

**НЕКОММЕРЧЕСКОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
«ЗАПАДНО-КАЗАХСТАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ МАРАТА ОСПАНОВА»**

АННОТАЦИЯ
диссертационной работы
на соискание степени доктора философии (PhD)

**Название темы: «Комплексная оценка рациональности потребления
антибактериальных препаратов в провизорных стационарах города Актобе до и во
время пандемии COVID-19»**

По образовательной программе 8D10102 – «Медицина»
ФИО: Балапашева Әйгерім Алдиярқызы
Срок выполнения: 2021-2024 гг.

Научные консультанты:
к.м.н., профессор Смагулова Г.А.
PhD, асс.профессор Мусина А.З.

Зарубежный научный консультант:
д.м.н., профессор Зиганшина Л.Е.
Российский университет дружбы
народов имени Патриса Лумумбы
РФ., г. Москва

Актобе, 2026

АННОТАЦИЯ

Балапашева Э.А. на тему: «Комплексная оценка рациональности потребления антибактериальных препаратов в провизорных стационарах города Актобе до и во время пандемии COVID-19» предоставленной на соискание степени доктора философии (PhD), по образовательной программе 8D10102 – «Медицина».

Научные консультанты: к.м.н., профессор Смагулова Г.А.

PhD, асс.профессор Мусина А.З.

Зарубежный консультант: д.м.н., профессор Зиганшина Л.Е.

Актуальность исследования.

Устойчивость к антибактериальным препаратам входит в десятку крупнейших угроз глобальному здравоохранению по классификации ВОЗ. Ежегодно она приводит к смерти около 700 тысяч человек [1]. Без эффективных мер ситуация может ухудшиться: к 2050 году число смертей от резистентных инфекций может достигнуть 10 миллионов, из них до 2,4 миллиона — в странах с высоким уровнем дохода [2,3].

Пандемия COVID-19, начавшаяся в 2019 году в Ухане (Китай), быстро охватила весь мир и осложнила работу систем здравоохранения. Одним из её последствий стало усиление проблемы устойчивости к антибактериальным препаратам. По данным ВОЗ, несмотря на редкость бактериальных инфекций у пациентов с COVID-19, антибактериальные препараты назначались чрезмерно часто [4].

Согласно систематическому обзору (Langford B.J., 2023), до 74 % госпитализированных пациентов с COVID-19 получали АБП «на всякий случай», несмотря на то, что бактериальные или грибковые инфекции подтверждались лишь в 8 % случаев. Противовирусные препараты назначались лишь 15 % пациентов [5]. Чаще всего применялись фторхинолоны, макролиды, цефалоспорины и β-лактамы с ингибиторами [6-8]. Ещё до пандемии до 50 % назначений АБП в стационарах считались необоснованными (Davey P., 2017), а пандемия лишь усугубила проблему, подчеркнув необходимость системного контроля [9].

В 2015 году ВОЗ запустила систему «Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System» (GLASS) для укрепления базы данных по устойчивости к АБП. В отчёте за 2020 год ВОЗ рекомендует странам переходить к надзору, основанному не только на лабораторных данных, но и на фармакоэпидемиологических и клинико-экономических показателях [10]. Инициатива призывает к мерам по снижению распространения устойчивости, уменьшению побочных эффектов и сокращению затрат на лечение [11–13].

Казахстан, следуя рекомендациям ВОЗ, предпринимает системные меры по предупреждению и контролю антибактериальной резистентности. Важным шагом стало утверждение в 2021 году Национального плана действий на 2022–2025 годы, основанного на межсекторальном подходе «Единое здоровье» (Постановление Правительства РК от 16.11.2021 № 819) [14]. Регламент использования АБП в стране определяют клинические протоколы и нормативные документы Министерства здравоохранения РК, включая Приказ № ҚР ДСМ-197/2020 «Об утверждении клинического протокола диагностики и лечения COVID-19» [15]. Несмотря на меры по оптимизации, уровень нерационального потребления АБП остаётся высоким: 27,5 % случаев применения фиксируется без назначения врача, а доля АБП в общей структуре назначений достигает 29,9 %, что превышает рекомендуемый ВОЗ порог в 20 % [16].

В целях усиления контроля и рационализации назначения АБП в 2023 году в РК была принята Национальная дорожная карта по борьбе с антибактериальной резистентностью на 2023–2027 годы. Её реализация предполагает внедрение комплексных механизмов мониторинга и управления, направленных на повышение прозрачности и обоснованности назначения АБП. Так, интегрированная цифровая система DAMUmed

обеспечивает контроль за назначениями на уровне лечебных учреждений; Комитет медицинского и фармацевтического контроля осуществляет нормативный надзор за соблюдением стандартов; а Национальный центр экспертизы лекарственных средств и изделий медицинского назначения (НЦЭЛС) формирует научно обоснованную политику в сфере лекарственного обеспечения [17,18].

Однако, несмотря на предпринимаемые меры, в реальной клинической практике сохраняются значительные отклонения от протокольных назначений, особенно в условиях чрезвычайных ситуаций. Во время пандемии COVID-19 в Казахстане была зафиксирована высокая степень несоответствия медицинской практики утверждённым национальным протоколам диагностики и лечения. По данным Gazezova S. (2023), антикоагулянты применялись у 98 % пациентов, антибактериальные препараты у 95 %, а глюкокортикоиды и противовирусные средства у 56 %, зачастую независимо от наличия клинических показаний [19].

Несмотря на актуальность проблемы, в Казахстане до сих пор проведено немного фармакоэпидемиологических и клинико-экономических исследований, оценивающих эффективность и обоснованность применения АБП в условиях пандемии. В Актюбинской области такие исследования ранее не проводились, что подчёркивает необходимость анализа структуры потребления АБП как инструмента контроля антибиотикорезистентности. При этом, несмотря на масштабную просветительскую работу, проблема нерационального использования АБП остаётся актуальной, особенно в условиях риска новых инфекционных вспышек и повторных пандемий.

Исходя из вышесказанного были сформулированы цели и задачи исследования.

