

УДК 615.33.035

Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков

Р.С. Козлов, А.В. Голуб

Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск, Россия

Проблема инфекций, вызванных антибиотикорезистентными микроорганизмами, является сегодня предметом особой обеспокоенности как врачей, так и организаторов здравоохранения, что связано с огромными социальными и экономическими потерями, их сопровождающими. Нерациональное использование антимикробных препаратов, их селективное давление, а также феномен «параллельного ущерба» относят в настоящий момент к наиболее важным причинам критического ухудшения глобальной микроэкологии. Известно, что внедрение в практику определенных стратегий способно

существенным образом повлиять на эпидемиологию резистентности возбудителей инфекций. Адекватный выбор антибиотика для эмпирической терапии является одним из ключевых показателей рационального его использования, в связи с этим предложенный подход стратификации рисков наличия у пациента «проблемных» микроорганизмов может являться весьма полезным.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, стратегии использования антибиотиков, стратификация риска, параллельный ущерб.

Antimicrobial Stewardship as a Renaissance of the 'Golden Age' of Antibiotics

R.S. Kozlov, A.V. Golub

Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

Infections caused by resistant microorganisms are of particular concern for both healthcare providers and public health authorities due to associated significant social and economic losses. Improper use of antimicrobial agents, selective pressure, and «collateral damage» phenomenon are all the most important causes of dramatic deterioration of microbial ecology globally. It's well known that implementation of certain antimicrobial stewardship

programs can have significant effect on emergence and spread of antimicrobial resistance. Appropriate choice of empiric antimicrobial therapy is one of the key parameters of its prudent use; hence, proposed approach to patient stratification by the risk of multidrug resistant pathogens could be useful in practice.

Key words: antimicrobial resistance, antimicrobial stewardship, stratification, collateral damage.

Контактный адрес:
Роман Сергеевич Козлов
Эл. почта: roman@antibiotic.ru

Введение

Получение и начало использования *антимикробных препаратов* (АМП) открыло для человечества поистине новую страницу истории существования без риска смерти от банальных, по сегодняшним меркам, инфекционных заболеваний. Полагаем, что наблюдаемый гигантский технологический скачок и прогресс во всех областях жизнедеятельности человека обусловлен во многом и тем, что за относительно непродолжительный период времени АМП спасли и продолжают спасать миллионы человеческих жизней. Первоначальная эйфория эры пенициллина и оптимизм, связанный с синтезом новых классов антибиотиков в начале и середине прошлого века, сменились к концу прошлого столетия трезвой переоценкой всех сторон использования препаратов и четким пониманием определенных немаловажных проблем, связанных с широким применением АМП.

В настоящее время известно, что использование антибиотиков сопровождается селективным давлением на возбудителей заболевания, что ведет к закономерному росту устойчивости последних к используемым препаратам. Известны несколько типов приобретенной резистентности, зависящих от вида микроорганизма и отличающихся по механизму реализации. Наиболее распространенными и значимыми являются следующие из них: 1) ферментативная инактивация антибиотика (например, бета-лактамазы разрушают пенициллины и цефалоспорины, а ферментативная модификация аминогликозидов приводит к потере их способности связываться с субъединицами рибосом); 2) модификация мишени (например, изменение пенициллинсвязывающих белков микроорганизмов ведет к снижению их сродства с бета-лактамами); 3) активный эффлюкс (выброс) АМП из клетки (например, эффлюкс фторхинолонов или бета-лактамов синегнойной палочкой); 4) снижение проникающей способности (нарушение проницаемости наружной клеточной стенки грамотрицательных возбудителей для аминогликозидов); 5) формирование «метаболического шунта» или обходной путь синтеза определенных биологических веществ, необходимых для жизнедеятельности (например, при формировании устойчивости к сульфаниламидам) [1].

Регулярные сообщения о выделении штаммов микроорганизмов, устойчивых к отдельным АМП, стали появляться в медицинской литературе в 70-х годах прошлого века. Бурное развитие микробиологической и фармацевтической науки обуславливало как быстрое появление новых представите-

лей внутри известных классов АМП, так и синтез инновационных препаратов. Как правило, «новое» поколение антибиотиков или представители нового класса АМП обладали более широким антимикробным спектром, а также способностью преодолевать механизмы резистентности возбудителей вследствие большей активности. Своего рода эйфория от быстрых побед над инфекциями, связанная с высокой эффективностью создаваемых препаратов, привела к плачевному положению с нерациональным использованием АМП в 90-х гг. XX века, следствием чего стали глобальный экологический проигрыш, колоссальный темп роста устойчивости микроорганизмов и неэффективность известных антибиотиков на фоне замедления темпов появления их новых представителей [2, 3]. Такие обстоятельства привели к пониманию необходимости разработки принципов рационализации использования АМП для терапии и профилактики инфекционных заболеваний.

Другим, еще более негативным феноменом является так называемый «параллельный ущерб», заключающийся в селекции полирезистентных микроорганизмов. Отличительным моментом параллельного ущерба как более широкого понятия является селекция резистентности не только и не столько среди штаммов возбудителей, на которых была направлена *антибактериальная терапия* (АБТ), но и среди микроорганизмов, не являвшихся этиологически значимыми, более того – среди микроорганизмов, изначально даже не входивших в спектр активности препарата. Именно поэтому рациональность использования АМП, под которой в первую очередь подразумеваются адекватность выбора показаний, дозы и длительности применения препарата, отражается на выраженности параллельного ущерба лишь отчасти.

В свете «концепции параллельного ущерба», в зоне «особого внимания» находятся как ряд устойчивых к антибиотикам возбудителей, так и некоторые классы АМП, использование которых сопровождается повышенным риском селекции таких микроорганизмов. Продуценты *бета-лактамаз расширенного спектра* (БЛРС), *метициллинорезистентный Staphylococcus aureus* (MRSA), ванкомицинорезистентные энтерококки, неферментирующие продуценты *метало-бета-лактамаз* (МБЛ), *Clostridium difficile* и стабильно дерепрессированные штаммы энтеробактерий вызывают множество неоднородных, но преимущественно тяжелых инфекционных процессов, большинство из которых имеет нозокомиальную природу. *Цефалоспорины* (ЦС) относятся к наиболее используемому классу АМП, тем не менее,

согласно данным исследований, они же являются и наиболее «неблагонадежными» антибиотиками, использование которых сопровождается выраженным параллельным ущербом. Карбапенемы и комбинации бета-лактамов с *ингибиторами бета-лактамаз* (ИБЛ) являются в этом смысле относительно безопасными [3, 4].

