

А. О. ДОБРОВА, О. С. ПОПОВ, І. А. ЗУПАНЕЦЬ, В. А. ГЕОРГІЯНЦІ

Національний фармацевтичний університет

АНАЛІЗ СУЧАСНИХ ПІДХОДІВ ДО ПОПЕРЕДЖЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ: РОЛЬ І МІСЦЕ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕНЬ IN VITRO ТА ОЦІНКИ БІОЕКВІВАЛЕНТНОСТІ

Проблема антимікробної резистентності є одним з ключових викликів у сучасному світі. Глобальний аналіз ситуації з розвитком резистентності щодо антибактеріальних лікарських засобів показав, що вирішення цього завдання потребує розробки комплексних міждисциплінарних підходів. Визначення інструментів до попередження та припинення розвитку антимікробної резистентності є актуальним науковим завданням, що має чітку практичну спрямованість.

Метою роботи є проведення аналізу сучасних підходів до запобігання розвитку резистентності до антибактеріальних лікарських засобів та визначення ролі фізико-хімічних досліджень in vitro та in vivo (досліджень біоеквівалентності) у вирішенні цієї проблеми.

Результати. У дослідженні було проведено системний аналіз сучасних міжнародних концепцій, нормативних настанов, рекомендацій і програм для комплексного вирішення глобальної проблеми антибіотикорезистентності. В ході цієї роботи визначені саме ті ключові напрями, що безпосередньо стосуються питань належної фармацевтичної розробки і дослідження антибактеріальних лікарських засобів, а також впровадження нових наукових підходів і методик стосовно попередження резистентності цих препаратів. Встановлено, що фізико-хімічні методи аналізу можуть застосовуватися для науково обґрунтованого створення схем раціональної антибіотикотерапії, а також біофармацевтичного моделювання взаємодії з іншими об'єктами (препаратами, мінеральними водами, напоями та ін.). Такі випробування є додатковим інструментом попередження ризику невідповідності оцінки при дослідженні оцінки генеричних лікарських засобів як за процедурою біоверифікації, так і при дослідженні біоеквівалентності.

Висновки. Аналіз сучасних підходів до запобігання розвитку резистентності до антибактеріальних лікарських засобів показав необхідність комплексного застосування наукових методів досліджень цієї проблеми. Розроблено класифікацію підходів до попередження антимікробної резистентності лікарських засобів, в якій виділені методи фізико-хімічного та біоаналітичного дослідження лікарських засобів, а також показано перспективу їх використання з метою зниження ризику антибіотикорезистентності.

Ключові слова: антимікробна резистентність; фізико-хімічні методи аналізу лікарських засобів; дослідження біоеквівалентності; раціональна антибіотикотерапія

A. O. DOBROVA, O. S. POPOV, I. A. ZUPANETS, V. A. GEORGIYANTS

National University of Pharmacy

ANALYSIS OF THE MODERN APPROACHES FOR THE PREVENTION OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE: ROLE AND PLACE OF PHYSICAL AND CHEMICAL RESEARCH METHODS IN VITRO AND THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE

The problem of antimicrobial resistance is one of the key challenges in the modern world. A global analysis of the resistance development to antibacterial drugs has shown that solving this problem requires designing of complex interdisciplinary approaches. Searching for tools that would prevent and suppress the development of antimicrobial resistance is an actual scientific task that has a clear practical orientation.

Aim. To analyze modern approaches, to avoid the development of antibacterial drugs resistance and to determine the role of physicochemical research IN VITRO and IN VIVO (bioequivalence studies) in solving this problem.

Results. While carrying out the research, we made a systematic analysis of modern international concepts, regulatory guidelines, recommendations and programs for a comprehensive solution to the global problem of antibiotic resistance. During this work, we identified the key areas directly related to the issues of proper pharmaceutical development and research of antibacterial drugs, as well as the introduction of new scientific approaches and procedures for preventing the resistance of these drugs.

It has been found that physicochemical methods of analysis can be used for scientifically substantiated creation of regimens of sustainable antibiotic therapy, as well as biopharmaceutical modeling of interaction with other objects (drugs, mineral waters, drinks, etc.). Such tests are an additional tool for excluding the risk of mismatch evaluation when conducting an assessment of generic drugs both in the biowaiver procedure and in the study of bioequivalence.