Цель исследования - оценка рациональности потребления антибактериальных препаратов, применяемых в провизорных стационарах города Актюбе до и во время пандемии COVID-19 (2019–2020 гг.).

Задачи исследования

1. Провести сравнительную фармакоэпидемиологическую оценку потребления антибактериальных препаратов в провизорных стационарах города Актюбе до и во время пандемии COVID-19 (2019–2020 гг.) с использованием методологии АТС/DDD.

2. Провести сравнительный клинико-экономический анализ финансовых затрат на антибактериальные препараты в провизорных стационарах города Актюбе до и во время пандемии COVID-19 (2019–2020 гг.) с использованием методологии ABC/VEN.

3. Провести анализ потребления антибактериальных препаратов в провизорных стационарах города Актюбе до и во время пандемии COVID-19 (2019–2020 гг.) в соответствии с классификацией AWaRe ВОЗ и определить индекс их рационального использования (Rational Use Index, RUI).

Научная новизна полученных результатов:

1. Впервые в стационарах города Актюбе проведена комплексная оценка потребления антибактериальных препаратов до и во время пандемии COVID-19 (2019–2020 гг.), включающая фармакоэпидемиологическую оценку на основе методологии АТС/DDD, клинико-экономический анализ по системе ABC/VEN и анализ структуры применения антибиотиков в соответствии с классификацией AWaRe ВОЗ.

2. Впервые в стационарах города Актюбе до и во время пандемии COVID-19 (2019–2020 гг.) на основе применения трёх комплексных методологических подходов определён индекс рационального использования антибактериальных препаратов (Rational Use Index, RUI).

Теоретическая значимость исследования:

По результатам научного исследования была адаптирована и издана методическая рекомендация под названием «Фармакоэпидемиологические и клинико-экономические аспекты оптимизации антибактериальной терапии при COVID-19». Данная методическая рекомендация широко используется в учебном процессе на кафедре фармакологии, клинической фармакологии Западно-Казахстанского медицинского университета имени

Марата Оспанова. В частности, применяется в качестве учебно-методического материала при проведении лекций и практических занятий для студентов бакалавриата факультетов «Медицина», «Стоматология», «Общественное здравоохранение», «Педиатрия», а также при подготовке интернов и резидентов по специальности «Клиническая фармакология».

Практическая значимость исследования:

1. Впервые на базе ГКП на ПХВ «Актюбинского медицинского центра» города Актобе были внедрены методология ATC/DDD и классификация AWaRe, рекомендованные ВОЗ, что будет способствовать принятию обоснованных решений при включении антибактериальных препаратов в формулярный список учреждения, а также реализации ключевых стратегий ВОЗ.

2. На основе результатов клинико-экономического исследования был проведён мастер-класс для врачей различных специальностей и резидентов Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова на тему «Методология ABC/VEN-анализа», что будет способствовать внедрению данной методологии в стационарах г. Актобе и позволит рационально использовать денежные средства на лекарственное обеспечение антибактериальными препаратами.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. В период пандемии COVID-19 в провизорных стационарах города Актобе установлено статистически значимое увеличение интенсивности потребления антибактериальных препаратов, что выразилось в росте показателя DDD/100 койко-дней в 2,1 раза. Это свидетельствует об увеличении частоты назначения антибиотиков, продолжительности лечения и расширении спектра применяемых препаратов, при этом отмечено преимущественное использование цефалоспоринов третьего поколения, аминогликозидов второго поколения, макролидов и респираторных фторхинолонов третьего поколения.

2. В период пандемии COVID-19 выявлены статистически значимые изменения в структуре затрат на антибактериальные препараты, характеризующиеся увеличением доли дорогостоящих лекарственных средств категории «А» по результатам ABC-анализа. При этом сохранён приоритет финансирования жизненно важных антибактериальных препаратов категории «V», что свидетельствует об изменении структуры лекарственного обеспечения стационаров в условиях пандемии.

3.1. Установлено несоответствие структуры потребления антибактериальных препаратов рекомендациям ВОЗ AWaRe, характеризующееся низкой долей антибиотиков группы «Access» и значительно более высоким, по сравнению с рекомендуемым уровнем, потреблением препаратов группы «Watch», что указывает на преимущественное применение антибиотиков с высоким риском формирования антибактериальной резистентности.

3.2. В провизорных стационарах города Актобе в период пандемии COVID-19 выявлено статистически значимое снижение индекса рационального использования антибактериальных препаратов (RUI-AWaRe), что свидетельствует о нерациональном проведении антибиотикотерапии и подтверждает необходимость внедрения системного мониторинга и корректирующих мероприятий, направленных на оптимизацию использования антибактериальных препаратов.

Личный вклад автора

Автором был проведён тщательный анализ научных источников, относящихся к теме диссертации. Все части данной исследовательской работы, включая цели, задачи, программу исследования, обработку статистических данных, интерпретацию полученных результатов, выводы и практические рекомендации, были выполнены автором самостоятельно. В рамках диссертации были разработаны методические рекомендации с учётом данных собственного исследования, что обеспечило их практическую значимость.

Апробация работы

Основные положения диссертаций были представлены на расширенном заседании Научной проблемной комиссии ЗКМУ имени Марата Оспанова.

Результаты проведенного исследования были доложены на:

1. Международная научно-практическая конференция «Наука и Молодежь: новые вызовы и пути решения» 22 апреля 2022 г. Доклад: «Определение картины фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии, вызванные коронавирусом SARS-COV-2 и бактериальной пневмонией на примере Актобе», г. Алматы, Казахстан.
2. Ramonda. Almanac of scientific works 30 апреля 2022 г. Доклад: «Definition of the picture of pharmacoepidemiology caused by SARS-COV-2 coronavirus and bacterial pneumonia on the example of Aktobe, Kazakhstan», г. Ниш, Сербия.
3. IV конгресс клинических фармакологов Казахстана с международным участием 03-04 октября 2024 г. Доклад: «COVID-19 дейінгі және COVID-19 кезеңіндегі стационарда тұтынылған антибиотиктерді салыстырмалы бағалау», г. Караганда, Казахстан.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 7 научных печатных работ, из них:

2 публикация - в изданиях индексируемых в информационный базе Scopus, Web of Science, JCR - Q1:

- Pharmacoepidemiological Analysis of Antibacterial Agents Used in a Provisional Hospital in Aktobe, Kazakhstan, in the Context of COVID-19: A Comparison with the Pre-Pandemic Period. *Antibiotics (Basel)* – 2023. – Vol. 12, No. 11. – P. 1596. DOI 10.3390/antibiotics12111596. – EDN UXEDWI.;

- «Comparative assessment of antibacterial drugs used at the hospital level before and during COVID-19, according to the WHO AWaRe classification». *Frontiers in pharmacology* – 2025 Sep 1:16:1642830. doi: 10.3389/fphar.2025.1642830. eCollection 2025.