Настораживающим фактом является и то, что в последнее десятилетие выделение резистентных возбудителей и от пациентов с внебольничными инфекциями уже является «нормальным» явлением. Действительно клинически значимый рост устойчивости к пенициллину и макролидам впервые продемонстрировали пневмококки как возбудители внебольничных *инфекций дыхательных путей* (ИДП) [5]. Проблема селекции внебольничных MRSA и вызванных ими *инфекций кожи и мягких тканей* (ИКМТ) уже стала реальной в ряде зарубежных стран [6, 7]. В начале текущего тысячелетия исследователями отмечена тенденция роста продукции БЛРС грамотрицательными энтеробактериями – возбудителями осложненных *интраабдоминальных инфекций* (ИАИ) [8].

Таким образом, помимо четкой положительной роли в судьбе отдельно взятого человека с инфекционным заболеванием, АМП играют отрицательную роль для социума в целом, опосредуя колоссальные социальные и экономические потери от инфекционных заболеваний, вызванных устойчивыми микроорганизмами.

Для выявления зависимости между использованием АМП и ростом резистентности возбудителей обычно используют три вида эпидемиологических исследований. Первый вид – типа «случай-контроль», дизайн которого предусматривает оценку использования АМП у пациента, инфицированного резистентными возбудителями, и у контрольного субъекта. Второй тип исследований оценивает суммарное потребление АМП в учреждениях и корреляцию между полученными значениями и уровнем резистентности. Наконец, третий тип исследований, относящихся к интервенционным, предусматривает определенные меры, направленные на изменение практики использования АМП с последующей оценкой динамики устойчивости возбудителей [9]. Дизайн каждого из приведенных видов исследований обычно имеет свои достоинства и недостатки, а сами исследования – известные ограничения, однако ниже будут приведены результаты тех, достоверность которых не вызывает сомнений.

Исследование тенденций роста резистентности, изучение феномена «параллельного ущерба» и законов распространения «проблемных» микро-

организмов привели к формулированию различных по эффективности принципов рационального использования АМП, реализующихся в локальных и глобальных политиках их применения.

Антибиотикорезистентность и селекция резистентных грамотрицательных микроорганизмов

Согласно данным, полученным НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМА Минздравсоцразвития России и Научно-методическим центром по мониторингу антибиотикорезистентности в многоцентровом исследовании антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях с интенсивным использованием антибиотиков в стационарах России (РеВАНШ), частота выделения БЛРС-продуцирующих энтеробактерий в 2006–2008 г. составила 70,1%, причем данный феномен был характерен для 90,0% штаммов *Klebsiella pneumoniae* и 67,4% штаммов *Escherichia coli* [10]. Эти неутешительные данные свидетельствуют, что для эмпирической терапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными возбудителями, можно использовать только карбапенемы, активность которых, к счастью, мало изменяется со временем.

С началом нового тысячелетия во многих странах мира стартовала глобальная программа динамического наблюдения за антибиотикорезистентностью возбудителей перитонита – SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends). Целью данного исследования являлось определение тенденций изменения чувствительности аэробных грамотрицательных возбудителей осложненных ИАИ вне- и внутрибольничного происхождения [8, 11, 12].

В 2002 г. в исследовании приняло участие 40 медицинских центров из 17 стран Северной и Латинской Америки, Европы, Азиатско-Тихоокеанского региона, Центральной и Восточной Африки. Тогда было выделено 3 134 уникальных (неповторяющихся) штаммов, из которых 45 и 17% были представлены *E. coli* и *Klebsiella* spp. соответственно. Суммарно, 82% возбудителей являлись представителями семейства *Enterobacteriaceae*. Продукция БЛРС была выявлена у 7% штаммов *E. coli*, 13% – *Klebsiella* spp. и 18% – *Enterobacter* spp. Важно отметить, что продуценты БЛРС характеризуются более высоким профилем устойчивости практически ко всем классам АМП. Как показало цитируемое исследование, только карбапенемы сохраняли высокую активность по отношению к энтеробактериям вне зависимости от наличия и отсутствия продукции ими БЛРС [11].

Таблица 1. Чувствительность к АМП энтеробактерий – возбудителей перитонитов, выделенных в России

АМП	Количество чувствительных внебольничных штаммов, %	Количество чувствительных нозокомиальных штаммов, %
Амикацин	94	79
Ампициллин	0	10
Амоксициллин/клавуланат	87	32
Гентамицин	76	49
Имипенем	100	100
Ко-тримоксазол	70	53
Меропенем	100	99
Пиперациллин/газобактам	85	81
Цефотаксим	81	44
Цефоперазон/сульбактам	93	86
Ципрофлоксацин	75	55
Эртапенем	100	99

В следующем, 2003 году, в программу мониторинга включились уже 74 центра из 23 стран, а количество выделенных штаммов составило 5 658. Соотношения основных возбудителей осложненных ИАИ остались прежними, однако продукция БЛРС была выявлена уже у 9, 14 и 14% штаммов *E. coli*, *Klebsiella* spp. и *Enterobacter* spp. соответственно. Чувствительность основного возбудителя (46%) – кишечной палочки к фторхинолонам, цефалоспорином и аминогликозидам составила 70–90, 80–97 и 77–100% соответственно. И только карбапенемы (эртапенем, имипенем, меропенем) оставались стабильно высокоактивными (99–100%) АМП в отношении энтеробактерий, независимо от продукции БЛРС последними [8].

Интереснейшим результатом данной программы мониторинга стала демонстрация факта продукции БЛРС именно внебольничными возбудителями перитонитов. Частота продукции БЛРС внебольничными штаммами *E. coli*, *Klebsiella* spp. и *Enterobacter* spp. была определена на пограничном в смысле клинического значения уровне – 5, 8 и 9% соответственно. Поэтому одним из выводов по окончании данного этапа исследования являлось предположение, что ЦС III–IV не могут более служить препаратами первоочередного выбора для эмпирической терапии осложненных ИАИ в ряде географических регионов [8].

Полученные в зарубежных исследованиях данные послужили стимулом возобновления интереса к этиологической структуре и динамике эпидемиологии резистентности возбудителей осложненных ИАИ в России. В результате было проведено пилотное многоцентровое исследование этиологии и антибиотикорезистентности возбудителей пери-

тонитов. Установлено, что *E. coli* и *Klebsiella* spp. являлись наиболее частыми возбудителями перитонитов как внебольничной, так и нозокомиальной этиологии. Обобщенные данные также свидетельствуют о более высоком профиле антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов возбудителей по сравнению с внебольничными (табл. 1). Продукция БЛРС была выявлена у 21% внебольничных и 59% нозокомиальных штаммов, причем первое является достаточно неожиданным и неприятным сюрпризом.