Conclusions. The analysis of modern approaches to prevent the development of antibacterial drugs resistance has shown that it is necessary to use comprehensive application of scientific methods when making a research of this problem. The developed classification of approaches to eliminate antimicrobial resistance highlights the methods of physicochemical and bioanalytical research as a promising tool to reduce the risk of antibiotic resistance.

Key words: antimicrobial resistance; physicochemical research of medicines; bioequivalence studies; sustainable antibiotic therapy

A. O. ДОБРОВА, А. С. ПОПОВ, И. А. ЗУПАНЕЦ, В. А. ГЕОРГИЯНЦ

Национальный фармацевтический университет

АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ ПОДХОДОВ К ПРЕДУПРЕЖДЕНИЮ АНТИМИКРОБНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ: РОЛЬ И МЕСТО ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЙ IN VITRO И ОЦЕНКИ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

Проблема антимикробной резистентности является одним из ключевых вызовов в современном мире. Глобальный анализ ситуации с развитием резистентности к антибактериальным препаратам показал, что решение этой задачи требует разработки комплексных междисциплинарных подходов. Определение инструментов для предупреждения и пресечения развития антимикробной резистентности является актуальной научной задачей и имеет четкую практическую направленность.

Целью работы является проведение анализа современных подходов к предотвращению развития резистентности к антибактериальным лекарственным препаратам и определение роли физико-химических исследований in vitro и in vivo (исследований биоэквивалентности) для решения этой проблемы.

Результаты. В исследовании был проведен системный анализ современных международных концепций, нормативных установок, рекомендаций и программ для комплексного решения глобальной проблемы антибиотикорезистентности. В ходе этой работы определены именно те ключевые направления, которые непосредственно касаются вопросов надлежащей фармацевтической разработки и исследования антибактериальных лекарственных средств, а также внедрения новых научных подходов и методик по предупреждению резистентности этих препаратов. Установлено, что физико-химические методы анализа могут применяться для научно обоснованного создания схем рациональной антибиотикотерапии, а также биофармацевтического моделирования взаимодействия с другими объектами (препаратами, минеральными водами, напитками и др.). Такие испытания являются дополнительным инструментом предупреждения риска несоответствия оценки при проведении анализа генерических лекарственных средств как по процедуре биоевивера, так и при исследовании биоэквивалентности.

Выводы. Анализ современных подходов к предотвращению развития резистентности к антибактериальным препаратам показал необходимость комплексного применения научных методов исследований этой проблемы. Разработана классификация подходов к предупреждению антимикробной резистентности лекарственных препаратов, в которой выделены методы физико-химического и биоаналитического исследования лекарств, а также показана перспектива их использования с целью снижения риска антибиотикорезистентности.

Ключевые слова: антимикробная резистентность; физико-химические методы анализа лекарственных средств; изучение биоэквивалентности; рациональная антибиотикотерапия

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМЫ

Одним з ключових викликів у сучасному світі є проблема антимікробної резистентності. Так, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щонайменше 700 тис. смертей на рік у світі пов'язані із захворюваннями, резистентними до лікарських засобів (ЛЗ), з них 230 тис. помирають від мультирезистентного туберкульозу [1]. За даними Організації економічного співробітництва та розвитку приблизно

35 % інфекцій, які можуть спричинити захворювання людини, є стійкими до існуючих ЛЗ [2]. Більше того, у населення більш ніж третини країн світу сформована резистентність до найбільш поширених патогенів, а чисельність випадків резистентності до антибактеріальних ЛЗ другої та третьої лінії вибору для лікування найбільш поширених захворювань збільшилася вдвічі за останні 15 років [3]. Таким чином, визначення підходів та інструментів до попередження та

