

Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. 2016 год*

С.В.Яковлев¹, Е.В.Елисеева², М.П.Суворова¹, И.А.Дронов¹, С.В.Сидоренко^{3,4}, В.В.Рафальский^{5,6}, И.Н.Захарова⁷, А.Л.Заплатников⁷, Т.В.Спичак¹, В.К.Таточенко⁸, Н.А.Геппе¹, А.Б.Малахов¹, М.В.Журавлева¹, Б.С.Белов⁹, А.В.Гуров^{10**}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России. 690002, Владивосток, пр-т Острякова, д. 2;

³ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций» ФМБА России. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9;

⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;

⁵АНО «Институт клинической фармакологии». 214000, Россия, Смоленск, ул. Ново-Киевская, д. 9;

⁶ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, д. 28;

⁷ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1;

⁸ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1;

⁹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой». 115522, Россия, Москва, Каширское ш., д. 34А;

¹⁰ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Для цитирования: Сидоренко С.В., Яковлев С.В., Спичак Т.В. и др. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2017; 1: 17–25.

Strategy and tactics of the rational use of antimicrobial drugs in outpatient practice. Eurasian clinical guidelines. 2016

S.V.Yakovlev¹, E.V.Eliseeva², M.P.Suvorova¹, I.A.Dronov¹, S.V.Sidorenko^{3,4}, V.V.Rafalskiy^{5,6}, I.N.Zakharova⁷, A.L.Zaplatnikov⁷, T.V.Spichak¹, V.K.Tatochenko⁸, N.A.Geppe¹, A.B.Malakhov¹, M.V.Zhuravleva¹, B.S.Belov⁹, A.V.Gurov¹⁰

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2;

²Pacific State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. 690002, Russian Federation, Vladivostok, pr-t Ostriakova, d. 2;

³Research Institute of Children's Infections. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Professora Popova, d. 9;

⁴I.I.Mechnikov State Northwestern Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaya, d. 41;

⁵Institute of Clinical Pharmacology. 214000, Russian Federation, Smolensk, ul. Novo-Kievskaya, d. 9;

⁶Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 214019, Russian Federation, Smolensk, ul. Krupskoi, d. 28;

⁷Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaya, d. 2/1;

⁸Scientific Center of Children Health of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, Lomonosovskii pr-t, d. 2, str. 1;

⁹V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology. 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 34A;

¹⁰N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

For citation: Sidorenko S.V., Yakovlev S.V., Spichak T.V. et al. Strategy and tactics of the rational use of antimicrobial drugs in outpatient practice. Eurasian clinical guidelines. 2016. Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum). 2017; 1: 17–25.

Список сокращений

АБП – антибактериальные препараты
 АБТ – антибактериальная терапия
 АЛТ – аланинаминотрансфераза
 АМП – антимикробные препараты
 АМТ – антимикробная терапия
 АСТ – аспаргатаминотрансфераза
 БГСА – β-гемолитический стрептококк группы А
 БЛРС – β-лактамазы расширенного спектра
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
 ВП – внебольничная пневмония
 ЖНВЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты
 ИВДП – инфекции верхних дыхательных путей
 ИДП – инфекции дыхательных путей
 ИМВП – инфекции мочевыводящих путей
 ИНДП – инфекции нижних дыхательных путей
 ИППП – инфекции, передаваемые половым путем
 ИЭ – инфекционный эндокардит
 ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение
 ЛС – лекарственное средство
 МВП – мочевыводящие пути
 МПК – минимальная подавляющая концентрация
 НЛР – нежелательные лекарственные реакции
 ОБРС – острый бактериальный риносинусит
 ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОРЛ – острая ревматическая лихорадка
 ОСО – острый средний отит
 ПЦР – полимеразная цепная реакция
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
 CLSI – Clinical and Laboratory Standard Institute, Институт клинических и лабораторных стандартов
 DDD – defined daily dose, установленная суточная доза
 EDL – Essential Drug List
 ESC – European Society of Cardiology, Европейское кардиологическое общество
 EUCAST – European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Европейский комитет по оценке антибиотикочувствительности
 FDA – Food and Drug Administration, Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США
 IDSA – Infectious Diseases Society of America, Общество по инфекционным болезням США
 Ig – иммуноглобулин
 MRSA – метициллин-резистентные стафилококки
 NICE – National Institute for Clinical Excellence, Национальный институт клинического мастерства
 NNTB – number needed to treat for an additional beneficial outcome
 NNTH – number needed to treat for an additional harmful outcome

*Продолжение публикации. Начало рекомендаций читайте в журнале Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.). 2016; 4: 10–20.