3 публикации – в научных изданиях, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства образования и науки Республики Казахстана (ККСОН МОН РК):

- «Анализ расхода денежных средств на антибактериальные препараты в провизорном стационаре г.Актобе за 2020 год в период пандемии COVID-19 по методике ABC/VEN». *Фармация Казахстана* – 2022. – № 6. – С. 170-178. DOI 10.53511/pharmkaz.2022.86.72.028. – EDN FFWEXU.;

- «Comprehensive Pharmacoepidemiological and clinical-economic analysis of antibacterial drugs consumed during the pandemic at the hospital level in Aktobe, Kazakhstan». *Clinical medicine of Kazakhstan* – 2024. – Vol. 21, No. 2. – P. 55-58. DOI 10.23950/jcmk/14495. – EDN UBQHU.;

- «The impact of the coronavirus pandemic (COVID-19) on antibiotic therapy in hospital settings and control of antimicrobial resistance: a literature review». «*Pharmacy of Kazakhstan*» – 2024. – No. 5. – P. 153-158. – DOI 10.53511/pharmkaz.2024.63.30.018. – EDN DRCQUZ.;

2 тезиса - в сборниках Международных научно-практических конференций.

На основании проведенных исследований разработаны и внедрены:

- 1 методические рекомендации «Фармакоэпидемиологические и клинико-экономические аспекты оптимизации антибактериальной терапии при COVID-19» (УДК 615.281; ББК 52.81; ISBN 978-601-81142-5-0) утверждены на заседании учёного совета НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени М. Оспанова» № 4 (821) от 26.12.2024 года, а также Учебно-методическим объединением — группой управления проектами Республиканского учебно-методического совета №532 от 8 мая 2025 г.;

- 2 акта внедрения результатов научной работы в практическое здравоохранение: - №38 от «22» января 2024 г. «Бактерияға қарсы препараттарды қолдану тәжірибесін онтайландыруда ДДҰ фармакоэпидемиологиялық АТС/DDD әдістемесі» в ГКП на ПХВ «Актюбинский медицинский центр»;

- №39 от «22» января 2024 г. «Бактерияға қарсы терапияны оңтайлы қолдануды басқару ретінде ДДҰ АWaRe жіктелісі» в ГКП на ПХВ «Актюбинский медицинский центр»;

- 1 акт коммерциализации:

- №12 от «05» июля 2023 г. По клинико-экономическим исследованиям диссертационной работы проведён мастер-класс для врачей различных специальностей и резидентов ЗКМУ имени М. Оспанова на тему «Методология ABC/VEN анализа».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ:

Диссертационное исследование выполнено в рамках научно-технического проекта «Фармакоэпидемиология сопутствующих бактериальных инфекций и антибиотикорезистентности у пациентов с COVID-19: ситуация в Актюбинской области», финансируемого за счёт внутреннего гранта Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова на 2022–2024 гг. (протокол № 13/2-18-153-н/к от 03.03.2022 г.). Руководитель проекта - Смагулова Г.А. В качестве объекта исследования использованы данные программы «1С: Бухгалтерия», раздел «Движение лекарственных средств в медицинской организации», полученные из аптечных подразделений стационаров ГКП на ПХВ «Актюбинский медицинский центр» и ГКП на ПХВ «Актюбинская областная клиническая инфекционная больница» за период 2019–2020 гг., что позволило реализовать три основные задачи диссертационной работы. В качестве дополнительного источника проведён ретроспективный поперечный анализ стационарных медицинских карт пациентов старше 18 лет, проходивших лечение с диагнозом, бактериальная пневмония в 2020 году в отделениях «Центр респираторной медицины» и «Коронавирусная инфекция» указанных стационаров. Для одномоментного исследования рассчитан объём генеральной совокупности и определён необходимый размер выборки с учётом ожидаемой частоты признака, принятой равной 50% при отсутствии предварительных данных. По результатам расчётов объём выборки составил 353 пациента. С учётом возможных потерь объём выборки был увеличен на 15%, и в исследование включено 400 пациентов, которые были распределены на две группы ($n_1=200$ и $n_2=200$). Дополнительно из отделений медицинской статистики стационаров собраны и проанализированы данные о половом составе пациентов (число мужчин и женщин), показателях летальности и количестве койко-дней. Сравнительный анализ стационарных медицинских карт за 2019 год не проводился, поскольку в ГКП на ПХВ «Актюбинская областная клиническая инфекционная больница» в указанный период госпитализация пациентов с диагнозом пневмония не осуществлялась, что исключало возможность сравнительной оценки фармакотерапии и результатов микробиологических исследований. Экспертная оценка рациональности применения антибактериальных препаратов проводилась в соответствии с приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 6 мая 2019 года № ҚР ДСМ-67 «Об утверждении правил рационального использования лекарственных средств» на основе адаптированных индикаторов «Листа экспертной оценки антибиотикотерапии» для организаций, оказывающих стационарную помощь. В ходе исследования для анализа чувствительности микроорганизмов к антибиотикам использована современная цифровая аналитическая платформа AMRcloud (AntiMicrobial Resistance Cloud).

Дизайн исследования: Исследование носило ретроспективный, описательный и поперечный характер. В соответствии с поставленными задачами были определены следующие методы исследования:

1 этап. Сравнительное фармакоэпидемиологическое исследование потребления антибактериальных препаратов с использованием АТС/DDD – анализа.

