evaluation, Seattle, Washington. – 2017
  13. Аналіз системи лікування та розрахунок економічних втрат від цукрового діабету в Україні. Київ. - 2020.
  14. Type 2 diabetes in adolescents and young adults / N. Lascar, J. Brown, H. Pattison [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2018. – No. 6 (1). – P. 69–80.
  15. NCD-RisC. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 populationbased studies with 4.4 million participants // *Lancet.* – 2016. – No. 387. – P. 1513–1530.
  16. Farmaki P, Damaskos C, Garmpis N, Garmpi A, Savvanis S, Diamantis E. Complications of the Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Cardiol Rev.* 2020;16(4):249-251. doi: 10.2174/1573403X1604201229115531.
  17. М.Г. Гончар, О.В. Пиптюк, В.Д. Скрипко, І.К. Чурпій, С.Б. Телемуха, І.Я. Михалойко, В.О. Пиптюк (2019). Комплексне лікування синдрому діабетичної стопи. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія* – Т. 18, № 4. – 94-99.
  18. Трибушний О. В. Діагностика та лікування сепсису у хворих на цукровий діабет з ускладненим синдромом діабетичної стопи [Текст]: автореф. дис.

на здоб. наук. ступ. д. м. н.: спец. 14.01.03 "Хірургія" /Олег Володимирович Трибушний; МОЗУ ДЗ "Запорізька МА післядипломної освіти МОЗУ". – Запоріжжя, 2020. – 40с.

19. Пиптюк В. О. Комплексне хірургічне лікування гнійно-некротичних форм діабетичної стопи в умовах неоперабельного периферичного артеріального русла [Текст]: автореф. дис. на здоб. наук. ступ. к. м. н.: спец. 14.01.03 "Хірургія" /Володимир Олександрович Пиптюк; МОЗУ ДВНЗ "Ужгородський НУ". – Ужгород, 2018. – 20с.
20. Oliver TI, Mutluoglu M. Diabetic Foot Ulcer. 2023 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 30726013.
21. Morbach S, Lobmann R, Eckhard M, Müller E, Reike H, Risse A, Rümenapf G, Spraul M. Diabetic Foot Syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2021 Aug;129(S 01):S82-S90. doi: 10.1055/a-1284-6412.
22. Volmer-Thole M, Lobmann R. Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016; 17(6):917. <https://doi.org/10.3390/ijms17060917>
23. Metabolic memory in diabetic foot syndrome (DFS): MICRO-RNAS, single nucleotide polymorphisms (SNPs) frequency and their relationship with indices of endothelial function and adipo-inflammatory dysfunction / A. Del Cuore et al. *Cardiovascular Diabetology*. 2023. Vol. 22, no. 1.
24. International Diabetes Federation. The Diabetic Foot. Brussels, Belgium, International Diabetes Federation, 2020. Accessed 1 August 2022. Available from <https://www.idf.org/our-activities/care-prevention/diabetic-foot.html>
25. Global Economic Burden of Diabetes in Adults: Projections From 2015 to 2030, Christian Bommer et al, *Diabetes Care*, 2018
26. Éric Senneville, Zaina Albalawi, Suzanne A van Asten, Zulficarali G Abbas, Geneve Allison, Javier Aragón-Sánchez, John M Embil, Lawrence A Lavery, Majdi Alhasan, Orhan Oz, Ilker Uçkay, Vilma Urbančič-Rovan, Zhang-Rong Xu, Edgar J G Peters, IWGDF/IDSA Guidelines on the Diagnosis and Treatment