**Полный список авторского коллектива приведен в клинических рекомендациях «Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации». Под ред. С.В.Яковлева, С.В.Сидоренко, В.В.Рафальского, Т.В.Спичак. М.: Прет100 Принт, 2016. Доступно на сайте: www.antimicrob.net

Раздел 4. Стратегические вопросы уменьшения использования антимикробных средств в амбулаторной практике

Установлено, что большая часть назначения АМП приходится на амбулаторную практику. Среди показаний для назначения антибиотиков лидируют респираторные инфекции, на которые приходится более 1/2 выписываемых антибиотиков, а также острый и рецидивирующий цистит, на которые приходится 10–15% назначаемых препаратов.

Острые ИДП являются самыми частыми заболеваниями в амбулаторной практике, с которыми встречаются не только терапевты и педиатры, но и отоларингологи, пульмонологи. В подавляющем большинстве случаев этих инфекций врачи назначают антибиотики. Около 75% назначений антибиотиков в медицинской практике приходится на острые респираторные инфекции [26, 27]. При этом не все острые ИДП имеют бактериальную этиологию. Часть инфекций (в педиатрической практике – большая часть) вызываются вирусами, на которые антибиотики не действуют. По данным различных фармакоэпидемиологических исследований, в 20–50% случаев острых респираторных инфекций назначение антибиотиков признано неоправданным [27–29].

Следует отметить причины избыточного назначения и применения антибиотиков при острых респираторных инфекциях:

- Недостаточное обучение в медицинских вузах вопросам рационального применения антибиотиков и проблеме антибиотикорезистентности.
- Недостаточная осведомленность врачей об этиологии респираторных инфекций.
- Переоценка эффективности антибиотиков при острых инфекциях верхних дыхательных путей (ИВДП), имеющих склонность к спонтанному разрешению.
- Настойчивость пациентов или родителей – более 90% при визите к врачу ожидают назначение антибиотика.
- Недооценка нежелательных лекарственных реакций (НЛР) при применении антибиотиков.
- Роль аптечных работников, способствующих приобретению пациентами антибиотиков.
- Безрецептурный отпуск АМП в аптеке.
- Взаимодействие с врачами фармацевтических компаний.
- Недостаточное информирование населения об опасностях самолечения антибиотиками и отсутствие вовлечения общества в проблему распространения антибиотикорезистентности.

Переоценка практическими врачами эффективности антибиотиков при острых ИВДП и бронхите объясняется высокой частотой спонтанного выздоровления пациентов при этих инфекциях и ошибочным мнением врачей, что антибиотики предотвращают развитие бактериальной суперинфекции при вирусных заболеваниях [27, 28, 30].

Степень необоснованного назначения антибиотиков при острых респираторных инфекциях различна. Назначение антибиотиков при простуде или острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ), остром ларингите, трахеите, бронхите, рините, фарингите почти всегда неоправдано, так как в большинстве случаев это вирусные инфекции. В то же время назначение антибиотиков при остром синусите и тонзиллите в ряде случаев оправдано, однако должно быть серьезно обосновано.

Можно выделить потенциальную пользу и вред назначения системных антибиотиков при острых ИВДП, характеризующихся высоким уровнем спонтанного выздоровления (табл. 4).

Ряд плацебо-контролируемых исследований у взрослых пациентов и детей с острыми ИВДП не выявил существенных преимуществ антибиотиков как в частоте выздоровления, так и в сроках исчезновения симптомов заболевания [27, 31–33]. Доказано, что антибиотики при вирусных ИВДП не предотвращают бактериальные осложнения, такие как пневмония или ОСО.

Потенциальная польза	Потенциальный вред
<ul style="list-style-type: none"> • Возможное предотвращение осложнений заболевания • Потенциальная эффективность у ряда пациентов • Более быстрое исчезновение симптомов и сроков выздоровления в ряде случаев 	<ul style="list-style-type: none"> • Аллергические реакции и другие осложнения, в том числе тяжелые и жизнеопасные • Нарушение микробиоценоза • Селекция и распространение резистентных штаммов бактерий как у конкретных пациентов, так и в популяции • Необоснованное увеличение стоимости лечения

Некоторые серьезные осложнения острого риносинусита, такие как менингит и абсцесс мозга, очень редки, и в настоящее время отсутствуют данные, подтверждающие эффективность антибиотиков в профилактике развития этих осложнений [34, 36].

Если польза от применения системных антибиотиков при многих острых респираторных инфекциях кажется сомнительной, то потенциальный вред неоправданной антибиотикотерапии сложно переоценить. Побочные эффекты на фоне применения антибиотиков наблюдаются нередко, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта.