2 этап. Сравнительное клинико-экономическое исследование потребления антибактериальных препаратов с использованием ABC/VEN – анализа.

3 этап. Провести сравнительную оценку потребления антибактериальных препаратов с использованием классификации АWaRe ВОЗ, а также выполнить их оценку в

рамках ретроспективного поперечного исследования антибиотикотерапии пациентов за 2020 год.

Критерии включения: Возраст старше 18 лет; наличие назначения как минимум одного системного антибактериального препарата; наличие стационарной медицинской карты с проведённым микробиологическим исследованием.

Критерии исключения: пациенты младше 18 лет (дети); неполные медицинские карты, не позволяющие провести оценку антибиотикотерапии; стационарные медицинские карты без результатов микробиологического исследования.

1 этап методы исследования:

Для проведения фармакоэпидемиологического исследования потребляемых антибактериальных препаратов в 2019-2020 гг. использовалась методология АТC/DDD (Anatomical Therapeutic Chemical / Defined Daily Dose). Эта методология, рекомендованная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в качестве международного стандарта, широко применяется для оценки использования лекарственных средств (ЛС). ВОЗ называет её «золотым стандартом», поскольку она обеспечивает унифицированный подход к анализу данных, позволяет сравнивать потребление препаратов в разных регионах и странах, а также отслеживать динамику их использования с течением времени. Метод АТC/DDD помогает не только оценивать объёмы потребления, но и выявлять тенденции и разрабатывать стратегии рационального использования ЛС [19-21].

В соответствии с методологией АТC/DDD для всех антибактериальных препаратов, потребленных в 2019–2020 гг., по их торговым наименованиям (ТН) были определены международные непатентованные наименования (МНН), а также присвоены соответствующие АТC-коды (Анатомо-терапевтическая-химическая классификация) в соответствии с Государственным реестром ЛС. Данные были получены с использованием официального сайта «Национального центра экспертизы лекарственных средств и изделий медицинского назначения» Республики Казахстан (NDDA.KZ) по адресу: http://register.ndda.kz/category/search_prep.

Для определения АТC – кода для всех антибактериальных препаратов для системного применения использовался код «J01» в соответствии с классификацией АТC. Категория «J» обозначает противомикробные препараты для системного применения и включает лекарства, используемые для лечения инфекций, вызванных бактериями или другими микроорганизмами. В эту категорию входят: J01A-тетрациклины, J01B – амфениколы, J01C – бета-лактамы антибактериальные, пенициллины, J01D – другие бета-лактамы антибактериальные препараты, J01E – сульфаниламиды и триметоприм, J01F – макролиды, линкозамиды и стрептограммины, J01G – аминогликозидные антибактериальные препараты, J01M – хинолоновые антибактериальные препараты, J01R – комбинации антибактериальные препараты, J01X – другие антибактериальные средства).

После определения АТC - код для каждого из использованных антибактериальных препаратов рассчитано количество DDD (определённой суточной дозы) на 100 койко-дней. Согласно определению ВОЗ, DDD — это установленная средняя поддерживающая суточная доза лекарственного препарата, применяемого по основному показанию у взрослого человека с массой тела 70 кг. Для этого были определены дозы всех АБП, потребленных в 2019–2020 гг. (флаконы, таблетки, ампулы и т. д.) а также общее число койко-дней, DDD (средних суточных доз) и индекс АТC/DDD в граммах. Значения индекса АТC/DDD в граммах были получены с веб-сайта Сотрудничающего Центра ВОЗ — WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, который обновляется каждые 2 года: (https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=J&showdescription=yes).

Извлеченные данные были введены в шаблон Microsoft Office Excel, разработанный в соответствии с руководством «Глобальной системы наблюдения за устойчивостью к антибактериальным препаратам и их использованием (GLASS)» для

национальных систем наблюдения, отслеживающих потребление препаратов в стационарах. Шаблон был представлен на учебно-практическом семинаре «Надзор за потреблением антибактериальных препаратов в стационарах Казахстана», организованном Министерством здравоохранения РК по специальному приглашению ВОЗ (Европейское региональное бюро) в городе Астане (22 ноября, 2022 г.) Представленный шаблон ВОЗ для расчёта позволил определить суточные дозы (DDD) на 100 койко-дней для каждого антибактериального препарата с кодом «J01».

2 этап методы исследования:

Для проведения клинико-экономического исследования потребляемых антибактериальных препаратов в 2019-2020 гг. использовалась методология ABC/VEN. ABC-анализ (анализ Парето – ВОЗ) — это метод оценки структуры расходов на лекарственное обеспечение. Он позволяет определить наиболее дорогостоящие направления расходов на ЛС [22]. Для проведения ABC-анализа все выписанные антибактериальные препараты ранжируют по затратам на три группы:

- *Группа «А» наиболее затратные* - 10-20% наименований МНН, расходы на которые составляют 70-80% бюджета;
- *Группа «В» менее затратные* - 10-20% наименований МНН, расходы на которые составляют 15-20% бюджета;
- *Группа «С» наименее затратные* - 60-80% наименований МНН, расходы на которые составляют 5-10% бюджета.

VEN – анализ позволяет оценить рациональность расходования финансовых средств. VEN – анализ необходимо проводить совместно с ABC – анализом. Для этого все АБП делят на три категории:

- *Категории «V» - (vital/жизненно важные)* - ЛС, необходимые для спасения жизни, опасных, но серьезных заболеваний;
- *Категории «E» - (essential/необходимые)* - ЛС, эффективные при лечении менее опасных, но серьезных заболеваний;
- *Категории «N» - (non-essential/неважные)* - ЛС для лечения «легких» заболеваний; ЛС с сомнительной эффективностью; дорогостоящие [23].

Для проведения ABC/VEN - анализа были определены суммы расходов всех ЛС и в том числе АБП, потребленных в 2019–2020 гг. На основе полученных данных была сформирована база данных в Microsoft Office Excel. В первую графу вносились МНН в соответствии с Государственным реестром лекарственных средств, доступного на официальном сайте «Национального центра экспертизы лекарственных средств и изделий медицинского назначения» РК (NDDA.KZ). Затем в следующей графе был указан код АТС для всех лекарственных препаратов. База данных была получена с сайта: http://register.ndda.kz/category/search_prep.