Таким образом, на сегодняшний день в России единственной группой АМП, к которым отсутствует резистентность энтеробактерий – возбудителей осложненных ИАИ, являются карбапенемы (эртапенем, имипенем, меропенем). Относительно высокой *in vitro* активностью в отношении нозокомиальных штаммов обладал также цефоперазон/сульбактам [13].

Результаты большого количества исследований подтверждают зависимость между использованием ЦС и риском колонизации или инфекции, вызванной БЛРС-продуцирующими штаммами энтеробактерий. Так, исследуя вспышки инфекций, вызванных полирезистентными грамотрицательными бактериями в нескольких больницах Бруклина, авторы показали, что потребление ЦС прямо коррелирует с частотой выделения БЛРС-продуцирующей *K. pneumoniae* и полирезистентных штаммов *Acinetobacter baumannii* ($p=0,05$ и $0,03$ соответственно) [14, 15].

Другие исследования, имеющие дизайн «случай-контроль», также продемонстрировали зависимость между предшествующим использованием ЦС III и риском инфекции или колонизации

БЛРС-продуцирующими энтеробактериями [16, 17]. В проспективных исследованиях, в которые были включены 12 больниц по всему миру и 13 больниц в Испании, также показано, что использование ЦС является фактором риска инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими *K. pneumoniae* и *E. coli* (ОШ=3,9 и 6,0 соответственно) [18, 19].

В экспериментальном *in vivo* исследовании было выявлено, что терапия моксалактамом (ЦС, недоступный в России) инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующей *K. pneumoniae*, может сопровождаться «параллельным ущербом», выражающимся в возможности приобретения устойчивости возбудителя к карбапенемам через изменение или потерю пориновых белков [21].

Терапия ЦС в предшествующие 30 дней также является независимым фактором риска (ОШ=10,8) инфицирования стабильно дерепрессированными продуцентами бета-лактамаз класса AmpC (*K. pneumoniae* и *E. coli*), что было убедительно продемонстрировано в исследовании типа случай-контроль, проведенном в многопрофильном стационаре [22].

Особую озабоченность вызывает рост частоты нозокомиальных инфекций, вызванных МБЛ-продуцирующими неферментирующими возбудителями, в частности – *Pseudomonas aeruginosa*. Приобретая способность к синтезу МБЛ, возбудитель становится устойчивым к карбапенемам. Согласно данным НИИ антимикробной химиотерапии, частота выделения МБЛ-продуцирующей синегнойной палочки в отдельных стационарах России может достигать 20%, поэтому особенно важными представляются результаты исследования, свидетельствующие, что использование *фторхинолонов* (ФХ) сопровождается наибольшим риском (ОШ=3,5) последующего возникновения инфекций, вызванных столь проблемным возбудителем [10, 23].

Антибиотикорезистентность и селекция грамположительных микроорганизмов

В России в отделениях с интенсивным использованием АМП частота выделения *S. aureus* среди всех нозокомиальных грамположительных возбудителей составляет 75,0%, причем более половины из них (54,4%) устойчивы к метициллину (MRSA). Подобная картина является весьма настораживающей, принимая во внимание тяжесть и трудности терапии инфекций кожи и мягких тканей или инфекций дыхательных путей, вызванных MRSA. К счастью, все штаммы MRSA пока сохраняют 100% чувствительность к ванкомицину, линезолиду и даптомицину. Частота же выделения ванкомицинорезистентных энтерококков в стационарах

России составляет 0,6% и не является пока значимой клинической проблемой, в отличие от ряда зарубежных стран [10].

Согласно данным крупнейшего систематического обзора и метаанализа 76 исследований, в которые было включено 24230 пациентов, предшествующее использование АМП повышает риск развития MRSA-инфекции в 1,8 раза ($p < 0,001$), причем *относительный риск* (ОР) для отдельных классов антибиотиков, таких как ФХ, гликопептиды и ЦС, составил 3,1, 2,9 и 2,2 соответственно [24].

Анализ потребления АМП с помощью технологии DDD в 8 отделениях хирургического и терапевтического профиля также подтвердил роль предшествующей терапии ципрофлоксацином как фактора риска MRSA-инфекции ($p = 0,02$) [25]. Интересны также данные о влиянии субингибирующих концентраций ФХ на штаммы MRSA, в результате чего индуцируется продукция фибронектин-связывающих белков, относящихся к факторам адгезии возбудителя [26].

В одном из интервенционных исследований формулярные изменения, направленные на снижение использования ЦС и повышение частоты назначения комбинации бета-лактамов с ИБЛ (пиперацillin/тазобактам), привели к небольшому, но статистически значимому снижению частоты инфекций, вызванных MRSA (с 21,9 до 17,2 пациентов/1000 выбывших пациентов, $p = 0,03$) [27].

Еще одним классическим примером «параллельного ущерба» является влияние ЦС на распространенность ванкомицинорезистентных энтерококков. Как известно, ЦС не обладают активностью в отношении энтерококков, однако ряд исследователей сообщают об имеющейся зависимости между предшествующим использованием/уровнем потребления ЦС и частотой выделения ванкомицинорезистентных энтерококков [4, 28]. Проспективное экологическое исследование, проведенное в 126 отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в США, показало, что более высокие уровни потребления ЦС III сопровождались более широким распространением ванкомицинорезистентных энтерококков, подобный вывод был справедливо сделан и в отношении ванкомицина ($p = 0,02$ и $p < 0,001$ соответственно) [29].

Заслуживающим внимание фактом является стойкость «параллельного ущерба» от ЦС по отношению к энтерококкам. Как показывают интервенционные исследования, даже 85% снижение уровня использования ЦС III слабо влияет на частоту выделения ванкомицинорезистентных энтерококков, хотя формулярная замена ЦС (цефтазидим) на комбинацию бета-лактама с ИБЛ

(пиперацillin/тазобактам) для эмпирической терапии пациентов с нейтропенической лихорадкой, как установлено в одном из исследований, может повлиять на снижение частоты инфекций, вызванных ванкомицинорезистентными энтерококками [30, 31].

Антибиотикорезистентность и селекция *C. difficile*

Особняком при рассмотрении различных проявлений «параллельного ущерба» стоит проблема селекции *C. difficile*. Будучи анаэробом и обладая природной устойчивостью к большинству АМП, при нарушении баланса микрофлоры желудочно-кишечного тракта из-за приема антибиотиков, *C. difficile* вызывает различную по степени тяжести диарею, от сравнительно нетяжелой до жизнеугрожающей. К сожалению, национальные данные, касающиеся эпидемиологии данного возбудителя, отсутствуют, хотя зарубежные источники относят антибиотик-ассоциированную диарею к группе наиболее частых осложнений АБТ у госпитализированных больных [32].