Некоторые побочные эффекты относятся к жизнеугрожающим – в частности, удлинение интервала QT, наблюдаемое при применении некоторых макролидов (азитромицин, кларитромицин, эритромицин) и фторхинолонов (спарфлоксацин, грепафлоксацин) [35]. Так, в большом когортном исследовании выявлено, что на фоне стандартного 5-дневного курса азитромицина риск острой сердечно-сосудистой смерти пациентов увеличивается в 2,88 раза (95% доверительный интервал 1,79–4,63; $p < 0,001$) по сравнению с пациентами, не принимавшими антибиотики, и в 2,49 раза (95% доверительный интервал 1,38–4,50; $p = 0,002$) по сравнению с пациентами, получившими амоксициллин [37].

Аллергические реакции при применении пенициллинов наблюдаются примерно в 5% случаев. Применение фторхинолонов сопряжено с риском хондро- и артротоксичности, но наиболее опасным является гепатотоксический эффект этих антибиотиков. Описаны случаи тяжелого поражения печени, вплоть до летальных, на фоне trovafloксацина, ципрофлоксацина, моксифлоксацина [38]. Некоторые аллергические реакции наблюдаются редко, но потенциально фатальны – например, синдром Стивенса–Джонсона (Stevens–Johnson) на фоне применения ко-тримоксазола.

В последние годы стала особо актуальной проблема антибиотикоассоциированной диареи и псевдомембранозного колита, вызванных токсинопродуцирующими штаммами *C. difficile*. Эта суперинфекция характеризуется тяжелым течением и сопровождается высоким риском фатальных осложнений. Данное состояние может возникнуть во время или после лечения практически любым АБП, но риск существенно выше при применении фторхинолонов и линкозамидов.

Наконец, избыточное применение антибиотиков способствует возникновению резистентных штаммов микроорганизмов, в частности наиболее значимых респираторных патогенов – *S. pneumoniae* и *S. pyogenes* [27, 38, 39]. Более подробно нежелательные реакции при применении антибиотиков описаны в разделе 12.

В ряде эпидемиологических исследований показана прямая зависимость между увеличением потребления антибиотиков и ростом в популяции частоты антибиотикорезистентных штаммов респираторных патогенов (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*) и уропатогенной *E. coli* [38–41].

В то же время ограничительная политика использования антибиотиков способствует уменьшению частоты антибиотикорезистентных штаммов респираторных патогенов. В Японии в 1970–80-х годах наблюдали выраженное снижение частоты резистентных к эритромицину штаммов *S. pyogenes* с 61,8 до 1–3%

после сокращения потребления макролидов со 170 до 65–85 т ежегодно [42]. В Финляндии снижение частоты использования макролидов на 50% привело к снижению резистентности *S. pyogenes* к эритромицину в 2 раза [43].

Учитывая сказанное, первоначально задачей для реализации сдерживания антибиотикорезистентности являются ограничение использования АМП в целом и изменение структуры их назначения в частности с приоритетом на назначение антибиотиков, в меньшей степени способствующих селекции резистентных микроорганизмов.

Меры, направленные на уменьшение использования АМП в амбулаторной практике

1. Проведение образовательных программ для врачей общей практики по диагностике, этиологии и естественному течению инфекционных заболеваний, современным тенденциям распространения антибиотикорезистентности, безопасности антибиотиков и тактике симптоматической и патогенетической терапии респираторных инфекций.

2. Рекомендации по исключению назначения антибиотиков при вирусных ИДП и отсроченному назначению антибиотиков при легких бактериальных ИВДП.

3. Рекомендации по ограничению назначения антибиотиков широкого спектра без обоснованных показаний, ограничению длительности терапии и исключению необоснованных комбинаций АМП.

4. Использование прогностических шкал, экспресс-тестов и биохимических маркеров бактериальной инфекции.

5. Адекватное использование средств симптоматической и патогенетической терапии острых инфекционных заболеваний.

6. Информирование пациентов и населения по вопросам этиологии и течения инфекций, проблеме антибиотикорезистентности, опасности самостоятельного и бесконтрольного применения АМП.

7. Реальное ограничение безрецептурной продажи АМП в аптеках.

8. Информирование населения о пользе вакцинопрофилактики сезонного гриппа, пневмококковых и гемофильных инфекций.

Раздел 5. Роль клинического фармаколога в осуществлении экспертизы качества назначения антибиотиков

Избыточное применение антибиотиков в амбулаторных условиях является причиной появления и распространения в популяции устойчивых к антибиотикам бактерий. Качество применения АМП на амбулаторно-поликлиническом этапе остается неудовлетворительным ввиду недостаточной подготовки врачей в области антимикробной химиотерапии, низкой приверженности врачей стандартам использования АМП в амбулаторных условиях, чрезмерных требований пациентов к проводимому лечению, а также наличия свободного доступа к АМП и бесконтрольного отпуска АМП в аптеках.