После получения необходимых данных были выполнены следующие этапы для проведения:

1-этап. Сортировка по МНН: для дальнейшего анализа необходимо было выделить эти группы, объединенные общим МНН, что выполнялось в автоматическом режиме в таблице Excel путем сортировки по алфавиту МНН. Для этого выделялся столбец с МНН, затем в меню Excel выбиралась вкладка «Данные». В появившемся подменю выбиралась функция «Сортировка». При выборе этой функции открывалось окно, в котором задавались параметры сортировки: в окне «Сортировать по» выбирался столбец с МНН. После нажатия кнопки «ОК» все МНН группировались друг с другом.

2-этап. Расчет суммы затрат: на этом этапе для каждого МНН указывалась сумма финансовых затрат (в тенге) на все лекарственные средства за анализируемый период.

3-этап. Расчет доли затрат: на этом этапе был проведен анализ структуры затрат на все лекарственные препараты. Были собраны данные о затратах на каждый препарат и рассчитана их доля в общей сумме расходов. Для этого определялось отношение затрат на

отдельные препараты к общей сумме затрат, выраженное в процентах. Доля затрат на каждое лекарственное средство рассчитывалась по следующей формуле: $= B2 * 100 / \text{\$B\$14}$.

4-этап. Расчет кумулятивного процента: далее производился расчет кумулятивного процента затрат на все лекарственные средства. Кумулятивный процент рассчитывался путем прибавления доли затрат на препарат к сумме затрат на более дорогие препараты. Кумулятивный процент рассчитывался путём последовательного добавления доли затрат на текущий препарат к сумме процентов затрат всех предыдущих, более дорогостоящих препаратов. Расчет кумулятивного процента рассчитывается по формуле: $= D2 + C3$.

5-этап. ABC-анализ: на этом этапе каждому ЛС была назначена соответствующая группа А, В, С. Пока совокупный процент затрат не достигал 80%, препараты относили к группе «А» (самая дорогая). Далее, до достижения 95%, препараты относили к группе «В» (среднезатратная). После достижения 95% препараты были отнесены к группе «С» (малозатратная группа).

6-этап. VEN - анализ: на этом этапе анализ проводился с учётом клинической рациональности всех используемых антибактериальных препаратов. Все препараты были распределены по трём категориям в соответствии с классификацией VEN - анализа: жизненно важные (Vital), необходимые (Essential) и второстепенные (Non-essential). При проведении VEN-анализа использовался «официальный метод», основанный на надёжных нормативных документах и клинически доказательных данных. В частности, были использованы следующие официальные источники информации: Государственный формуляр лекарственных средств Республики Казахстан (Kazakhstan National Formulary, KNF) (www.knf.kz); Примерный перечень основных лекарственных средств ВОЗ (<https://list.essentialmeds.org/>); нормативные стандарты ВОЗ по терапии и применению лекарственных средств (WHO-MHP-NPS-EML-2); а также руководство Британского национального формуляра (British National Formulary, BNF) (<https://www.nice.org.uk/bnf-uk-only>).

3 этап методы исследования:

Для оценки рациональности использования антибактериальных препаратов, потребляемых в 2019-2020 гг. использовалась классификация AWaRe, рекомендованная ВОЗ «AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use, 2021» доступно на сайте <https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification>.

Классификация AWaRe была разработана ВОЗ в рамках концепции основных лекарственных средств «Essential Medicines List». Её основными целями являются сдерживание роста устойчивости к антибактериальным препаратам, а также повышение безопасности и эффективности их использования. ВОЗ ставит перед собой цель, чтобы к 2023 году не менее 60% всех антибактериальных препаратов, назначаемых на стационарном уровне, относились к категории «Access», не более 30% к категории «Watch», а 10% к категории «Reserve» [24-26].

В рамках подготовки к этому исследованию было пройдено обучение по курсу повышения квалификации «Методология AWaRe в практике применения антибиотиков», организованному НАО «Медицинский университет Астана» (Астана, 2024 г.). Все потребленные антибактериальные препараты (2019-2020 гг.) были классифицированы в соответствии с принципами AWaRe рекомендованными ВОЗ. Для различных категорий использовалась цветовая кодировка, аналогичная системе светофоров:

Access (Доступ) – зелёный цвет: в эту группу входят антибактериальные препараты, обладающие активностью в отношении широкого спектра часто выявляемых восприимчивых патогенов и одновременно демонстрирующие более низкий потенциал резистентности, чем антибактериальные препараты других групп.

Watch (Наблюдение) – жёлтый цвет: в эту группу входят антибактериальные препараты с более высоким потенциалом резистентности, а также большинство наиболее

приоритетных препаратов среди критически важных для медицины человека, которые подвергаются относительно высокому риску развития бактериальной резистентности. Антибактериальные препараты в группе «Watch» должны быть приоритетными в качестве ключевых целей программ управления и мониторинга.

Reserve (Резерв) – красный цвет: в эту группу входят антибактериальные препараты, которые следует зарезервировать для лечения подтвержденных или подозреваемых инфекций, вызванных микроорганизмами со множественной лекарственной устойчивостью. Антибактериальные препараты в резервной группе следует рассматривать как варианты «последней инстанции», которые должны быть доступны, но их применение следует адаптировать к очень специфическим пациентам и условиям, когда все альтернативы оказались неудачными или не подходят [27].

3.1 этап методы исследования: метода исследования: индекс рационального использования антибактериальных препаратов определяли на основе интеграции методов ATC/DDD, ABC/VEN и AWaRe с расчётом интегрального показателя Rational Use Index (RUI-AWaRe), что является одной из ключевых научных новизны исследования. Данный подход позволяет проводить многомерную оценку рациональности антибиотикотерапии и обеспечивает возможность системного мониторинга и эффективного управления использованием антибактериальных препаратов в организациях здравоохранения. С этой целью для комплексной количественной оценки рациональности применения антибактериальных препаратов в исследуемых стационарах был рассчитан показатель Rational Use Index (RUI). Этот показатель обеспечил всестороннюю характеристику антибиотикотерапии за счёт интеграции антибиотиковой нагрузки, определённой по методологии ATC/DDD, фармакоэкономической и клинической рациональности, оцененной с использованием ABC/VEN-анализа, а также структуры потребления в соответствии с классификацией AWaRe ВОЗ.