В настоящее время доступны результаты множества исследований, демонстрирующих взаимосвязь между предшествующим использованием ЦС и развитием антибиотик-ассоциированной диареи [33–35]. Напротив, тотальное ограничение использования инъекционных ЦС III (на 92%) имеет следствием уменьшение частоты возникновения подобной диареи в два раза [36].

В одном из ретроспективных исследований типа «случай-контроль», проведенных в сети медицинских учреждений Сиэтла, было установлено, что независимыми факторами риска антибиотик-ассоциированной диареи является использование клиндамицина (ОШ=29,9), а также пенициллина (ОШ=4,1) [37]. При изучении вспышки *C. difficile*-инфекции (1719 эпизодов) в 12 больницах Квебека с помощью мультивариантного анализа было установлено, что предшествующее использование комбинации пенициллинов с ИБЛ сопровождается наименьшим риском развития такого осложнения (ОШ=1,2), в отличие от ЦС и ФХ (ОШ=3,8 и 3,9 соответственно) [38].

В проспективном перекрестном исследовании было констатировано, что лечение пожилых пациентов цефотаксимом сопровождается достоверно более высоким риском последующей колонизации (76,5 vs 21,4%, $p=0,001$) и развития диареи (52,9 vs 7,1%, $p=0,006$), нежели в случае использования пиперациллина/тазобактама [39].

Интересными представляются данные экспериментального исследования эффекта пиперацил-

лина/тазобактама на разнородную бактериальную популяцию модели человеческого желудочно-кишечного тракта. Так, использование препарата приводило к быстрой эрадикации бактероидов, лакто- и бифидобактерий, однако популяция *C. difficile* сохранялась преимущественно в виде спор. Исследователями не обнаружено последующей пролиферации или чрезмерной выработки цитотоксинов данным возбудителем, что в некотором роде объясняет невысокий риск развития диареи при использовании препарата [40].

Роль ФХ в возникновении антибиотик-ассоциированной диареи до настоящего времени остается неясной. Еще недавно считалось, что использование ФХ сопровождается относительно низким риском развития такого осложнения, однако исследования последнего времени подтверждают возможную зависимость между ФХ и частотой его возникновения [41–43]. Так, при исследовании вспышки заболевания было показано, что, наряду с цефтриаксоном и клиндамицином, использование ФХ является независимым фактором риска диареи (ОШ=5,4, 4,8 и 2,0 соответственно) [44].

Исследования, направленные на определение «параллельного ущерба»

В свете развития «концепции параллельного ущерба» особый интерес представляют сравнительные исследования с учетом оценки влияния определенных АМП и/или режима их применения на резистентность возбудителей инфекционных заболеваний. Подобные исследования проводились для АБТ ИАИ и *вентилятор-ассоциированной пневмонии* (ВАП). В первом случае показано, что АМП по-разному влияют на возникновение резистентности возбудителей как к самим себе, так и к другим классам АМП. Например, при одинаковой эффективности терапия ИАИ эртапенеом сопровождалась меньшей частотой появления резистентных к нему энтеробактерий (0,6–2,6%), чем это наблюдалось при использовании комбинации цефтриаксона с метронидазолом (17,1% для цефтриаксона). В то же время, появление БЛРС-продуцирующих энтеробактерий и увеличение их числа было отмечено у пациентов, получавших препараты сравнения, и не было отмечено у пациентов группы эртапенема [45].

Французскими исследователями продемонстрирован существенно меньший «параллельный ущерб» коротких курсов АБТ по сравнению с курсами традиционной длительности терапии ВАП. При прочих равных показателях 8- и 15-дневных курсов АБТ (включая эффективность, число неблагоприятных исходов, длительность искусственной

Таблица 2. Категории силы и качества рекомендаций

Сила рекомендаций	
A	Хорошие доказательства в поддержку внедрения
B	Умеренные по силе доказательства в поддержку внедрения
C	Слабые доказательства в поддержку внедрения
Качества доказательств	
I	Доказательства получены в ≥ 1 рандомизированном, контролируемом исследовании
II	Доказательства получены в ≥ 1 хорошо спланированном клиническом исследовании без рандомизации
III	Мнение авторитетных исследователей, основанное на личном опыте, описательных исследованиях, заключении экспертных комитетов

вентиляции легких, органной недостаточности и госпитализации в ОРИТ, а также частоту рецидивов) выделение полирезистентных возбудителей от пациентов, получавших короткие курсы АБТ, наблюдалось на 20% меньше, нежели от пациентов, получавших стандартные по длительности курсы (42,1 против 62,0% соответственно, $p=0,04$). Необходимо отметить, что примерно в одной трети случаев ВАП в обеих группах была вызвана грамотрицательной неферментирующей флорой (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*), при этом короткие курсы АБТ оказались равноэффективны длительному приему АМП [46].

Еще более короткие курсы АБТ для терапии ВАП предложили исследователи из США. По результатам своего исследования, они сообщают о достаточной продолжительности использования АМП у пациентов низкого риска (<6 баллов по комплексной Шкале оценки легочной инфекции, включающей в т.ч. и результат культурального исследования аспирата из трахеи) в течение 3 дней! Достоверно определено, что у пациентов, получавших столь короткие курсы АБТ, частота выделения резистентных возбудителей была значительно ниже, чем в группе пациентов, получавших АМП более продолжительно (15% против 35% соответственно, $p=0,017$) [47].

Возможные стратегии снижения темпов роста антибиотикорезистентности и минимизации «параллельного ущерба»

И все-таки, основной причиной роста антибиотикорезистентности возбудителей и «параллельного ущерба» в отношении микроорганизмов является практика нерационального использования АМП. Логично, что специальные мероприятия – программы по надзору за использованием АМП являются основным способом как сдерживания резистентности возбудителей и минимизации «параллельного ущерба», так и средством существенной экономии

денежных средств, затрачиваемых на здравоохранение [48].

Обычно подобные программы состоят из ряда рекомендаций, а последние, исходя из принципов доказательной медицины, имеют различные силу и качество доказательной базы (табл. 2) [49]. Ниже приведены рекомендации, внедрение которых обладает доказанной эффективностью [48].

1. Для внедрения в стационаре программ надзора за использованием АМП необходим ряд организационных мероприятий, основным из которых является создание мультидисциплинарного Комитета по надзору за использованием АМП. В Комитет должны входить клинический фармаколог, специализирующийся на инфекционных болезнях (А-II), а также клинический микробиолог, госпитальный эпидемиолог и врач со специализацией в области инфекций (А-III). Неотъемлемой частью эффективной работы Комитета является взаимодействие со специалистами по инфекционному контролю в стационаре, фармацевтами, членами терапевтического комитета (А-III). Программы по надзору за использованием антибиотиков должны пользоваться поддержкой администрации учреждения и авторитетных во врачебной среде специалистов (А-III). Внедрять программы контроля следует под предлогом повышения качества оказания медицинской помощи и обеспечения безопасности пациентов (А-III). Члены Комитета должны быть наделены соответствующими властными полномочиями и иметь доступ к информации по уровню потребления АМП (А-III).