Большинство случаев неадекватного использования АМП в амбулаторной практике связано с назначением их без показаний. На этапе оказания амбулаторной помощи наиболее часто АМП назначаются при ОРВИ как у детей, так и у взрослых. Такие назначения продолжают с высокой частотой, несмотря на убедительные доказательства отсутствия эффекта АМП как в отношении продолжительности течения ОРВИ и симптоматики, так и в отношении профилактики бактериальных осложнений. Снижение частоты применения АМП на амбулаторно-поликлиническом этапе – важный фактор ограничения роста числа инфекций, вызываемых резистентными возбудителями. Наряду с минимизацией назначения АМП оптимизация их применения подразумевает минимальную достаточность спектра назначаемого АМП и минимальные затраты на проведение антибиотикотерапии. Примерный перечень необходимых АМП для первичного звена здравоохранения с указанием их правильного позиционирования представлен в Приложении 1 (Формуляр).

Эпидемиологические исследования подтверждают недостаточную эффективность образовательных мероприятий и публикаций в ведущих рецензируемых журналах в части влияния на соблюдение стандартов практическими врачами. Наличие самых современных рекомендаций не гарантирует их адекватного практического использования. Систематические обзоры согласованно свидетельствуют о низком эффекте исключительно образовательных программ. Наиболее оптимальным является сочетание образовательных программ с мерами административного регулирования, подразумевающими разработку и внедрение формулярных списков АМП, внедрение программ авторизации при их назначении, внедрение программ перипериационной антибиотикопрофилактики.

Несмотря на развитую систему внутриведомственной и вневедомственной экспертизы качества медицинской и лекарственной помощи, на настоящий мо-

мент в России отсутствует целостная система экспертизы качества применения АМП, затрагивающая все заинтересованные организации: территориальные фонды обязательного медицинского страхования, Росздравнадзор, Роспотребнадзор, управления здравоохранения регионального уровня. Ситуация усугубляется недоработками нормативной базы и кадровым дефицитом врачей – клинических фармакологов, без которых невозможно качественное улучшение использования ЛС вообще и АМП в частности.

Клиническая фармакология – экономически рентабельная прикладная дисциплина, задачей которой является забота о здоровье больных, основанная на рациональном использовании ЛС. Приказ Минздрава России №131 о введении в номенклатуру новой должности (врач – клинический фармаколог) вышел в 1997 г. Отмечено, что «...вопросы рационального использования ЛС и обеспечения целесообразности их закупок являются весьма актуальными для практического здравоохранения». В приложениях №1 и 2 к приказу приведены «Положение о враче – клиническом фармакологе» и «Квалификационная характеристика врача – клинического фармаколога». Определены функциональные обязанности врача – клинического фармаколога, которые заключаются в проведении не только клинической, но и организационной работы (определение лекарственного формуляра, участие в формировании стандартов лечения, регистрация и анализ побочных эффектов фармакотерапии, препятствие полипрагмазии, нерациональному применению лекарств). На врача – клинического фармаколога возлагается анализ информации о терапевтической эффективности и экономической целесообразности фармакотерапии. В настоящее время штатная численность врачей – клинических фармакологов установлена следующим образом: для стационаров – 1 должность на 250 коек, для поликлиник – 1 должность на 500 посещений в смену. Дальнейшее развитие клиническая фармакология получила в связи с выходом приказа Минздрава России от 22.10.2003 №494 «О совершенствовании деятельности врача – клинического фармаколога», в приложении к которому утверждено «Положение об организации деятельности врача – клинического фармаколога». Этим же приказом утверждено «Положение об организации деятельности лабораторной клинической фармакокинетики и фармакогенетики».

Для оценки значимости службы клинической фармакологии проведены сравнения рациональности назначений АМП среди лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ). Разница в предпочтениях врачей достоверна при сравнении рациональности назначений среди ЛПУ, где нет службы клинической фармаколо-

гии и среди ЛПУ, где клинический фармаколог наделен административными полномочиями. Аналогичные результаты получены при анализе использования АМП при ИДП (ВП, хронической обструктивной болезни легких – ХОБЛ) и ИМВП (острый цистит, хронический пиелонефрит). Отмечено, что разница в предпочтениях врачей достоверна при анализе двух групп: группа ЛПУ, где клинического фармаколога нет, и в ЛПУ, где клинический фармаколог обладает административными полномочиями. Таким образом, рентабельность службы клинической фармакологии гарантирована при сочетании консультативной работы с программами авторизации. В случае, если большую часть врачебных назначений в ЛПУ составляют АМП, дополнительно может быть рассмотрена возможность введения ставки антибиотикотерапевта.