припинення розвитку антимікробної резистентності є актуальним науковим завданням, що має чітку практичну спрямованість, і при вирішенні якого необхідно враховувати сучасний світовий досвід та особливості української системи охорони здоров'я.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Зважаючи на те, що вирішення проблеми антимікробної резистентності потребує залучення мультипрофесійних підходів, було проведено аналіз досліджень і публікацій у різних наукових напрямках. Вони охоплюють, перш за все, глобальний аналіз ситуації з розвитком резистентності до антибактеріальних ЛЗ і питання розробки загальносвітових документів, настанов і заходів з вирішення цієї проблеми [1, 2, 4]. Крім того, велика увага приділяється необхідності проведення дієвих комунікацій з населенням та зміні його ставлення до таких питань, як відповідальне застосування антибактеріальних ЛЗ для лікування захворювань (тільки за призначенням лікаря, комплаєнс, попередження захворювань шляхом вакцинації та ін.), а також використання антибактеріальних засобів у сільському господарстві та харчовій промисловості [1, 5-7].

Другий напрямок, за яким проводиться велика кількість досліджень, – це визначення біологічних механізмів розвитку антимікробної резистентності, створення шляхів їх подолання, прогнозне моделювання відгуків імунної системи людини на зміну резистентності штамів патогенів, генетичні дослідження і як результат – інноваційні розробки нових ЛЗ [8-11].

Поряд з цим акцент робиться на питаннях розробки науково обґрунтованих методів оптимізації антибіотикотерапії вже існуючими ЛЗ, на дослідженнях взаємодії з іншими лікарськими засобами, а також аспектах вираженої генеричної заміни оригінальних антибактеріальних ЛЗ [1, 12-14]. Так, перші кроки у вирішенні цього завдання в національних умовах були зроблені шляхом розробки та забезпечення гарантованої якості досліджень біоеквівалентності [15, 16]. У контексті науково-методичного забезпечення відповідальної заміни ЛЗ, в тому числі й антибактеріальних, на їх генеричні аналоги було розроблено класифікацію ЛЗ на підставі їх еквівалентності, на базі якої складено довідник ЛЗ [17, 18].

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

У той же час на відміну від досліджень організаційно-економічних підходів до вирішен-

ня проблеми антимікробної резистентності [19, 20] і фармакоекономічних оцінок антибактеріальної терапії для деяких захворювань [13, 20, 21] питанням комплексного науково обґрунтованого застосування фізико-хімічних методів аналізу у системі попередження резистентності до антимікробних ЛЗ не приділялося належної уваги.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою роботи є проведення аналізу сучасних підходів до запобігання розвитку резистентності до антибактеріальних ЛЗ та визначення ролі фізико-хімічних досліджень *in vitro* та *in vivo* (досліджень біоеквівалентності) у вирішенні цієї проблеми.

ВИКЛАДЕННЯ ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

На першому етапі нашого дослідження було проведено системний аналіз сучасних міжнародних концепцій, нормативних настанов, рекомендацій і програм для комплексного вирішення глобальної проблеми антибіотикорезистентності (таблиця). Під час цієї роботи визначені саме ті ключові напрямки, що безпосередньо стосуються питань належної фармацевтичної розробки і дослідження антибактеріальних ЛЗ, а також впровадження нових підходів і дослідницьких методик до попередження резистентності цих препаратів.

Відповідно до проведеного аналізу пропонуємо класифікувати підходи до попередження антимікробної резистентності ЛЗ наступним чином:

- організаційно-регуляторні методи;
- методи оцінки технологій охорони здоров'я та інструменти фармакоекономічного аналізу;
- методи фізико-хімічного та біоаналітичного дослідження ЛЗ.

Далі більш докладно розглянемо аспекти використання саме методів фізико-хімічного та біоаналітичного дослідження ЛЗ з метою розробки підходів до попередження антимікробної резистентності. Пропонуємо включити до цієї групи такі методи: УФ-спектрофотометрію, кондуктометрію, ВЕРХ, ТШХ, ультраефективну рідинну хроматографію, тести розчинення *in vitro*, біоаналітичні визначення метаболітів у біологічних рідинах за допомогою ВЕРХ, а також терапевтичний лікарський моніторинг [27].