2. Существует две стратегии, составляющие основу для программ по надзору за использованием АМП:

- Проспективный аудит с интервенционной составляющей и «обратной связью».** Проспективная оценка использования АМП, сопровождающаяся тесным взаимодействием между членами Комитета и специалистами,

непосредственно осуществляющими назначения АМП, является эффективным средством уменьшения частоты ненадлежащего использования антибиотиков (А-I). Элементом проспективного аудита может являться и деэскалационная терапия или коррекция стартового режима после получения результатов культурального исследования с определением чувствительности патогена.

- б. **Формулярные ограничения и необходимость одобрения назначения определенных АМП.** Ограничение выбора АМП и необходимость получения одобрения для назначения определенного препарата может привести к незамедлительному и значительному снижению уровня потребления АМП (А-II), что может быть полезным в комплексе мероприятий при нозокомиальной вспышке инфекций (В-II). Роль ограничительных (рестриктивных) мер в деле снижения резистентности возбудителей не столь ясна и однозначна, так как до сих пор не показаны долгосрочные эффекты данной стратегии, а простое «переключение» на альтернативные препараты также может сопровождаться ростом резистентности (В-II). Поэтому в учреждениях, использующих ограничительные меры, необходим тщательный мониторинг эффекта такой стратегии (В-III).

3. В дополнение к основным стратегиям по надзору за использованием АМП следующие элементы должны быть первостепенными в работе Комитета для оптимизации использования антибиотиков с обязательным учетом локальной специфики и ресурсов:

- а. **Образование.** Образование врачей является обязательным компонентом любой программы, направленной на улучшение качества оказания медицинской помощи. Повышение уровня основных знаний может существенно влиять на приверженность специалистов внедряемой стратегии использования АМП (А-III). С другой стороны, образовательные мероприятия должны быть постоянными, а также сопровождаться обязательным активным внедрением стратегии использования АМП, в противном случае эффективность образования ограничена и совсем недолговечна (В-II).
- б. **Руководства.** Мультидисциплинарная разработка и последующее внедрение клинических руководств по использованию АМП с учетом доказательных данных и сведений о локальной резистентности возбудителей может значительно улучшить практику назначения антибиотиков (А-I). Внедрение руководств может

быть значительно облегчено образовательными мерами и наличием результатов исследований по влиянию руководства на потребление антибиотиков и клинические исходы (А-III).

- в. **Формы для заказа АМП.** Специальные формы для заказа антибиотиков могут быть эффективным компонентом программы надзора за использованием АМП (В-II).
- г. **Де-эскалационная терапия.** Смена стартовой эмпирической терапии, направленной на широкий спектр возможных возбудителей заболевания, на АМП с более узким спектром активности возможна после определения чувствительности выделенного патогена. Такой подход позволяет снизить селективное давление от АМП широкого спектра действия, приводит к снижению потребления антибиотиков, более того, является инструментом экономии средств (А-II).
- д. **Оптимизация режима дозирования.** Режим дозирования АМП может быть оптимизирован с учетом индивидуальных особенностей пациента, возбудителя, локализации инфекции, фармакодинамических и фармакокинетических характеристик препарата, что является неотъемлемой частью программ по надзору за использованием АМП (А-II).
- е. **Ступенчатая терапия.** Систематический перевод пациентов с парентерального на пероральный путь приема АМП позволяет сократить длительность пребывания больного в стационаре, а также снизить стоимость оказания медицинской помощи (А-I). Четкое определение клинических критериев, позволяющих установить возможность перевода пациента на пероральный прием лекарственных средств, может оказаться весьма полезным для внедрения положений ступенчатой терапии в практику (А-III).

4. Информационные технологии, такие как электронная история болезни (А-III), компьютеризированный лист врачебных назначений (В-II), программы компьютерной диагностики (В-II), могут улучшить практику использования АМП вследствие запрограммированного учета индивидуальных характеристик пациента (в т.ч. состояния печени и почек), результатов культурального исследования и данных о локальной чувствительности патогенов, аллергологического анамнеза, возможных лекарственных взаимодействий и стоимости препаратов. Компьютеризированные базы данных о чувствительности патогенов и учета нежелательных лекарственных явлений, связанных с приемом АМП, позволяют отслеживать динамику измене-

ния экологической картины стационара, мониторировать параметры безопасности применения антибиотиков и диагностировать нозокомиальные инфекции (В-II).

5. Наличие клинической микробиологической лаборатории является краеугольным камнем программы по надзору за использованием антибиотиков. Полученные из данной лаборатории сведения позволяют определить эпидемиологию резистентности возбудителей, оптимизировать применение АМП у отдельного пациента и в учреждении в целом, оценить эффективность мер инфекционного контроля или внедренной стратегии, направленной на уменьшение частоты ненадлежащего использования АМП (А-III).

Минимальные требования к подобной лаборатории должны касаться следующих аспектов:

- наличие квалифицированного персонала;
- использование качественных расходных материалов (питательные среды, диски для определения чувствительности и т.д.);
- отлаженная логистика работы с клиническим материалом;
- адекватные критерии определения чувствительности и интерпретации полученных данных;
- наличие внутреннего и внешнего контроля качества выполнения работ.

6. Оценка интервенционного процесса (привела ли внедренная стратегия к желаемому изменению практики использования АМП?) и оценка результатов (привели ли внедренные меры к снижению уровня резистентности, предупредили ли ее возникновение или проявление других нежелательных эффектов, связанных с использованием АМП?) полезны для определения влияния программы по надзору за использованием АМП на практику назначения антибиотиков и картину резистентности возбудителей (В-III).

7. В настоящий момент недостаточно данных для одобрения рекомендаций, касающихся циклического использования АМП в стационаре, а также для широкого использования комбинированной АБТ с целью предупреждения развития или снижения уровня устойчивости возбудителей к антибиотикам (С-II). Действительно, замена одного АМП другим может временно уменьшить его селективное давление и снизить резистентность к конкретному препарату. Однако возобновление использования АМП, скорее всего, приведет к повторной экспрессии детерминант резистентности в бактериальной популяции. Комбинирование же АМП имеет смысл только в узком клиническом контексте, включая эмпирическую терапию жизнеугрожающих инфекций, вызванных возможно полирезистентными

штаммами возбудителей, с целью расширения антибактериального спектра и повышения вероятности адекватной стартовой терапии (А-II).