RUI рассчитывался как интегральный показатель в диапазоне от 0 до 100 баллов и включал следующие компоненты:

антибиотиковая нагрузка (ATC/DDD);

структура лекарственных форм (доля препаратов для перорального применения, per os);

фармакоэкономическая структура затрат (ABC-анализ, доля препаратов группы A);

клиническая рациональность закупок и назначений (VEN-анализ, доля препаратов категории N);

структура потребления в соответствии с классификацией AWaRe (доля группы Access).

Формула расчёта RUI-AWaRe:

$$RUI-AWaRe = 100 \times (0,30 \times S_DDD + 0,20 \times S_PO + 0,20 \times S_ABC + 0,10 \times S_VEN + 0,20 \times S_AWaRe)$$

где:

$S_DDD = \min(1; DDD_ref / DDD_fact)$ — показатель, основанный на соотношении фактического уровня потребления антибиотиков (DDD_fact) к эталонному уровню (DDD_ref), с максимальным значением 1;

$S_PO = \min(1; PO_fact / PO_ref)$ — показатель, отражающий соотношение фактической доли антибиотиков, применяемых per os (PO_fact), к эталонному значению (PO_ref), с максимальным значением 1;

$S_ABC = 1 - (A_share - A_ref) / (1 - A_ref)$ — показатель, основанный на фактической доле препаратов группы A (A_share) по результатам ABC-анализа, нормированный относительно эталонного значения (A_ref) и ограниченный диапазоном от 0 до 1;

$S_VEN = 1 - N_share$ — показатель, обратно пропорциональный доле препаратов категории N (N_share), имеющих низкую клиническую значимость, по результатам VEN-анализа;

$S_AWaRe = \min(1; Access_share / 60)$ — показатель, отражающий соотношение фактической доли антибиотиков группы Access (Access_share) к рекомендованному эталонному уровню ВОЗ (60%), с максимальным значением

Методы статистической обработки данных:

Все статистические процедуры выполнялись с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics, версия 22 (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, США). Для построения графиков, диаграмм и визуализации результатов применялась программа GraphPad Prism, версия 9.5.1 (GraphPad Software, Сан-Диего, Калифорния, США), что позволило обеспечить высокое качество представления аналитических данных. Анализ проводился в несколько этапов в соответствии с целями исследования и типами переменных. Для данных, полученных с использованием методологии ATC/DDD, ABC/VEN-анализа и классификации AWaRe, применялись методы описательной статистики: рассчитывались абсолютные значения, частоты, относительные доли (%), а при необходимости определялись 95% доверительные интервалы (ДИ). Структура данных включала следующие типы переменных: категориальные (ABC-группы препаратов, VEN-категории, AWaRe-категории) и количественные (объём потребления в DDD/100 койко-дней, финансовые затраты в тенге). Для оценки различий долей категориальных переменных между 2019 и 2020 годами (например, долей групп Access/Watch/Reserve, категорий ABC и VEN) использовались критерий χ^2 (хи-квадрат) Пирсона (при ожидаемых частотах более 5), а также Z-критерий для сравнения долей. Выбор данных методов был обусловлен категориальным характером данных и необходимостью сравнения распределений между независимыми выборками. Для определения различий показателя потребления DDD/100 койко-дней между годами применялся Z-тест для сравнения двух пропорций. Данный подход позволил оценить статистическую значимость различий между допандемийным и пандемическим периодами. Расчёты выполнялись с использованием онлайн-инструмента (<https://tiburon-research.ru/free-tools/z-test-calculator>), а также с применением модулей scipy.stats и statsmodels языка программирования Python в среде Visual Studio Code, что обеспечило прозрачность и воспроизводимость (reproducibility) результатов анализа. Для всех статистических тестов уровень статистической значимости принимался равным $p < 0,05$. При необходимости дополнительно проводилась проверка устойчивости (robustness) результатов с учётом возможных систематических ошибок.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В ходе исследования были проанализированы демографические показатели стационаров ГКП на ПХВ «Актюбинский медицинский центр» и ГКП на ПХВ «Областная клиническая инфекционная больница» за 2019–2020 гг. В ГКП на ПХВ «Актюбинский медицинский центр» в 2019 году стационарное лечение получили 15 986 пациентов, из них у 1 535 была диагностирована пневмония. В 2020 году общее число госпитализированных пациентов снизилось до 11 682, однако количество случаев пневмонии увеличилось до 2 737. Доля мужчин незначительно изменилась с 31,0% до 30,7%, тогда как доля женщин увеличилась с 69,0% до 69,3%. Средний возраст пациентов возрос с $58,3 \pm 6,8$ года до $62,6 \pm 11,2$ года. В ГКП на ПХВ «Областная клиническая инфекционная больница» в 2019 году лечение получили 5 506 пациентов, при этом пневмония была зарегистрирована в 12 случаях. В 2020 году общее количество пациентов составило 4 951, однако число случаев пневмонии резко увеличилось до 1 502. Доля мужчин снизилась с 53,9% до 52,2%, а доля женщин увеличилась с 46,1% до 47,8%. Средний возраст пациентов также повысился с $58,3 \pm 6,8$ года до $62,6 \pm 11,2$ года.