Крім того, відповідно до ДФУ, фізико-хімічні методи аналізу є невід'ємним інструментом при розробці методик контролю якості нових ЛЗ, також набуває значення використання цих методів для науково обґрунтованого створення

Таблиця

АНАЛІЗ СУЧАСНИХ МІЖНАРОДНИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ І ПРОГРАМ ІЗ ЗАПОБІГАННЯ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Назва документа	Рік	Основні рекомендації до запобігання антимікробній резистентності
1	2	3
Міжнародні		
No time to wait: securing the future from drug-resistant infections. IACG report to the secretary-general of the United Nations [1]	2019	<p>А. Прискорення прогресу у вирішенні цієї проблеми в країнах:</p> <p>A1. Гарантувати рівний доступ для усіх пацієнтів до нових антибактеріальних ЛЗ з дowodеною якістю так, як і до нових вакцин і методів діагностики захворювань/чутливості до препаратів. Забезпечити їх відповідальне та доведене застосування під контролем компетентних фахівців. Цей принцип також важливо застосовувати при використанні антибактеріальних засобів для рослин і тварин.</p> <p>A2. Розробити та імплементувати національні плани дій щодо запобігання антибіотикорезистентності.</p> <p>В. Інновації задля безпечного майбутнього:</p> <p>B1. Об'єднання зусиль різних інвесторів (державних, приватних) з метою фінансування розробок і створення інноваційних антибактеріальних ЛЗ, активних інгредієнтів, вакцин, методів діагностики тощо.</p> <p>B2. Підтримка зусиль з боку керівних органів держави щодо забезпечення населення цих країн якісними та доступними антибіотиками-різальними ЛЗ, а також вакцинами і методами діагностики захворювань/чутливості до препаратів. Гармонізація регуляторних настанов з цих питань і формування регуляторних механізмів можлива на рівні регіонів світу.</p> <p>B3. Об'єднання зусиль дослідницьких фондів, організацій і стейкхолдерів з метою стимулювання нових наукових розробок у цій сфері.</p> <p>С. Співпраця для більш ефективних дій:</p> <p>C1. Залучення громадських організацій та населення як важливих стейкхолдерів до вирішення питання запобігання антимікробній резистентності на глобальному, національному та локальному рівнях.</p> <p>C2. Відповідальність виробників, у тому числі фармацевтичних щодо запобігання антимікробній резистентності. Особливо акцентовується увага на необхідності застосовувати однакові вимоги як до нових, так і до генеричних ЛЗ.</p> <p>D. Необхідність здійснення систематичних та значних інвестицій у вирішення проблеми антимікробної резистентності з боку різних фінансових груп.</p> <p>E. Посилення глобальної відповідальності з боку керівництва країн для об'єднання зусиль з вирішення проблеми антимікробної резистентності.</p> <p>Запропоновано розділити антибактеріальні ЛЗ на групи: критично важливі (C1), дуже важливі (C2) та важливі (C3), а також визначені пріоритетні ризики їх застосування: P1 – ЛЗ використовуються в терапії захворювань, на які страждає велика кількість осіб, і для лікування яких існує обмежений набір антибактеріальних ЛЗ; P2 – висока частота застосування ЛЗ цього антимікробного класу для широкого кола захворювань, що призводить до підвищення ризику антимікробної резистентності до цих препаратів; P3 – це клас антимікробних препаратів, що використовується для лікування таких типів інфекцій, для яких вже є великі докази передачі резистентних бактерій (<i>Salmonella spp.</i> та <i>Campylobacter spp.</i>) або доведена генетична стійкість бактерій (<i>E. coli</i> та <i>Enterococcus spp.</i>).</p> <p>Запропоновано проводити оптимізацію фармакотерапії та корегування генетики щодо менеджменту застосування антибактеріальних ЛЗ відповідно до оцінки їх групи та ризику.</p>
Highest Priority Critically Important Antimicrobials [22]	2019	