Обсуждение

Немаловажным аспектом для снижения роста резистентности и селекции возбудителей является не только проблема рационального использования АМП, но прежде всего вопрос о необходимости использования данного класса лекарственных средств вообще. Известно, что назначение пациентам (особенно находящимся в ОРИТ) АМП при отсутствии на то показаний, т.е. развившегося инфекционного процесса, сопровождается риском как селекции устойчивых штаммов патогенов, так и риском инфицирования еще более резистентными штаммами [50–53]. Для исключения показаний к назначению АМП должны использоваться не только клинические признаки инфекционного процесса, которые зачастую неспецифичны, но и более широко применяться объективные показатели, полученные при проведении микробиологических и иных исследований. Так, в случае ВАП предлагается использовать количественные микробиологические тесты, обладающие большей чувствительностью и специфичностью по сравнению с качественным исследованием [54]. При ряде инфекционных заболеваний хорошо себя зарекомендовали экспресс-методы определения бактериальных антигенов в моче, а также методика выявления антигенов в любом клиническом материале с помощью *полимеразной цепной реакции* (ПЦР). Полезным может оказаться тест на определение уровня неспецифического сывороточного маркера инфекции – прокальцитонина [55, 56].

В свете роста общего уровня устойчивости патогенов к АМП с особой остротой встает вопрос выбора адекватной эмпирической АБТ, причем не только тяжелых жизнеугрожающих инфекций нозокомиального происхождения, но и внебольничных. В данном аспекте целесообразным представляется стратификация пациентов по факторам риска наличия резистентных или полирезистентных микроорганизмов в качестве возбудителей инфекций. Подобного рода подход, полагаем, позволит более достоверно оценить риски, связанные с устойчивостью патогенов и изначально сделать выбор в сторону препаратов, способных преодолеть механизмы резистентности, снизив тем самым темпы дальнейшего распространения «проблемного» микроорганизма. Ключевыми параметрами стратификации пациентов вполне могут выступать факты предшествующей АБТ, как и предшествующий (текущий) контакт с системой

здравоохранения, а также наличие тяжелой сопутствующей патологии.

Таким образом, к пациентам 1-го типа (минимальный риск присутствия резистентных возбудителей) можно отнести субъектов со следующей совокупностью характеристик:

- пациенты молодого возраста без сопутствующих заболеваний;
- отсутствие предшествующей АБТ;
- не было предшествующего контакта с системой здравоохранения.

К пациентам 2-го типа (с вероятным наличием резистентных возбудителей) можно отнести субъектов со следующими характеристиками:

- пациенты пожилого возраста (старше 65 лет) с сопутствующей (в т.ч. множественной) патологией;
- АБТ в анамнезе (в предшествующие 90 дней);
- наличие контакта с системой здравоохранения в анамнезе (госпитализация, дневной стационар и стационар на дому, диализ), но без инвазивных процедур.

У пациентов 3-го типа риск выделения полирезистентных возбудителей чрезвычайно высок. Следующие характеристики позволяют отнести субъектов в данную категорию риска:

- пациенты с тяжелой сопутствующей патологией (в т.ч. ХОБЛ, нейтропения, СПИД и другие иммунодефициты);
- АБТ в анамнезе (в предшествующие 90 дней);
- текущая длительная госпитализация и/или инфекция, возникшая после инвазивных процедур в стационаре.

При выборе стратегий, направленных на сдерживание роста устойчивости возбудителей к антибиотикам, как нам представляется, следует остановить свой выбор на тактике проспективного аудита. Подобный подход основан на оценке практики использования АМП с интервенционной составляющей (например, с внедрением протоколов терапии или профилактики инфекций), а также налаженной обратной связи и на взаимодействии между клиницистами и специалистами Комитета по надзору за использованием антибиотиков. В данной стратегии, более того, предусмотрена возможность широкого внедрения деэскалационной терапии.

Согласно нашим данным, только комплексный интервенционный подход, включающий проведение образовательных мероприятий для врачей, административную поддержку и активное внедрение протоколов использования антибиотиков, способен радикально повлиять на практику назначения этого класса лекарственных средств. Именно таким образом нам удалось повысить частоту проведе-

ния *антибактериальной профилактики* (АБП) «по показаниям» при абдоминальных условно-чистых и контаминированных вмешательствах с 19,9 до 89,0% ($p < 0,0001$), увеличить доли адекватного выбора препарата – до 60,0% (+38%; $p < 0,0001$) и предоперационной АБП – с 28,6 до 46,4% ($p = 0,034$). В стационарах, в которых в рутинную практику хирургической службы были внедрены протоколы АБП как обязательное приложение к истории болезни пациентов, частота проведения процедуры «по показаниям» превышала таковую в центрах без внедрения протокола на 40,1% ($p < 0,0001$), а частота адекватного выбора АМП – на 56,4% ($p < 0,0001$). Кроме того, был отмечен положительный «побочный эффект», заключавшийся в существенном перераспределении структуры показаний для назначения АМП: в 2002 г. 75,7% пациентов хирургических стационаров получали АБТ и только 16,3% пациентов – АБП, в 2006 г. профилактическое назначение антибиотиков отмечено уже у 71,1% (+54,8%) пациентов, а терапевтическое – у 60,6% (-15,1%). Доля пациентов, получавших только АБТ, в 2006 г. значительно сократилась и составила 16,5% (-45,9%, $p < 0,0001$), а получивших только АБП увеличилась до 27,0% (+24,0%, $p < 0,0001$), как и доля пациентов, получивших АБТ и АБП – 44,1% (+30,8%, $p < 0,0001$) [57].

Рестриктивные стратегии сдерживания роста устойчивости возбудителей подразумевают необходимость одобрения назначения некоторых АМП, они также могут быть основаны на циклическом использовании антибиотиков. Подобный подход не лишен недостатков: как показали результаты ряда исследований, ограничения выбора ряда АМП ведет, как правило, к компенсаторному увеличению доли использования других препаратов, что также может сопровождаться ростом резистентности. Например, с одной стороны, сообщается только о снижении фекальной колонизации ванкомицинорезистентными энтерококками с 47 до 15% ($p < 0,001$) после ограничения использования ЦС III и ванкомицина, с другой стороны, о еще более значительном (44%) снижении частоты выделения БЛРС-продуцирующих *Klebsiella* spp. после ограничения использования ЦС на 80%, но с одновременным ростом частоты выделения резистентной к имипенему *P. aeruginosa* [20, 58]. Следующим примером может служить исследование с достижением более чем умеренного (на 4,5%, $p = 0,036$) снижения частоты выделения MRSA после ограничения использования ФХ в течение года (с 54 до 5 DDD на 1000 пациентов в день), но с одновременным ростом частоты выделения БЛРС-продуцирующей *Klebsiella pneumoniae*. В последнем случае авторы

связывают данный феномен с увеличением доли использования ЦС III в терапии инфекций [59].