- of Diabetes-related Foot Infections (IWGDF/IDSA 2023), *Clinical Infectious Diseases*, 2023; ciad527, <https://doi.org/10.1093/cid/ciad527>
27. Польовий В.П., Кхоршані Б., Ротар О.В., Плегуца О.М., Воляннюк П.М., Хомко О.Й., Кифяк П.В., Плегуца І.М., Сидорчук Р.І. Індивідуалізована хірургічна тактика при синдромі діабетичної стопи. Шпитальна хірургія. Журнал імені ЛЯ Ковальчука. 2020; 4: 4751. <https://doi.org/10.11603/24144533.2020.4.11782>
28. Pérez-Panero A.J., Ruiz-Muñoz M., Cuesta-Vargas A.I., González-Sánchez M. Prevention, assessment, diagnosis and management of diabetic foot based on clinical practice guidelines: A systematic review. *Medicine*. 2019; 98(35).
29. Ramirez-Acuña JM, Cardenas-Cadena SA, Marquez-Salas PA, Garza-Veloz I, Perez-Favila A, Cid-Baez MA, Flores-Morales V, Martinez-Fierro ML. Diabetic Foot Ulcers: Current Advances in Antimicrobial Therapies and Emerging Treatments. *Antibiotics*. 2019; 8(4):193. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8040193>
30. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск п'ятнадцятий. – К.: ДП «Державний експертний центр» МОЗ України, 2023 р. [https://moz.gov.ua/uploads/9/47271-dn\\_1102\\_16062023\\_dod.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/9/47271-dn_1102_16062023_dod.pdf)
31. National Institute for Health and Care Excellence (2019) Diabetic foot problems: prevention and management. NICE guideline [NG19] Oct. ([www.umj.com.ua/uk/publikatsia-169654-sindrom-diabetichnoyi-stopi-rekomendatsiyi-nice-2019](http://www.umj.com.ua/uk/publikatsia-169654-sindrom-diabetichnoyi-stopi-rekomendatsiyi-nice-2019))
32. Boulton AJM, Armstrong DG, Löndahl M, et al. New Evidence-Based Therapies for Complex Diabetic Foot Wounds. Arlington (VA): American Diabetes Association; 2022 May. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581559/> doi: 10.2337/db2022-02
33. Машков, М. П. Аналіз резистентності до антибіотиків грам-негативних збудників раньових інфекцій / М. П. Машков, А. С. Москалюк // Студенти-науковці ЗДМУ в сучасній медицині і фармації – 2019 : збірник тез доповідей наук.-практ. конф. студентів в рамках I туру «Всеукраїнського

конкурсу студентських наукових робіт з галузей звань і спеціальностей у 2018 – 2019 н.р.», 06-07 лют. 2019 р., м. Запоріжжя. – Запоріжжя, 2019. – С. 13-14.

- 34.Л.Б. Романюк, Н.Я. Кравець, С.І. Климнюк, В.С. Копча, О.Й. Дронова. (2019) Антибіотикорезистентність умовно-патогенних мікроорганізмів: актуальність, умови виникнення, шляхи подолання. DOI:10.11603/1681-2727.2019.4.10965
- 35.Mougakou, E., Mastrogianni, E., Kyziroglou, M. et al. The Role of Novel Antibiotics in the Management of Diabetic Foot Infection. *Diabetes Ther* 14, 251–263 (2023). <https://doi.org/10.1007/s13300-022-01357-2>
- 36.Dmytriiev, D., Nazarchuk, O., Babina, Y., & Maistruk, S. (2020). Clinical and microbiological studies of aminoglycosides efficiency in purulent inflammatory processes. *Annals of Mechnikov's Institute*, (2), 77–85. Retrieved from <https://journals.uran.ua/ami/article/view/205073>
- 37.Wright A, Wood S, De Silva J, Bell JS. Systemic Antimicrobial Therapy for Diabetic Foot Infections: An Overview of Systematic Reviews. *Antibiotics (Basel)*. 2023 Jun 12;12(6):1041. doi: 10.3390/antibiotics12061041. PMID: 37370360; PMCID: PMC10295044.
- 38.Костів О. Вольтамперометричне визначення цефтріаксону за реакцією азосполучення / О. Костів, П. Ридчук, О. Коркуна // Вісник Львівського університету. Серія хімічна. - 2019. - Вип. 60(1). - С. 200-209. - Режим доступу: DOI: <http://dx.doi.org/10.30970/vch.6001.200>
- 39.Putra, A. K. P. H., & Sundari, S. (2021). Analysis of antibiotics administration in diabetic ulcer patients at Panembahan Senopati regional hospital Bantul. *International Journal Of Community Medicine And Public Health*, 8(8), 3782–3792. <https://doi.org/10.18203/2394-6040.ijcmph20213003>
- 40.eucast.org [Internet]. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Clinical Breakpoints and Dosing of Antibiotics; c1997- [cited 2022 Jan 1]. Available from: [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)