Продовження таблиці

1	2	3
World Health Organization. Tenth meeting of the Strategic and Technical Advisory Group on Antimicrobial Resistance (STAG-AMR) [23]	2018	Необхідно розробити рекомендації щодо оптимізації ефективного виконання глобального плану дій із запобігання антимікробній резистентності. Акцентовано увагу на системі охорони здоров'я та на необхідності чіткої взаємодії між широким колом країн.
World Health Assembly resolution WHA 68.7 – Global action plan on antimicrobial resistance [24]	2015	За результатами розгляду зведеного звіту про прогрес у виконанні резолюції WHA67.25 про стійкість до антимікробних препаратів аналізу доповіді про проект глобального плану дій щодо антимікробної резистентності виділено 4 ключових напрямків та 12 позицій стосовно подальшого вирішення цієї проблеми.
Вітчизняні		
Національний план дій щодо боротьби зі стійкістю до антимікробних препаратів. Розпорядження Кабінету Міністрів України від 6.08.2019 р. № 116-р [25]	2019	Необхідність розробки та внесення у законодавчому порядку змін до Законів України «Про лікарські засоби», «Про захист населення від інфекційних хвороб» щодо обмеження безрецептурного використання антимікробних препаратів, а також Концепції моніторингу резистентності ВІЛ-інфекції/СНІДу. Запропоновано забезпечити розробку та прийняття нормативно-правових актів, порядку дій, регуляторних документів, заходів та інструментів контролю і збору інформації щодо попередження розвитку антимікробної резистентності за 11 ключовими напрямками. Одним з цих напрямків є «визначення механізму антимікробної та специфічної резистентності» та «порядку використання антимікробних препаратів».
Туберкульоз в Україні (Аналітично-статистичний довідник) [26]	2018	Одним із питань, розкритих у цьому звіті, є фармацевтична допомога. Зазначено, що у 2017 р. орієнтовна середня вартість схеми лікування хворих на чутливий туберкульоз склала 912,47 грн, а на мультирезистентний – 39 750,32 грн., тобто вище у 40 разів. Також було вказано до номенклатурного переліку ЛЗ за напрямом «Централізована закупівля медикаментів для лікування туберкульозу» були включені такі препарати, як клофазимін (табл. 100 мг і 50 мг), амоксицилін/кислота клавуланова (табл. 500 мг і 875 мг), іміпінем/циластатин (порошок для інфузії 500 мг/500 мг у флаконах), меропенем (порошок для ін'єкцій), рифампіцин (ампули, 600 мг для в/в). Створені умови для доступу до всіх сучасних діагностичних та лікувальних засобів в Україні, які рекомендовані ВООЗ.

схем раціональної антибіотикотерапії. Наприклад, ВНО відносить амоксицилін та інші пеніциліни, а також їх β-лактамні форми до антибіотиків з групи «критично важливі» та визначає наявність двох пріоритетних факторів ризику з трьох можливих, а для деяких країн й усіх трьох [22]. Отже, розробка фізико-хімічних підходів до моделювання взаємодії антибіотиків цієї групи та певних ЛЗ (наприклад, препаратів для лікування залізодефіцитної анемії, інгібіторів протонної помпи, антацидів, рослинних ЛЗ тощо), а також мінеральних вод (столових, лікувально-столових, лікувальних) сприятиме впровадженню практичних підходів до запобігання антимікробній резистентності. Врахування цих результатів може бути додатковим інструментом попередження ризику невідповідності оцінки при проведенні досліджень генеричних лікарських засобів за процедурою біоєквівалентності.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. No time to wait : securing the future from drug-resistant infections. IACG report to the secretary-general of the United Nations. – 2019. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG_final_summary_EN.pdf
2. Organization for Economic Cooperation and Development. Stemming the superbug tide : Just a few dollars more. – 2018. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://www.oecd.org/health/stemming-the-superbug-tide-9789264307599-en.html>
3. World Health Organization. Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) Report : Early Implementation 2016-17. – 2018. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://www.who.int/glass/resources/publications/early-implementation-report/en/>
4. Ad hoc Interagency Coordination Group on Antimicrobial Resistance. Antimicrobial resistance : National Action Plans. IACG discussion paper. – 2018. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG_AMR_National_Action_Plans_110618.pdf?ua=1
5. Ad hoc Interagency Coordination Group on Antimicrobial Resistance. Meeting the challenge of antimicrobial resistance : From communication to collective action. IACG discussion paper. – 2018. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу : https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG_Meeting_challenge_AMR_communication_to_collective_action_270718.pdf
6. Ad hoc Interagency Coordination Group on Antimicrobial Resistance. Reduce unintentional exposure and the need for antimicrobials, and optimize their use. IACG discussion paper. – 2018. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG_Optimize_use_of_antimicrobials_120718.pdf
7. Self-medication and antibiotic resistance : Crisis, current challenges, and prevention / I. A. Rather, B.-Ch. Kimb, V. K. Bajpai, Y. Park // Saudi Journal of Biological Sciences. – 2017. – Vol. 24. – P. 808–812. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2017.01.004>
8. Фещенко, Ю. І. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів. Стан проблеми та шляхи вирішення / Ю. І. Фещенко, М. І. Гуменюк, О. С. Денисов // Укр. хімеотерапевтичний журн. – 2010. – № 1-2 (23). – С. 4–10.
9. Ventola, C. L. The antibiotic resistance crisis / C. L. Ventola // PT. – 2015. – Vol. 40 (4). – P. 277–283.
10. The Impact of Different Antibiotic Regimens on the Emergence of Antimicrobial-Resistant Bacteria / E. M. C. D'Agata, M. Dupont-Rouzeyrol, P. Magal et al. // PLoS ONE – 2008. – Vol. 3 (12). – P. 4036. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004036>
11. Antibiotic resistance; a rundown on global crisis / B. Aslam, W. Wei, M. I. Arshad et al. // Infection and Drug Resistance. – 2018. – Vol. 11. – P. 1645–1658. <https://doi.org/10.2147/idr.s173867>