Весьма перспективным аспектом оптимизации использования АМП может являться и сокращение длительности назначения препаратов. Помимо описанных выше исследований сравнения эффективности различных по длительности режимов применения АМП для терапии ВАП с учетом «параллельного ущерба», доступен еще ряд результатов, демонстрирующих, как минимум, равную эффективность коротких курсов терапии столь тяжелого инфекционного заболевания [46, 47]. Рекомендуемая продолжительность назначения антибиотиков при ВАП составляет 14–21 день, тем не менее, показано, что адекватное лечение приводит к значительному улучшению по всем клиническим параметрам в среднем уже на 6-й день. Установлено, что в течение второй недели АБТ обычно происходит колонизация дыхательных путей синегнойной палочкой и энтеробактериями, таким образом, длительная терапия является фактором риска колонизации резистентными возбудителями, что может предвещать повторный эпизод ВАП [60–62].

Заключение

В заключение необходимо отметить, что результаты исследований свидетельствуют о возможном снижении частоты появления и темпов роста резистентности патогенов пока лишь в локальных условиях отдельных учреждений здравоохранения, а систематизированные эндемические данные изучения эффективности программ по надзору за

использованием АМП отсутствуют, что несколько не умаляет потенциал таких программ при их глобальном внедрении [63]. Использование перспективных интервенционных стратегий вкупе с рекомендациями по оптимизации использования АМП представляется нам более предпочтительным по сравнению с рестриктивной политикой применения АМП.

Полагаем, что положительная роль и необходимость дальнейшего развития концепции «параллельного ущерба» заключаются именно в акцентировании внимания медицинской общественности на более широких, но немаловажных аспектах использования АМП. Логично, что в недалеком будущем большинство клинических исследований эффективности и безопасности применения АМП будут дополнены оценкой экологического влияния исследуемых препаратов и/или режимов их применения на микроорганизмы. Исходя из этого, предпочтение выбора должно быть отдано известным или вновь синтезированным АМП, использование которых сопровождается меньшим влиянием на микроэкологию возбудителей инфекционных заболеваний [64, 65].

Немаловажным фактором оптимизации эмпирической АБТ может стать и описанная выше методология стратификации рисков наличия у пациента резистентных возбудителей инфекционного заболевания, что позволит сделать адекватный выбор АМП, способного преодолеть механизмы устойчивости патогенов, более обоснованным.

Литература

1. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск: МАКМАХ; 2007. p.19-31.
2. Jones R.N. Resistance patterns among nosocomial pathogens. Trends over the past few years. *Chest* 2001; 119:397-404.
3. Safdar N., Maki D.G. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *S. aureus*, *Enterococcus*, gram-negative bacilli, *C. difficile* and *Candida*. *Ann Intern Med* 2002; 136:834-44.
4. Donskey C.J., Chowdhry T.K., Hecker M.T., et al. Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant enterococci in stool of colonized patients. *N Engl J Med* 2000; 343:1925-32.
5. Козлов Р.С. Пневмококки: уроки прошлого – взгляд в будущее. Смоленск: МАКМАХ; 2010.
6. Estes K. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections. *Crit Care Nurs Q* 2011; 34:101-9.
7. Tracy L.A., Furuno J.P., Harris A.D., et al. *Staphylococcus aureus* Infections in US Veterans, Maryland, USA, 1999-2008. *Emerg Infect Dis* 2011; 17:441-8.
8. Paterson D.L., Rossi F., Baquero F., et al. *In vitro* susceptibilities of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patient with intra-abdominal infections worldwide: the 2003 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trend (SMART). *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:965-73.
9. Paterson D.L. «Collateral damage» from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 38 (Suppl 4):341-5.
10. Научный отчет о результатах исследования антибиотикорезистентности бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях с интенсивным использованием антибиотиков в стационарах России (РеВАНШ). Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии. Смоленск, 2009.
11. Chow J.W., Satishchandran V., Snyder T.A., et al. *In vitro* susceptibilities of aerobic and facultative gram-negative bacilli isolated from patient with intra-abdominal

- infections worldwide: the 2002 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trend (SMART). *Surg Infect* 2005; 6:439-48.
12. Guembe M., Cercenado E., Alcalá L., et al. Evolution of antimicrobial susceptibility patterns of aerobic and facultative gram-negative bacilli causing intra-abdominal infections: results from the SMART studies 2003-2007. *Rev Esp Quimioter* 2008; 21:166-73.
 13. Научный отчет о результатах многоцентрового исследования этиологии и антибиотикорезистентности энтеробактерий – возбудителей осложненных интраабдоминальных инфекций в России. Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии. Смоленск, 2010.
 14. Manikal V.M., Landman D., Saurina G., et al. Endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter* species in Brooklyn, New York: citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. *Clin Infect Dis* 2000; 31:101-6.
 15. Saurina G., Quale J.M., Manikal V.M., et al. Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae in Brooklyn, NY: epidemiology and relation to antibiotic usage patterns. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45:895-8.
 16. Asensio A., Oliver A., Gonzales-Diego P., et al. Outbreak of a multiresistant *K. pneumoniae* strain in an intensive care unit: antibiotic use as a risk factor for colonization and infection. *Clin Infect Dis* 2000; 30:55-60.
 17. Lautenbach E., Patel J.B., Bilker W.B., et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *E. coli* and *K. pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1162-71.
 18. Paterson D.L., Ko W.C., Von Gottberg A., et al. International prospective study of *K. pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections. *Ann Intern Med* 2004; 140:26-32.
 19. Rodríguez-Baño J., Picón E., Gijón P., et al. Risk factors and prognosis of nosocomial bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol* 2010; 48:1726-31.
 20. Rahal J.J., Urban C., Horn D., et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA* 1998; 280:1233-7.
 21. Lee C., Chu C., Liu J., et al. Collateral damage of flomoxef therapy: *in vitro* development of porin deficiency and acquisition of *bla*DHA-1 leading to ertapenem resistance in a clinical isolate *K. pneumoniae* producing CTX-M-3 and SHV-5 beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:410-3.
 22. Park Y.S., Yoo S., Seo M.R., et al. Risk factors and clinical features of infections caused by plasmid-mediated AmpC beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34:38-43.
 23. Zavascki A.P., Barth A.L., Gaspareto P.B., et al. Risk factors for nosocomial infections due to *Pseudomonas aeruginosa* producing metallo-beta-lactamase in two tertiary-care teaching hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58:882-5.
 24. Tacconelli E., De Angelis G., Cataldo M.A., et al. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:26-38.
 25. Sarma J.B., Ahmed G.U. Characterisation of methicillin resistant *S. aureus* strains and risk factors for acquisition in a teaching hospital in northeast India. *Indian J Med Microbiol* 2010; 28:127-9.
 26. Bisognano C., Vaudaux P., Rohner P., et al. Introduction of fibronectin-binding proteins and increased adhesion of quinolone-resistant *S. aureus* by subinhibitory levels of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1428-37.
 27. Landman D., Chockalingam M., Quale J.M. Reduction in the incidence of methicillin-resistant *S. aureus* and ceftazidime-resistant *K. pneumoniae* following changes in a hospital antibiotic formulary. *Clin Infect Dis* 1999; 28:1062-6.
 28. Loeb M., Salama S., Armstrong-Evans M., et al. A case-control study to detect modifiable risk factors for colonization with vancomycin-resistant enterococci. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20:760-3.
 29. Fridkin S.K., Edwards J.R., Courval J.M., et al. The effect of vancomycin and third-generation cephalosporins on prevalence of vancomycin-resistant enterococci in 126 US adult intensive care unit. *Ann Intern Med* 2001; 135:175-83.
 30. Lautenbach E., LaRosa L.A., Marr A.M., et al. Changes in the prevalence of vancomycin-resistant enterococci in response to antimicrobial formulary intervention: impact of progressive restriction on use of vancomycin and third-generation cephalosporins. *Clin Infect Dis* 2003; 36:440-6.
 31. Bradley S.J., Wilson A.L., Allen M.C., et al. The control of hyperendemic glycopeptides-resistant *Enterococcus* spp. on a haematology unit by changing antibiotic usage. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43:261-6.
 32. Johnson S., Gerding D.N. *C. difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1027-36.
 33. Nelson D.E., Auerbach S.B., Baltch A.L., et al. Epidemic *C. difficile*-associated diarrhea: role of second- and third-generation cephalosporins. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15:88-94.
 34. Gollidge C.L., McKenzie T., Riley T.V. Extended spectrum cephalosporins and *C. difficile*. *J Antimicrob Chemother* 1989; 23:929-31.
 35. Schwaber M.J., Simhon A., Block C., et al. Factors associated with nosocomial diarrhea and *C. difficile*-associated disease on the adult wards of an urban tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19:9-15.
 36. Ludlam H., Brown N., Sule O., et al. An antibiotic policy associated with reduced risk of *C. difficile*-associated diarrhea. *Age Ageing* 1999; 28:578-80.
 37. McFarland L.V., Clarridge J.E., Beneda H.W., et al. Fluoroquinolone use and risk factors for *Clostridium difficile*-associated disease within a Veterans Administration health care system. *Clin Infect Dis* 2007; 45:1141-51.