Результаты первой задачи исследования:

В 2019–2020 гг. в двух крупных провизорных стационарах города Актобе проведён фармакоэпидемиологический анализ потребления антибактериальных препаратов (АБП) на основе методологии ATC/DDD. В стационаре ГКП на ПХВ

«Актюбинский медицинский центр» доля АБП составила 10,3% (95% ДИ: 6,5–14,1%) в 2019 году и 11,3% (95% ДИ: 6,1–14,3%) в 2020 году. В стационаре ГКП на ПХВ «Областная клиническая инфекционная больница» данный показатель составил соответственно 9,6% (95% ДИ: 5,4–13,8%) и 9,5% (95% ДИ: 5,6–13,4%). В период пандемии COVID-19 выявлено значительное увеличение уровня потребления АБП. Так, показатель DDD/100 койко-дней в «Актюбинском медицинском центре» увеличился с 26,189 до 53,786, а в «Областной клинической инфекционной больнице» — с 49,922 до 105,684, то есть в 2,1 раза. Одновременно отмечено снижение доли пероральных форм (с 47,9% до 41,2% и с 35,4% до 26,7% соответственно) и увеличение доли парентеральных форм (с 52,1% до 58,8% и с 45,8% до 64,2%). Среди групп АБП наибольший уровень потребления наблюдался для цефалоспоринов III поколения («Актюбинский медицинский центр»: с 12,028 до 26,43 DDD; «Областная клиническая инфекционная больница»: с 5,073 до 11,219 DDD; $p < 0,001$). Также выявлено статистически значимое увеличение потребления фторхинолонов («Актюбинский медицинский центр»: с 1,129 до 3,658 DDD; «Областная клиническая инфекционная больница»: с 11,483 до 17,085 DDD; $p < 0,001$), карбапенемов (с 2,365 до 9,575 DDD; $p < 0,001$), аминогликозидов (с 11,658 до 17,389 DDD; $p = 0,007$), азалидов (с 4,444 до 7,138 DDD; $p < 0,001$) и гликопептидов (с 1,888 до 4,195 DDD; $p < 0,001$). Среди отдельных препаратов установлено увеличение потребления левофлоксацина с 0,978 до 3,386 DDD/100 койко-дней ($p < 0,05$), цефтриаксона — с 3,592 до 11,219, гентамицина — с 8,495 до 11,987 и амикацина — с 3,163 до 5,402 (во всех случаях $p < 0,001$).

Таким образом, в период пандемии COVID-19 в обоих стационарах выявлено более чем двукратное увеличение уровня потребления антибактериальных препаратов, сопровождавшееся значительным расширением применения антибиотиков широкого спектра действия.

Результаты второй задачи исследования:

В 2019 году в стационаре ГКП на ПХВ «Актюбинский медицинский центр» общий объём затрат на лекарственные средства составил 221 354 368 тенге, из которых на антибактериальные препараты (АБП) было израсходовано 34 699 440 тенге, что соответствовало доле 15,70% (95% ДИ: 15,5–15,7%). В 2020 году общий объём затрат увеличился до 226 738 775 тенге, при этом расходы на АБП составили 39 331 114 тенге, или 17,30% (95% ДИ: 17,1–17,4%), что свидетельствует о статистически значимом росте ($p < 0,05$). По результатам ABC-анализа доля препаратов группы «А» статистически значимо увеличилась с 70,5% до 84,9% ($p < 0,05$), тогда как доля препаратов группы «В» снизилась с 19,7% до 8,4%, а группы «С» — с 9,8% до 6,7%. В стационаре ГКП на ПХВ «Областная клиническая инфекционная больница» в 2019 году расходы на АБП составили 3 872 536 тенге, или 16,15% (95% ДИ: 11,03–21,27%), а в 2020 году увеличились до 11 204 006 тенге, при этом их доля составила 17,20% (95% ДИ: 12,22–22,18%), однако данное увеличение не достигло статистической значимости ($p = 0,306$). В то же время ABC-анализ показал статистически значимое увеличение доли препаратов группы «А» в структуре затрат с 77,54% до 79,19% ($p = 0,041$), при одновременном снижении доли препаратов группы «В» с 17,83% до 17,31% и группы «С» — с 4,64% до 3,5%. По результатам VEN-анализа в обоих стационарах установлено, что основная часть финансовых ресурсов направлялась на препараты категории «V», имеющие высокую клиническую значимость, тогда как доля препаратов категории «N» не превышала 0,14%. Таким образом, в период пандемии COVID-19 выявлено увеличение финансовых затрат на антибактериальные препараты, сопровождавшееся статистически значимым смещением их структуры в сторону высокзатратной группы «А», что отражает возросшую нагрузку на систему лекарственного обеспечения стационаров.

Результаты третьей задачи исследования:

Согласно классификации AWaRe ВОЗ, в стационаре ГКП на ПХВ «Актюбинский медицинский центр» доля антибактериальных препаратов категории «Access» составила

24,8% (95% ДИ: 7,3–40,7%) в 2019 году и 27,6% (95% ДИ: 11,3–43,9%) в 2020 году. В то же время доля препаратов категории «Watch» составила соответственно 75,2% (95% ДИ: 59,3–92,7%) и 72,4% (95% ДИ: 56,1–88,7%). Указанные показатели существенно отклонялись от рекомендаций ВОЗ: доля категории «Watch» значительно превышала рекомендуемый уровень 30% ($p < 0,05$), тогда как доля категории «Access» не достигала рекомендуемого уровня $\geq 60\%$ ($p < 0,05$). В стационаре ГКП на ПХВ «Областная клиническая инфекционная больница» доля препаратов категории «Access» составила 42,1% (95% ДИ: 21,3–62,9%) в 2019 году и 42,9% (95% ДИ: 20,6–65,2%) в 2020 году, что также было ниже рекомендуемого ВОЗ уровня 60%. Доля категории «Watch» составила соответственно 57,9% (95% ДИ: 35,8–80,0%) и 57,1% (95% ДИ: 35,9–78,3%), что существенно превышало рекомендуемый уровень 30%. В обоих стационарах в 2019–2020 гг. антибактериальные препараты категории «Reserve» не применялись.

Таким образом, в исследуемый период в обоих стационарах выявлено несоответствие структуры потребления антибактериальных препаратов рекомендациям ВОЗ, характеризующееся преобладанием препаратов категории «Watch», применение которых связано с повышенным риском формирования антибиотикорезистентности.