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

1. Проведено аналіз сучасних підходів до запобігання розвитку резистентності до антибактеріальних ЛЗ, який показав необхідність комплексного застосування наукових методів досліджень цієї проблеми.
2. Здійснено класифікацію підходів до попередження антимікробної резистентності ЛЗ, в якій виділені методи фізико-хімічного та біоаналітичного дослідження ЛЗ, а також показано перспективу їх використання з метою зниження ризику антибіотикорезистентності.
3. Запропонована нами класифікація є абсолютно умовною і може бути опрацьована у подальшому та трансформована з урахуванням наявних складних причинно-наслідкових взаємозв'язків між усіма вищезазначеними методами.

Конфлікт інтересів: відсутній.

12. Amoxicillin/clavulanic acid-warfarin drug interaction / Q. Zhang, G. Simoneau, C. Verstuft et al. // *Brit. J. of Clinical Pharmacol.* – 2011. – Vol. 71 (2). – P. 232–236. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03824.x>
13. Качерай, Ю. В. Аналіз даних про взаємодію антибактеріальних засобів, які застосовують в педіатрії / Ю. В. Качерай, М. В. Слабий, О. М. Заліська // *Фармац. часопис.* – 2012. – № 3. – С. 108–112.
14. Изучение биоэквивалентности : лучший опыт украинских исследователей. Щотижневик «Аптека» № 4 (1075). – 2017. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://www.apteka.ua/article/399900>
15. Зупанець, К. О. Електронна індивідуальна реєстраційна форма як інструмент управління якістю клінічних досліджень з біоеквівалентності / К. О. Зупанець, В. Є. Доброва, О. О. Андреева // *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації.* – 2016. – № 1 (45). – С. 19–25. <https://doi.org/10.24959/uekj.16.8>
16. Kolodyezna, T. Evaluation of opportunities for the use of modern methods for correction and prevention of risks in the quality control of clinical trials / T. Kolodyezna, K. Zupanets, V. Dobrova // *ScienceRise : Pharmac. Sci.* – 2018. – P. 10–16. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2018.145593>
17. Теоретичне обґрунтування та реалізація сучасних принципів оцінки еквівалентності лікарських засобів в Україні : метод. рек. / І. А. Зупанець, А. А. Котвіцька, В. П. Черних та ін. – К. : Фармацевт Практик, 2017. – 28 с.
18. Rx index – Довідник еквівалентності лікарських засобів : спеціалізоване медичне видання для фахівців / за заг. ред. І. А. Зупанця, В. П. Черниха. – 2-ге вид. – К. : Фармацевт Практик, 2018. – 848 с.
19. Yevtushenko, O. Modelling of expenses for liquidation of consequences of medicines' adverse reactions / O. Yevtushenko // *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації.* – 2013. – № 5 (31). – С. 32–35.
20. Євтушенко, О. Ризики та їх наслідки при використанні антибактеріальних лікарських засобів / О. Євтушенко // *Укр. біофармац. журн.* – 2015. – № 4 (39). – С. 72–76.
21. Яковлева, Л. В. Порівняльний аналіз антимікробних лікарських засобів, рекомендованих медико-технологічними документами для лікування хворих на негоспітальну пневмонію / Л. В. Яковлева, Т. О. Баглай, О. В. Хоменко // *Фармац. журн.* – 2019. – № 2. – С. 38–44. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.19.04>
22. Highest Priority Critically Important Antimicrobials. – 2019. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://www.who.int/foodsafety/cia/en/>
23. World Health Organization. Tenth meeting of the Strategic and Technical Advisory Group on Antimicrobial Resistance. – 2018. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/events/9thamrstagmeetingfebruary2018/en/>
24. World Health Assembly resolution WHA 68.7 – Global action plan on antimicrobial resistance. – 2015. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : https://apps.who.int/gb/e/e_wha68.html
25. Розпорядження Кабінету Міністрів України від 6.08. 2019 р. № 116-р. Про затвердження Національний план дій щодо боротьби із стійкістю до протимікробних препаратів. – 2019. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://www.kmu.gov.ua/ua/npras/proogo-planu-dij-shchodo-borotbi-iz-sti-jkisty-uz-do-protimikrobnih-preparativ>
26. Туберкульоз в Україні (Аналітично-статистичний довідник). – 2018. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/tuberkuloz/statistika-z-tb/analitichno-statistichni-materiali-z-tb>
27. Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності : настанова 42-7.2:2018 / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. – К. : МОЗ України, 2018. – 86 с.