38. Loo V.G., Poirier L., Miller M.A., et al. A predominantly clonal multy-institutional outbreak of *C. difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005; 323:2442-9.
39. Settle C.D., Wilcox M.H., Corrado O.J., et al. Prospective study of the risk of *C. difficile* diarrhea in elderly patient following treatment with cefotaxime or piperacillin-tazobactam. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12:1217-23.
40. Baines S.D., Freeman J., Wicox H. Effects of piperacillin/tazobactam on *C. difficile* growth and toxin production in a human gut model. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:974-82.
41. Golledge C.L., Carson C.F., O'Neill G.L., et al. Ciprofloxacin and *C. difficile*-associated diarrhea. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30:141-7.
42. Lai K.K., Melvin Z.S., Menard M.J., et al. *C. difficile*-associated diarrhea: epidemiology, risk factors, and infection control. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18:628-32.
43. Yip C., Loeb M., Salama S., et al. Quinolone use as risk factor for nosocomial *C. difficile*-associated diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22:572-5.
44. Muto C.A., Pokrywka M., Shutt K., et al. A large outbreak of *C. difficile*-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26:273-80.
45. DiNubile M.J., Friedland I., Chan C.Y., et al. Bowel colonization with resistant gram-negative bacilli after antimicrobial therapy of intra-abdominal infections: observations from two randomized comparative clinical trials of ertapenem therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24:443-9.
46. Chastre J., Wolff M., Fagon J.Y., et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290:2588-98.
47. Singh N., Rogers P., Atwood C.W., et al. Short-course empiric antibiotic therapy for patient with pulmonary infiltrates in the intensive care unit: a proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:505-11.
48. Dellit T.H., Owens R.C., McGowan J.E., et al. Infectious diseases society of America and the Society for healthcare epidemiology of America Guidelines for developing an Institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007; 44:159-77.
49. Kish M.A. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis* 2001; 32:851-4.
50. Kollef M.H., Fraser V.J. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med* 2001; 134:298-314.
51. Struelens M.J., Byl B., Vincent J.L., et al. Antibiotic policy: a tool for controlling resistance of hospital pathogens. *Clin Microbiol Infect* 1999; 5:19-24.
52. Goldman D.A., Weinstein R.A., Wenzel R.P., et al. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals: a challenge to hospital leadership. *JAMA* 1996; 275:234-40.
53. McGowan J.E. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relations to antibiotic use. *Rev Infect Dis* 1983; 5:1033-48.
54. Chastre J., Luyt C., Combes A., et al. Use of quantitative cultures and reduced duration of antibiotic regimen for patients with ventilator-associated pneumonia to decrease resistance in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2006; 43:75-81.
55. Dryden M., Hand K., Davey P. Antibiotics for community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64:1123-5.
56. Proud A., Saeed K., Dryden M.S. Serum procalcitonin as guide to antibiotic management. Proceedings of Federation of Infection Societies Conference, Birmingham, UK, 2009; Poster 0135.
57. Плешков В.Г., Голуб А.В., Москалев А.П. и др. Антибактериальная профилактика и качество ее проведения в абдоминальной хирургии. *Инфекции в хирургии* 2007; 2:21-8.
58. Quale J., Landman D., Saurina G., et al. Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis* 1996; 23:1020-5.
59. Charbonneau P., Parienti J., Thibon P., et al. Fluoroquinolone use and methicillin-resistant *S. aureus* isolation rates in hospitalized patient: a quasi experimental study. *Clin Infect Dis* 2006; 42:778-84.
60. Dennessen P.J., van der Ven A.J., Kessels A.G., et al. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1371-5.
61. Luna C.M., Blanzaco D., Niederman M.S., et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003; 31:676-82.
62. Combes A., Figliolini C., Trouillet J.L., et al. Factors predicting ventilator-associated pneumonia recurrence. *Crit Care Med* 2003; 31:1102-7.
63. Paterson D.L. The role of antimicrobial management programs in optimizing antibiotic prescribing within hospitals. *Clin Infect Dis* 2006; 42 (Suppl 2):90-5.
64. Livermore D.M. Minimising antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:450-9.
65. Wilcox M.H. The tide of antimicrobial resistance and selection. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34:6-10.