Проблему рационального использования АМП невозможно решить в пределах одного ЛПУ, задача

должна решаться комплексно на уровне региональных и центральных органов здравоохранения и страховых компаний. На основании эпидемиологических, клинических, организационных аспектов применения АМП может быть предложен алгоритм проведения экспертизы качества применения АМП для принятия административных решений и проведения образовательных программ (рис. 1). Данный алгоритм управления качеством основан на профессиональной модели управления с последующим усовершенствованием. Используя целенаправленно выбранные и тематически обобщенные экспертные случаи, можно сочетать как административное воздействие, так и обучающее, осуществляя принцип обратной связи, что повышает эффективность мероприятия. Административное воздействие осуществляется путем согласования акта экспертной оценки, обучающее – путем разъяснения согласованной позиции руководителю ЛПУ.



Раздел 6. Тактические вопросы рационального применения антимикробных средств

6.1. Обоснование назначения антибактериальных средств

Показанием для назначения АМП является документированная или предполагаемая бактериальная инфекция. Наличие отдельных симптомов системной воспалительной реакции (лихорадка, лейкоцитоз, нейтрофилез, увеличение СОЭ), так же как и неспецифических симптомов респираторной инфекции (насморк, заложенность носа, першение в горле, кашель), не всегда является отражением бактериального воспаления (такие же симптомы характерны для вирусных ИДП) и не во всех случаях требует обязательного неотложного назначения АМП.

Выделение условно-патогенных микроорганизмов из нестерильных локусов (пневмококков из мокроты, стафилококков с поверхности миндалин или раны) также не всегда означает наличие инфекционного процесса и требует оценки их клинической значимости. Выделение некоторых микроорганизмов из определенных локусов позволяет однозначно исключить их этиологическую значимость в развитии инфекции, например, зеленящих стрептококков, энтерококков или грибов *Candida* из мокроты, коагулазонегативных стафилококков или зеленящих стрептококков с поверхности миндалин, коагулазонегативных стафилококков, энтерококков, грибов рода *Candida* с поверхностей язв или пролежней. Выделение микроорганизмов из мочи при однократном исследовании даже в значимом количестве (более 10⁵ КОЕ/мл) при отсутствии клинических симптомов заболевания не требует назначения АБП у всех категорий пациентов, за исключением беременных женщин.

Для решения вопроса о характере системной воспалительной реакции и целесообразности назначения антибиотика в сложных случаях рекомендуют исследовать уровень в крови биохимических маркеров бактериального воспаления – прокальцитонина и С-реактивного белка: первый характеризуется высокой специфичностью, второй – высокой чувствительностью при диагностике бактериальной инфекции.

Знание этиологии респираторных инфекций позволяет в определенных ситуациях исключить необоснованное назначение АМП. Это прежде всего относится к заболеваниям с исключительно вирусной этиологией, при которых польза от назначения АБП сомнительная (табл. 5). При некоторых инфекциях возможны как бактериальная, так и вирусная этиология – назначение антибиотика в этих ситуациях должно быть тщательно обосновано и может быть оправдано при высоком риске осложнений или плохом прогнозе заболевания; в остальных случаях оправдана выжидательная тактика – отсроченное назначение антибиотика через 5–7 дней при сохранении или усугублении симптоматики на фоне адекватной симптоматической и патогенетической терапии (табл. 6).

В 2008 г. Английский национальный институт клинического мастерства (National Institute for Clinical Excellence – NICE) опубликовал рекомендации для врачей общей практики по тактике ведения пациентов с острыми ИДП вирусно-бактериальной этиологии со склонностью к спонтанному разрешению (см. табл. 6), которые могут быть рекомендованы к практическому использованию в амбулаторной практике.

6.2. Обоснование выбора АМП при внебольничных инфекциях

С целью повышения адекватности АБТ следует разработать рекомендации по эмпирическому и целена-

Таблица 5. Этиология острых ИДП и тактика врача

Этиология	Преимущественно вирусная	Вирусная или бактериальная	Преимущественно бактериальная
Заболевания	Ринит Ларингит Фарингит Трахеит	Тонзиллит Синусит Бронхит	Пневмония Обострение ХОБЛ
Тактика врача	АМП (системные или местные) не показаны	Антибиотики показаны пациентам в группе риска; в остальных случаях – симптоматическая и отсроченная АБТ (рекомендации NICE, см. табл. 6)	Назначение антибиотика обязательно в максимально короткие сроки после установления диагноза