REFERENCES

1. *No time to wait: securing the future from drug-resistant infections. IACG report to the secretary-general of the United Nations.* (2019). Available at: https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG_final_summary_EN.pdf
2. *Organization for Economic Cooperation and Development. Stemming the superbug tide: Just a few dollars more.* (2018). Available at: <https://www.oecd.org/health/stemming-the-superbug-tide-9789264307599-en.html>
3. *World Health Organization. Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) Report: Early Implementation 2016-17.* (2018). Available at: <https://www.who.int/glass/resources/publications/early-implementation-report/en/>

4. *Ad hoc Interagency Coordination Group on Antimicrobial Resistance. Antimicrobial resistance: National Action Plans. IACG discussion paper.* (2018). Available at: https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG_AMR_National_Action_Plans_110618.pdf?ua=1
5. *Ad hoc Interagency Coordination Group on Antimicrobial Resistance. Meeting the challenge of antimicrobial resistance: From communication to collective action. IACG discussion paper.* (2018). Available at: https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG_Meeting_challenge_AMR_communication_to_collective_action_270718.pdf
6. *Ad hoc Interagency Coordination Group on Antimicrobial Resistance. Reduce unintentional exposure and the need for antimicrobials, and optimize their use. IACG discussion paper.* (2018). Available at: https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG_Optimize_use_of_antimicrobials_120718.pdf
7. Rather, I. A., Kim, B.-C., Bajpai, V. K., & Park, Y.-H. (2017). Self-medication and antibiotic resistance: Crisis, current challenges, and prevention. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 24(4), 808–812. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2017.01.004>
8. Feshchenko, Yu. I., Humeniuk, M. I., Denysov, O. S. (2010). *Ukrainskyi khimeoterapevtychnyi zhurnal*, 1-2 (23), 4–10.
9. Ventola, C. L. (2015). The antibiotic resistance crisis. *PT*, 40(4), 277–283.
10. D'Agata, E. M. C., Dupont-Rouzeyrol, M., Magal, P., Olivier, D., & Ruan, S. (2008). The Impact of Different Antibiotic Regimens on the Emergence of Antimicrobial-Resistant Bacteria. *PLoS ONE*, 3(12), e4036. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004036>
11. Aslam, B., Wang, W., Arshad, M. I., Khurshid, M., Muzammil, S., Rasool, M. H., ... Baloch, Z. (2018). Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infection and Drug Resistance*, 11, 1645–1658. <https://doi.org/10.2147/idr.s173867>
12. Zhang, Q., Simoneau, G., Verstuyft, C., Drouet, L., Bal dit Sollier, C., Alvarez, J.-C., ... Mouly, S. (2011). Amoxicillin/clavulanic acid-warfarin drug interaction: a randomized controlled trial. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 71(2), 232–236. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03824.x>
13. Kacherai, Yu. V., Slabyi, M. V., Zaliska, O. M. (2012). *Farmatsevtichnii chasopis*, 3, 108–112.
14. Izuchenie bioekvivalentnosti: luchshii opit ukrainskiih proizvoditelei. (2017). *Shchotizdnevik «Apteka»*. Available at: <https://www.apteka.ua/article/399900>