41. Економіка охорони здоров'я : підручник / В. Д. Парій [та ін.]. ; ред. В. Д. Парій ; Нац. МУ ім. О. О. Богомольця. — Житомир : Бук-друк, 2021. — 288 с.
42. Гришук, С. М. (2020) Визначення потреби закладів охорони здоров'я в окремих лікарських засобах, включених до Національного переліку. Фармакоеконіміка в Україні: стан та перспективи розвитку: матеріали XII наук.-практ. INTERNET-конф.. с. 262-263.
43. Шматенко О. П. ABC-, VEN- та частотний аналіз лікарських засобів для лікування травм та поранень головного мозку / О. П. Шматенко, О. В. Плешкова, Д. С. Харченко, Н. М. Орлова // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. - 2018. - Вип. 32. - С. 316-329. - Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo\\_2018\\_32\\_29](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo_2018_32_29).
44. Яковлева, Л. В. Аналіз наявності у медико-технологічних документах лікарських засобів для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, представлених на фармацевтичному ринку України / Л. В. Яковлева, О. Г. Бердник, А. А. Дубовик // Фармакоеконіміка в Україні: стан та перспективи розвитку : матеріали XIII наук.-практ. INTERNET-конф., м. Харків, 21 трав. 2021 р. – Харків : Вид-во НФаУ, 2021. – С. 93-94.
45. Shahrokh S, Aliye T, Yazdi M, Siavash M, Aminorroaya A. Bacterial Profile and Antimicrobial Resistance Patterns of Infected Diabetic Foot Ulcers in Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cross-Sectional Studies. The International Journal of Lower Extremity Wounds. 2022;21(4):364-373. doi:10.1177/15347346211002715
46. Дзюбановський І. Я. Бактеріальний "пейзаж" гнійного осередку та принципи антибактеріальної терапії у хворих із синдромом діабетичної стопи / І. Я. Дзюбановський, Р. Я. Антощук // Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковльчука. - 2018. - № 1. - С. 67-72. - Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/shpkhir\\_2018\\_1\\_13](http://nbuv.gov.ua/UJRN/shpkhir_2018_1_13) van Netten JJ, Lazzarini PA, Armstrong DG, et al. Diabetic Foot Australia guideline on footwear for

- people with diabetes. *J Foot Ankle Res.* 2018; 11: 2.  
<https://doi.org/10.1186/s12933-023-01880-x>
47. Gramberg, M.C.T.T., Mahadew, S.K.N., Lissenberg-Witte, B.I. et al. The association between bacteria and outcome and the influence of sampling method, in people with a diabetic foot infection. *Infection* 51, 347–354 (2023).  
<https://doi.org/10.1007/s15010-022-01884-x> Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) Data Resources | GHDx. Global Health Data Exchange | GHDx. Global <http://ghdx.healthdata.org/gbd-2017>
48. Zahrychuk, O., Mykhailyshyn, H., Volch, I., Klumnyuk, S., & Romanyuk, L. (2023). Species Characteristics of Causative Agents of Acute Appendicitis in Children and Determination of Their Susceptibility to Antibiotics. *Mikrobiolohichniy Zhurnal*, 85(3), 22–31.
49. Neves JM, Duarte B, Pinto M, Formiga A, Neves J. Diabetic Foot Infection: Causative Pathogens and Empiric Antibiotherapy Considerations-The Experience of a Tertiary Center. *Int J Low Extrem Wounds.* 2019 Jun;18(2):122-128. doi: 10.1177/1534734619839815. Epub 2019 Apr 30. PMID: 31035803.
50. Li X, Du Z, Tang Z, Wen Q, Cheng Q, Cui Y. Distribution and drug sensitivity of pathogenic bacteria in diabetic foot ulcer patients with necrotizing fasciitis at a diabetic foot center in China. *BMC Infect Dis.* 2022 Apr 22;22(1):396. doi: 10.1186/s12879-022-07382-7. PMID: 35459117; PMCID: PMC9034620.
51. Bermejo Olano MDM, Campelo Gutierrez C, Hervas Gómez R, Alfayate García JM, Sánchez Ríos JP, Moreno Núñez L. Risk factors associated with osteomyelitis due to *Corynebacterium striatum* in patients with diabetic foot. *Med Clin (Barc).* 2024 Jan 12;162(1):15-18. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2023.09.015. Epub 2023 Nov 18. PMID: 37981483.
52. Srivastava P, Sivashanmugam K. Combinatorial Drug Therapy for Controlling *Pseudomonas aeruginosa* and Its Association With Chronic Condition of Diabetic Foot Ulcer. *The International Journal of Lower Extremity Wounds.* 2020;19(1):7-20. doi:10.1177/1534734619873785



53. Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin TJ, Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnol Adv.* 2019 Jan-Feb;37(1):177-192. doi: 10.1016/j.biotechadv.2018.11.013. Epub 2018 Nov 27. PMID: 30500353.
54. Sun W, Ma L, Li Y, Xu Y, Wei J, Sa L, Chen X, Su J. In vitro Studies of Non-Diphtheriae *Corynebacterium* Isolates on Antimicrobial Susceptibilities, Drug Resistance Mechanisms, and Biofilm Formation Capabilities. *Infect Drug Resist.* 2022 Aug 9;15:4347-4359. doi: 10.2147/IDR.S376328. PMID: 35971555; PMCID: PMC9375566.
55. Khayyat, A.N.; Abbas, H.A.; Mohamed, M.F.A.; Asfour, H.Z.; Khayat, M.T.; Ibrahim, T.S.; Youns, M.; Khafagy, E.-S.; Abu Lila, A.S.; Safo, M.K.; et al. Not Only Antimicrobial: Metronidazole Mitigates the Virulence of *Proteus mirabilis* Isolated from Macerated Diabetic Foot Ulcer. *Appl. Sci.* 2021, *11*, 6847. <https://doi.org/10.3390/app11156847>
56. Aseel Hussein Jaber, & Suaad A. Faza'a Almiyah. (2022). Antibiotic susceptibility of *Proteus Mirabilis* that isolates of Diabetic foot ulcers in Al-Diwaniyah Hospital. *Al-Qadisiyah Journal of Pure Science*, 27(1), Bio 15-25. <https://doi.org/10.29350/qjps.2022.27.1.1528>
57. Германюк Т. А. Використання АВС-аналізу для раціонального планування витрат на фармакотерапію пероральними цукрознижуючими лікарськими засобами /Т. А. Германюк, Т. І. Івко, П. Г. Прудіус // Міжнародний ендокринологічний журнал. —2014. — № 3 (59). — С. 120–122.
58. Германюк Т. А., Поліщук Ю. М. Інтегрований АВС/VEN/частотний аналіз лікарських засобів для лікування гострої негоспітальної пневмонії в клінічних умовах / Т. А. Германюк, Ю. М. Поліщук // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. —2015. — № 3–4. — С. 169–175.
59. Кононенко А. А. Оцінка фармакотерапії хворих на кір в умовах стаціонару методами АВС-, VEN та частотного аналізу / А. А. Кононенко, О. В. Котвіцька // Фармацевтичний журнал. — 2015. — № 6. — С. 3–9.

60. Котвицька А. А. Аналіз фармакотерапії хворих на глаукому з використанням комплексного частотного./ABC/VENаналізу. / А. А. Котвицька, О. А. Пастухова // Фармацевтичний журнал. — 2015. — № 1. — С. 7–14.
61. Оцінка клінічної та економічної доцільності використання лікарських засобів у лікувально-профілактичному закладі (супровід формулярної системи): методичні рекомендації / [Морозов А. М., Яковлева Л. В., Бездітко Н. В. та ін.]. — Київ. — 2013. — 36 с.
62. <https://compendium.com.ua/uk/atc/>
63. Протокол надання медичної допомоги хворим з синдромом діабетичної стопи МКХ -10: E10.4, E10.5, E10.6  
<https://www.content.net.ua/registration/content/ua1622/pages/f12705.html>
64. Настанова 00497. Лікування 00497. Лікування синдрому діабетичної стопи  
<https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3333>
65. НАЦІОНАЛЬНИЙ ПЕРЕЛІК основних лікарських засобів і виробів медичного призначення <https://www.kmu.gov.ua/npas/32796318>
66. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск п'ятнадцятий. – К. 2023.  
[https://gb.expertus.com.ua/content/attachments/group\\_10013808/1687252354919.pdf](https://gb.expertus.com.ua/content/attachments/group_10013808/1687252354919.pdf)
67. World Health Organization Model List of Essential Medicines  
<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/371090/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02-eng.pdf?sequence=1>
68. Антибактеріальна терапія інфекції діабетичної стопи: сучасна стратегія і перспективи подальшого застосування антибіотиків. Здоров'я України | Інформація для спеціалістів охорони здоров'я <https://health-ua.com/article/32775-antibakteralna-terapya-nfektc-dabetichno-stopi-suchasna-strategya-perspekti>
69. <https://tabletki.ua/>

**Аналіз частоти призначень, витрат на лікування та наявності ЛЗ у регулюючих переліках ЛЗ для фармакотерапії цукрового діабету 2 типу з синдромом діабетичної стопи**