Таблица 6. Рекомендации NICE

- Неотложное назначение системных АБП и/или тщательное дополнительное обследование рекомендовано в следующих ситуациях:
 - Тяжелое субъективное состояние пациента или тяжелое течение заболевания, серьезно лимитирующее активность пациента
 - Симптомы и клинические признаки не позволяют исключить серьезную инфекцию нижних дыхательных путей или осложненное течение инфекции (пневмония, мастоидит, перитонзиллярный абсцесс, интраорбитальные осложнения или вовлечение центральной нервной системы)
 - Пациенты, имеющие высокий риск осложненного или прогрессирующего течения инфекции вследствие тяжелых сопутствующих заболеваний (тяжелая ХОБЛ или бронхиальная астма, муковисцидоз, печеночная или почечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, иммуносупрессия вследствие заболевания или медикаментозной терапии, маленькие дети, родившиеся недоношенными)
 - Пациенты старше 65 лет с острым кашлем и двумя из перечисленных критериев или старше 80 лет с одним из перечисленных критериев:
 - госпитализация в предшествующие 12 мес
 - сахарный диабет (тип 1 или 2)
 - застойная сердечная недостаточность
 - применение глюкокортикоидов
- Рассмотреть неотложное назначение антибиотиков в следующих клинических ситуациях:
 - Билатеральный ОСО у ребенка до 2 лет
 - ОСО у ребенка с отореей
 - Боли в горле или острый тонзиллит при количестве баллов Centor (Mclsaac) 3 и более
- Для взрослых и детей старше 3 мес, не попадающих в категорию 1 или 2, с симптомами простуды, кашля, ОСО, острого тонзиллита, острого риносинусита, острого трахеита или бронхита оправдана тактика неназначения антибиотика или отсроченного назначения антибиотика – через 5–7 дней в случае сохранения или усугубления симптоматики на фоне адекватной симптоматической терапии
- Необходимо анализировать и критически оценивать ожидание пациентом назначения или неназначения антибиотика
- Необходимо объяснить пациенту характер естественного течения и продолжительность симптомов инфекционного заболевания
- Необходимо объяснить пациенту, как купировать и контролировать симптомы болезни (лихорадка, кашель, боли в горле) симптоматическими средствами

правленному выбору АМП. Адекватная эмпирическая АБТ предполагает эффективное действие в отношении наиболее актуальных возбудителей инфекционного процесса в достаточной дозе с учетом риска инфицирования полирезистентными возбудителями.

Рациональный выбор эмпирического режима АБТ невозможен без современных знаний об этиологической структуре инфекций и антибиотикорезистентности возбудителей, которые могут различаться в конкретных клинических ситуациях. В наиболее обобщенной форме выбор эмпирического режима АБТ должен быть обоснован с учетом следующих факторов:

1. Локализация инфекции, определяющая наиболее вероятных возбудителей.

2. Наличие у пациента факторов риска инфицирования антибиотикорезистентными возбудителями.

1. В большинстве случаев острых внебольничных инфекций этиология этих заболеваний вполне предсказуема и включает ограниченный перечень потенциальных возбудителей:

- Пневмония – *S. pneumoniae*. Реже – *H. influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*.
- Обострение ХОБЛ: *H. influenzae*, *S. pneumoniae*. Реже – энтеробактерии.
- Острый риносинусит: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*.
- Острый тонзиллит: *S. pyogenes*.
- Острый цистит и пиелонефрит: *E. coli*, реже – другие бактерии семейства Enterobacteriaceae.
- Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей: *S. aureus*, *S. pyogenes*.

Согласно основному положению АМТ, при прочих равных условиях следует выбирать АБП возможно более узкого спектра активности, так как неоправданное применение антибиотиков широкого спектра сопровождается высоким риском селекции антибиотикорезистентных штаммов патогенов и сапрофитной микрофлоры

(теория сопутствующего ущерба), а также более высоким риском развития других нежелательных реакций.

Поэтому при острых неосложненных инфекциях у пациента без коморбидности и риска резистентной флоры целесообразно и экономически оправданно назначение антибиотика узкого спектра, способного подавить наиболее актуальных возбудителей заболевания:

- Пневмония: амоксициллин (комбинация пенициллинов с макролидами на первом этапе лечения нецелесообразна).
- Обострение ХОБЛ: амоксициллин или амоксициллин/клавуланат.
- Острый риносинусит: амоксициллин.
- Острый тонзиллит: амоксициллин или феноксиметилпенициллин.
- Острый цистит: нитрофуран или цефиксим или фосфомицин трометамол.
- Острый пиелонефрит: цефиксим или фторхинолон.
- Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей: амоксициллин/клавуланат или цефалексин.

2. Внебольничные инфекции характеризуются более узким кругом потенциальных возбудителей, при этом их устойчивость к антибиотикам менее выражена и распространена по сравнению с нозокомиальными инфекциями. В этом случае эффективность антибиотиков более предсказуема.