Интегральный показатель Rational Use Index (RUI-AWaRe), рассчитанный на основе интеграции методов ATC/DDD, ABC/VEN и AWaRe, продемонстрировал снижение рациональности применения антибиотиков в обоих стационарах. В ГКП на ПХВ «Актюбинский медицинский центр» значение RUI-AWaRe снизилось с 88,26 в 2019 году до 68,90 в 2020 году (–19,36 балла; $p < 0,05$), на фоне увеличения уровня потребления антибиотиков с 26,189 до 53,786 DDD/100 койко-дней. При этом по результатам ABC-анализа доля препаратов категории «А» увеличилась с 70,50% до 84,90%, а доля препаратов категории «Access» по классификации AWaRe возросла лишь с 24,8% до 27,6%, не достигнув рекомендуемого уровня $\geq 60\%$, при сохранении высокой доли препаратов категории «Watch» (75,2% и 72,4%). В ГКП на ПХВ «Областная клиническая инфекционная больница» показатель RUI-AWaRe снизился с 94,03 до 73,54 (–20,49 балла; $p < 0,05$), при одновременном увеличении уровня потребления антибиотиков с 49,922 до 105,684 DDD/100 койко-дней. Доля препаратов категории «А» увеличилась с 77,54% до 79,19%, тогда как доля категории «Access» изменилась незначительно — с 42,1% до 42,9%, оставаясь ниже рекомендуемого уровня $\geq 60\%$, при сохранении высокой доли препаратов категории «Watch».

Таким образом, в период пандемии COVID-19 в обоих стационарах более чем двукратное увеличение интенсивности потребления антибиотиков, рост использования дорогостоящих и широкого спектра препаратов, а также несоответствие структуре потребления рекомендациям ВОЗ сопровождалось статистически значимым снижением индекса RUI-AWaRe, что свидетельствует об ухудшении рациональности антибиотикотерапии.

ВЫВОДЫ:

1. В период пандемии COVID-19, особенно в 2020 году, отмечено значительное увеличение интенсивности потребления антибактериальных препаратов. Показатель DDD/100 койко-дней увеличился с 26,189 до 53,786 в Актюбинском медицинском центре и с 49,922 до 105,684 в Областной клинической инфекционной больнице, то есть примерно в 2,1 раза в обоих стационарах. Это свидетельствует об увеличении частоты назначения антибактериальных препаратов, возможном удлинении курсов лечения и расширении спектра применяемых антибиотиков. В структуре потребления установлено преобладание цефалоспоринов третьего поколения, аминогликозидов второго поколения, макролидов и респираторных фторхинолонов третьего поколения ($p < 0,05$).

2. В период пандемии COVID-19 по результатам ABC/VEN-анализа выявлены изменения структуры затрат. Доля препаратов группы «А» статистически значимо увеличилась с 70,5% до 84,9% ($p < 0,05$) в Актюбинском медицинском центре и с 77,54% до

79,19% ($p < 0,05$) в Областной клинической инфекционной больнице, что свидетельствует о росте доли дорогостоящих препаратов в общем объеме потребления. При этом установлено, что основная часть затрат приходилась на антибактериальные препараты категории «V» (Vital), относящиеся к жизненно важным лекарственным средствам с доказанной клинической эффективностью.

3.1. В провизорных стационарах города Актобе в 2019–2020 гг. доля антибактериальных препаратов группы «Access» была ниже целевого уровня, рекомендованного ВОЗ (60%), и составила 24,8–27,6% в Актюбинском медицинском центре и 42,1–42,9% в Областной клинической инфекционной больнице. В то же время доля препаратов группы «Watch» более чем в два раза превышала рекомендуемый пороговый уровень (30%) и составила 75,2–72,4% и 57,9–57,1% соответственно. Это свидетельствует о преимущественном применении антибиотиков с высоким риском формирования антимикробной резистентности. Увеличение доли препаратов группы «Access» было незначительным и не компенсировало сохраняющийся дисбаланс в структуре потребления антибактериальных препаратов.

3.2. В Актюбинском медицинском центре снижение индекса рационального использования антибиотиков (RUI-AWaRe) с 88,26 до 68,90 (на 19,36 балла), а в Областной клинической инфекционной больнице — с 94,03 до 73,54 (на 20,49 балла), было связано с ухудшением соотношения рационального и нерационального применения антибактериальных препаратов. Статистически значимое снижение данного показателя ($p < 0,001$) достоверно подтверждает ухудшение практики применения антибиотиков в исследуемый период.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о необходимости разработки и внедрения локальных клинических протоколов для рационального использования антибактериальных препаратов на стационарном уровне. Эти протоколы должны основываться на принципах классификации AWaRe, рекомендованной ВОЗ, и быть направлены на увеличение доли препаратов группы «Access» до рекомендуемого уровня не менее 60%, а также на снижение доли группы «Watch» до 30%.

2. Рекомендуется регулярный мониторинг и анализ структуры потребления антибактериальных препаратов с использованием показателей DDD и ABC/VEN анализа для выявления нерациональных расходов денежных средств.

3. Рекомендуется продолжить проведение образовательных тренингов для врачей и провизоров по вопросам рационального использования антибиотиков, с особым вниманием к соблюдению клинических протоколов для профилактики антибактериальной резистентности.

Результаты проведенного обследования внедрены в практическое здравоохранение. Имеются акты внедрения:

- №38 от «22» января 2024 г. «Бактерияға қарсы препараттарды қолдану тәжірибесін оңтайландыруда ДДҰ фармакоэпидемиологиялық АТС/DDD әдістемесі» в ГКП на ПХВ «Актыубинский медицинский центр»;

- №39 от «22» января 2024 г. «Бактерияға қарсы терапияны оңтайлы қолдануды басқару ретінде ДДҰ AWaRe жіктелісі» в ГКП на ПХВ «Актыубинский медицинский центр»;

- Опубликована методическая рекомендация «Фармакоэпидемиологиялық және клиника-экономикалық аспектілері оптимізілеуі үшін антибактериальді терапияны COVID-19» (УДК:615.281. ББК:52.81. ISBN 978-601-81142-5-0). Утверждено на заседании УМО РУМС №532 от 8 мая 2025 г.

Возможные области применения: клиническая фармакология, фармакоэпидемиология, фармакоэкономика, инфекционные болезни.