№ з/п	МНН ЛЗ	Код АТХ	Торгова назва / Лікарська форма / Країна виробник	ЧП, %	Витрати, грн.	НЦП ОЛЗ 2023	ДФрУ (15 вид.)	Базовий перелік ОЛЗ ВООЗ 2023	NICE guideline 2019	Протокол МД СДС МКХ -10
1	<i>Ceftriaxon</i>	J01DD04	Цефтриаксон / порошок для розчину для ін'єкцій по 1 г Україна	46,70%	880,00	+	+	+	+	+
2	<i>Cefazolin</i>	J01D B04	Цефазолін-БХФЗ / порошок для р-ну д/ін. по 1000 мг №1 у флак. Україна	18,60%	768,00	+	+	+	-	+
3	<i>Metformin</i>	A10BA02	Метформін-Тева / таблетки, в/плів. обол. по 1000 мг №30 (15x2) Ізраїль	16,30%	441,00	+	+	+	+	+
4	<i>Piperacillin And Beta-Lactamase Inhibitor.</i>	J01CR05	Тазпен / порошок для р-ну д/ін. та інф. по 4 г/0.5 г №1 у флак. Велика Британія	16,30%	2 100,00	-	+	-	+	+
5	<i>Metronidazole</i>	J01XD01	Метронідазол / таблетки по 250 мг №20 (10x2) Україна	11,60%	600,00	+	+	+	+	+

6		D06BX01	Метрогіл гель / д/зовн. заст. 10 мг/г по 30 г у тубах Індія	11,60%	1 135,00	+	+	+	-	-
7	<b>Insulin (Human)</b>	A10AB01	Актрапід НМ / розчин д/ін. 100 МО/мл по 10 мл №1 у флак. Данія	9,30%	1 960,00	+	+	+	+	+
8	<b>Arginine Hydrochlorid</b>	B05XB01	Тівортін / розчин д/інф. 42 мг/мл по 100 мл у пляш. Україна	9,30%	888,00	-	+	-	+	+
9	<b>Electrolytes in combination</b>	B05BB04	Реосорбілакт / роз-н д/інф. по 200 мл у пляш. Україна	4,60%	470,00	+	+	+	+	+
10	<b>Insulin Aspart</b>	A10AB05	Новорапід флекспен / розчин д/ін. 100 ОД/мл по 3 мл №5 у картр., вклад. у шпр.-руч. Данія	4,60%	2 310,00	+	+	+	+	+
11	<b>Rosuvastatin</b>	C10AA07	Розувастатин / 1 таблетка містить розувастатину 5 мг, 10 мг, 20 мг або 40 мг у вигляді розувастатину кальцію Україна	4,60%	440,00	-	+	-	-	-
12	<b>Diclofenac</b>	M01AB05	Диклоберл N75 / розчин д/ін. 75 мг/3 мл по 3 мл №5 в амп. Італія	4,60%	316,00	-	+	-	-	-
13	<b>Enalapril</b>	C09AA02	Еналаприл-Здоров'я / таблетки по 10 мг №20 Україна	4,60%	23,00	+	+	+	-	-

14	<b>Paracetamol</b>	N02BE01	Анапірон / розчин д/інф. 10 мг/мл (1000 мг) по 100 мл у флак. Індія	4,60%	340,00	+	+	+	-	-
15	<b>Mono</b>	B06AB	Актовегін / розчин д/ін. 40 мг/мл по 5 мл (200 мг) №5 в амп. Україна	4,60%	1 138,00	-	-	-	-	-
16	<b>Dexketoprofen</b>	M01AE17	Кедол / розчин д/ін. 50 мг/2 мл по 2 мл №5 в амп. Україна	4,60%	520,00	-	-	-	-	-
17	<b>Insulin (Human)</b>	A10AC01	Хумодар Р / розчин д/ін. 40 МО/мл по 10 мл №1 у флак. Україна	2,30%	490,00	+	+	+	+	+
18	<b>Insulin Detemir</b>	A10AE05	Левемір флекспен / розчин д/ін. 100 ОД/мл по 3 мл №5 у картр., вклад. у шпр.-руч. Франція	2,30%	2 150,00	+	+	+	+	+
19	<b>Ciprofloxacin</b>	J01MA02.	Ципрофлоксацин-Астрафарм / таблетки, в/плів. обол. по 500 мг №10 (10x1) Україна	2,30%	97,00	+	+	+	+	+
20	<b>Metformin</b>	A10BA02	Глюкофаж / таблетки, в/плів. обол. по 1000 мг №30 (15x2) Франція	2,30%	215,00	+	+	+	+	+
21	<b>Metformin And Empagliflozin</b>	A10BD20	Сінджарді / таблетки, в/плів. обол. по 12.5 мг/1000 мг №60 (10x6) Німеччина	2,30%	1 350,00	-	+	+	+	+