Вместе с тем у ряда пациентов с внебольничными инфекциями имеется более высокий риск развития инфицирования антибиотикорезистентными штаммами. Обычно у таких пациентов можно проследить недавний контакт с медицинскими учреждениями или прием антибиотиков. К факторам риска внебольничных инфекций, вызванных антибиотикорезистентными возбудителями, относят:

- прием антибиотиков в течение предшествующих 3 мес;
- госпитализацию в течение предшествующих 3 мес;
- пребывание в домах длительного ухода;

- дети младшего возраста, посещающие дошкольные учреждения;
- лечение в дневных стационарах поликлиник;
- лечение гемодиализом.

С целью преодоления устойчивых штаммов пневмококков рекомендовано у пациентов с факторами риска резистентности увеличить суточную дозу амоксициллина у взрослых пациентов до 3 г (по 1 г каждые 8 ч), у детей – до 80–90 мг/кг; амоксициллина/клавуланата – до 3–4 г (по амоксициллину); целесообразно не назначать макролидные антибиотики (по крайней мере, 14- и 15-членные). Назначение аминопенициллинов в оптимизированной лекарственной форме с повышенной биодоступностью (диспергируемые таблетки) также следует рассматривать как дополнительный фактор преодоления антибиотикорезистентности.

К АБП, к которым практически не отмечается устойчивости среди пневмококков, относятся антипневмококковые фторхинолоны – моксифлоксацин (400 мг/сут), левофлоксацин (750–1000 мг/сут), однако следует помнить, что их применение сопровождается серьезным риском развития нарушений микроэкологии, клостридиальной суперинфекции, а также затрудняет диагностику туберкулеза.

У пациентов с инфекциями верхних и нижних дыхательных путей и риском антибиотикорезистентных возбудителей не следует назначать макролидные антибиотики и цефалоспорины II поколения (цефуроксим аксетил, цефаклор), для которых характерна полная перекрестная устойчивость пневмококков с бензилпенициллином.

6.3. Обоснование дозирования антимикробных препаратов

Основные режимы дозирования АМП указаны в инструкции по медицинскому применению препарата. В данном документе рекомендованные дозы антибиотика рассчитаны на основании фармакокинетики и фармакодинамики для чувствительных к антибиотику микроорганизмов. Со временем происходит закономерный процесс снижения чувствительности микроорганизмов к АМП (что отражается в увеличении МПК) и появления устойчивых штаммов, однако рекомендованный режим дозирования не претерпевает коррекции в инструкции.

При повышении МПК микроорганизмов для поддержания клинического эффекта антибиотика на прежнем уровне необходимо увеличить его концентрацию в крови (для антибиотиков с концентрационно-зависимым антимикробным действием) или увеличивать кратность его приема (для антибиотиков с времязависимым действием). Это объясняет сложившуюся практику назначения некоторых АМП в дозах, превышающих рекомендуемые в медицинской инструкции. В настоящее время обоснованными являются назначение

β-лактамов антибиотиков в увеличенной дозе при риске полирезистентных пневмококков, а также назначение левофлоксацина в суточной дозе 750–1000 мг при лечении пневмококковых инфекций (см. раздел 6.2).

И наоборот, ряд допускаемых в инструкции по медицинскому применению дозировок антибиотиков в настоящее время следует рассматривать как субоптимальные и неадекватные для лечения определенных инфекций (табл. 7).

6.4. Путь введения антимикробных препаратов

Антибиотики следует применять в соответствии с официальной инструкцией. Основные пути введения – внутривенный, внутримышечный, пероральный. Другие пути введения (внутриартериальный, эндолимфатический, эндотрахеальный, ингаляционный, топический и др.) не имеют доказанных преимуществ по сравнению с традиционными и не должны применяться. Также недопустимо внутривенное введение АБП, предназначенных для системного применения (в синусы, мочевой пузырь и др.), что широко практикуется в настоящее время. В таких способах применения эффект антибиотиков сомнительный, а риск селекции резистентных штаммов микробов существенно возрастает. По этой же причине при респираторных инфекциях применение антибиотиков, предназначенных для местного применения (фузафунгин, тиамфеникол), следует расценивать как нерациональное.

В последние годы также появляются данные об ингаляционном пути введения некоторых АМП, в частности аминогликозидов (тобрамицин) и полимиксина (полмиксин Е). Однако такой способ введения применим только в условиях стационара для лечения больных муковисцидозом или пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких и инфицированных полирезистентной грамотрицательной микрофлорой.

Основной способ назначения антибиотиков в амбулаторной практике – пероральный. Современные пероральные лекарственные формы АБП характеризуются высокой биодоступностью (или всасываемостью из желудочно-кишечного тракта). Созданные в последние годы высокотехнологичные лекарственные формы антибиотиков в виде диспергируемых таблеток характеризуются очень высокой биодоступностью (93–94%), а создаваемые в крови их концентрации практически не отличаются от таковых, достигаемых при внутривенном введении препарата.