15. Zupanets, K., Dobrova, V., & Andreeva, O. (2016). Electronic case report forms as a tool for quality management of bioequivalence studies. *UpravlinnÄ, ekonomika ta zabezpečennÄ Äkosti v farmacii*, 1(45), 19-25. <https://doi.org/10.24959/uekj.16.8>
16. Kolodyezna T., Zupanets K., Dobrova V. (2018) Evaluation of opportunities for the use of modern methods for correction and prevention of risks in the quality control of clinical trials. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 10-16. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2018.145593>
17. Zupanets, I. A., Kotvitska, A. A., Chernykh, V. P., Holovenko, M. Ya., Usenko, V. O., Kriachok, I. V., Popov, S. B., ... Kosiachenko, K. L. (2017). *Teoretychne obgruntuvannia ta realizatsiia suchasnykh pryntsyypiv otsinky ekvivalentnosti likarskykh zasobiv v Ukraini : metod. rek.* Kyiv, 28.
18. Zupanets, I. A., Chernykh, V. P. (2018). *Rx index – Dovidnik ekvivalentnosti likarskykh zasobiv: spetsializivane medichne vidannia dlia fahivtsiv.* Kyiv: Farmatsevt Praktik, 848.
19. Yevtushenko, O. (2013). Modelling of expenses for liquidation of consequences of medicines' adverse reactions. *Upravlinnia, ekonomika ta zabespechennia iakosti v farmatsii*, 5(31), 32–35.
20. Yevtushenko, O. (2015). *Ukrainskii biofarmatsevtichnii jurnal*, 4(39), 72–76.
21. Iakovlieva, L. V., Bahlai, T. O., & Homenko, O. V. (2019). Comparative analysis of antimicrobial drugs recommended by medical and technological documents for the treatment of patients with community-acquired pneumonia. *Farmatsevtychnyi Zhurnal*, (2), 38–44. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.19.04>
22. *Highest Priority Critically Important Antimicrobials.* (2019). Available at: <https://www.who.int/foodsafety/cia/en/>
23. *World Health Organization.* (2018). Tenth meeting of the Strategic and Technical Advisory Group on Antimicrobial Resistance. Available at: <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/events/9thamrstagmeetingfebruary2018/en/>
24. *World Health Assembly resolution WHA 68.7 – Global action plan on antimicrobial resistance.* (2015). Available at: https://apps.who.int/gb/e/e_wha68.html

25. *Rozporiadzhennia Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 6.08. 2019 r. № 116-r.* (2019). Pro zatverdzhennia Natsionalnyi plan dii shchodo borotby iz stiikistiu do protymikrobnykh preparativ. Available at: <https://www.kmu.gov.ua/ua/npas/proogo-planu-dij-shchodo-borotbi-iz-stiikistyu-do-protimikrobnih-preparativ>
26. *Tuber Tuberkuloz v Ukraini (Analitichno-statystychnyi dovidnyk).* (2018). Available at: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/tuberkuloz/statistika-z-tb/analitichno-statistichni-materiali-z-tb>
27. *Likarski zasoby. Doslidzhennia bioekvivalentnosti : nastanova 42-7.2:2018.* (2018). Kyiv: Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy, 86.

Адреса для листування:

61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4.

Національний фармацевтичний університет

Доброва А. О. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0002-5184-9878>)

Попов О. С. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0002-9872-1257>)

Зупанець І. А. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0003-1253-9217>)

Георгиянц В. А. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0001-8794-8010>)

Надійшла до редакції 14.06.2019 р.