22	<b>Glimepiride</b>	A10BB12	Глімепірид-Тева / таблетки по 4 мг №30 (10x3) Ізраїль	2,30%	227,30	-	+	-	+	+
23	<b>Warfarinum</b>	B01AA03	Варфарин / таблетки по 3 мг № 28 (14x2) Польща	2,30%	37,50	+	+	+	-	-
24	<b>Meropenem</b>	J01DH02	Діапенем/ порошок для розчину для ін'єкцій та інфузій по 1000 мг у флаконах № 1, № 10 Греція	2,30%	3 600,00	-	+	+	-	+
25	<b>Rivaroxaban</b>	B01AF01	Ксарелто / таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг № 5 (5x1) Німеччина	2,30%	300,00	-	+	+	-	-
26	<b>Acetylsalicylic Acid</b>	B01AC06	Кардіомагніл / таблетки, в/плів. обол. по 75 мг №100 у флак. Німеччина	2,30%	167,00	+	+	+	-	-
27	<b>Amlodipine</b>	C08CA01	Амлодипін-КВ / таблетки по 10 мг №30 (10x3) Україна	2,30%	25,00	+	+	+	-	-
28	<b>Metoprolol</b>	C07AB02	Метопролол / таблетки по 50 мг №30 (10x3) Україна	2,30%	22,00	+	+	+	-	-
29	<b>Meropenem</b>	J01DH02	Меропенем / порошок для р-ну д/ін. по 1 г №1 у флак. Україна	2,30%	370,00	-	+	+	-	+
30	<b>Levofloxacin</b>	J01MA12	Левофлоксацин-Тева / таблетки, в/плів. обол. по 500 мг №10 (5x2)	2,30%	228,00	-	+	+	-	+

			Мальта							
31		J01MA12	Супралев / розчин д/інф. 500 мг/100 мл по 100 мл у конт. Україна	2,30%	60,00	-	+	+	-	+
32	<i>Enoxaparin</i>	B01AB05	Фленокс / розчин д/ін. 4000 анти-Ха МО по 0.4 мл №10 у шпр. Україна	2,30%	1 900,00	+	+	+	-	-
33	<i>Ibuprofen</i>	M01AE01	Ібупрофен/ таблетки, в/о по 200 мг №50 (10x5) Україна	2,30%	76,00	+	+	+	-	-
34	<i>Thioctic Acid</i>	A16AX01	Тіоктон / розчин д/ін. 600 мг/24 мл по 24 мл №5 у флак. Румунія	2,30%	860,00	-	+	-	+	+
35	<i>Digoxin</i>	C01AA05	Дигоксин/ таблетки по 0.25 мг №40 (20x2) Україна	2,30%	12,50	+	+	+	-	-
36	<i>Pantoprazole</i>	A02BC02	Пантопразол-Тева / таблетки гастрорезист. по 40 мг №28 (14x2) Іспанія	2,30%	242,00	-	+	-	-	-
37	<i>Diphenhydramin e</i>	D04AA32	Дермадрін / мазь 20 мг/г по 20 г у тубах Австрія	2,30%	153,00	-	+	-	-	-
38	<i>Atropine</i>	S01FA01	Атропіну сульфат / краплі оч. 10 мг/мл по 5 мл у флак. з криш.-крап.	2,30%	61,70	+	+	+	-	-

			Україна							
39	<i>Metamizole Sodium</i>	N02BB02	Анальгін-Дарниця / таблетки по 500 мг №10 Україна	2,30%	23,00	+	+	-	-	-
40	<i>Cilostazol</i>	B01AC23	Плестазол / табл. по 50 мг № 60 Україна	2,30%	421,00	-	-	-	-	-
41	<i>Dexketoprofen</i>	M01AE17	Анальгодекс / роз-н д/ін. 25 мг/мл по 2 мл №5 в амп. Індія	2,30%	295,00	-	-	-	-	-
42			Дексалгін / табл. в/плів. обол. по 25 мг №10 Іспанія	2,30%	148,00	-	-	-	-	-
43			Дексил / роз-н д/ін. 50 мг/2 мл по 2 мл №5 в амп. Індія	2,30%	245,00	-	-	-	-	-
<b>ВСЬОГО</b>						<b>27 221,50</b>				