6.5. Комбинированное назначение антимикробных препаратов

Доказательных данных о преимуществе комбинированной АБТ по сравнению с монотерапией при боль-

Таблица 7. Субтерапевтические и неадекватные дозы АБП

Антибиотик	Неадекватные режимы дозирования	Инфекции
Амоксициллин	250 мг с интервалом 8 ч, у детей 20–39 мг/кг в сутки	Респираторные инфекции
Амоксициллин/клавуланат	250/125 мг с интервалом 8 ч, у детей 20–39 мг/кг в сутки (по амоксициллину)	Респираторные и мочевые инфекции
	500/125 мг с интервалом 8 ч	Респираторные инфекции при риске резистентных пневмококков
Цефуроксим аксетил	500 мг/сут	Респираторные инфекции
Азитромицин	У взрослых 250 мг/сут	Пневмококковые и стрептококковые инфекции
	У детей 30 мг/кг за 3 дня	Стрептококковые инфекции
Кларитромицин	500 мг/сут	Респираторные инфекции
Левофлоксацин	250 мг/сут	Респираторные инфекции и пиелонефрит
Левофлоксацин	500 мг/сут	Респираторные инфекции при риске полирезистентных пневмококков

шинстве острых внебольничных инфекций не получено (исключение – тяжелая ВП, при которой показано преимущество комбинации антистрептококкового цефалоспорины III поколения с макролидом по сравнению с монотерапией этими антибиотиками). Следовательно, рутинное использование комбинированных режимов АБТ в амбулаторной практике не обоснованно.

Комбинированное назначение АМП оправдано в тех ситуациях, когда один из вероятных возбудителей определенно не будет чувствителен к рекомендованному режиму терапии, однако такие ситуации в клинической практике при внебольничных инфекциях возникают редко. Можно привести пример хронического синусита, при котором этиологическое значение наряду с традиционными аэробами приобретают анаэробные микроорганизмы. В таких ситуациях к антибиотикам, не обладающим антианаэробной активностью (цефалоспорины, левофлоксацин, доксициклин), обычно добавляют метронидазол или клиндамицин.

Распространенная практика комбинированного назначения метронидазола с ингибиторозащищенными β-лактамами (амоксциллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам) не имеет смысла, так как указанные АМП сами обладают высокой активностью против анаэробов.

Традиционно комбинированные режимы используются в определенных ситуациях, в большей степени для предотвращения формирования устойчивости возбудителя к антибиотику (туберкулез, эрадикация *H. pylori*).

Целесообразность комбинированного назначения антибактериальных и противогрибковых препаратов обсуждена в разделе 6.6.

6.6. Показания для назначения антимикотиков

Риск развития инвазивного микоза на фоне применения АМП у пациентов без специфических факторов риска (нейтропении на фоне применения цитостатиков, трансплантации кровяных стволовых клеток, трансплантации печени и пр.) отсутствует, поэтому рутинная первичная антимикотическая профилактика не рекомендуется.

Риск развития местного кандидоза (полости рта, мочевых путей, половых органов) при применении антибиотиков невысокий (не превышает 5%), что также объясняет нецелесообразность рутинного назначения противогрибковых препаратов во время или после курса АБТ. Кроме того, даже в случае появления у пациента симптомов местного кандидоза при лечении антибиотиками, эта ситуация разрешается после приема флуконазола в однократной дозе 150 мг.

Назначение для профилактики инвазивного или местного кандидоза неадсорбируемых полиеновых антибиотиков (нистатина, натамицина и др.) неэффективно и нецелесообразно, так же как и применение флуконазола в суточной дозе менее 400 мг или пероральное назначение кетоконазола.

Выделение грибов из нестерильных локусов (мокрота, моча, мазки из зева, половых органов, прямой кишки) при отсутствии клинических симптомов инфекции не является обоснованием для назначения системных антимикотиков.

6.7. Критерии и сроки оценки эффективности антибактериальной терапии

Первоначальную оценку эффективности лечения следует проводить в сроки от 48 до 72 ч после начала АБТ, ориентируясь на динамику проявлений синдрома системной воспалительной реакции и симптомов интоксикации. До этого времени стартовую эмпирическую терапию менять не следует. Исключения составляют случаи быстро прогрессирующего ухудшения состояния пациента или получение результа-

тов микробиологического исследования, требующих коррекции АБТ.

Коррекции эмпирического режима АБТ следует проводить через 48–72 ч после начала лечения при отсутствии клинического улучшения.

6.8. Продолжительность антибактериальной терапии, критерии отмены

Окончательную оценку эффективности АБТ инфекций и решение об ее достаточности выносят на основании комплексной оценки динамики клинических и лабораторных показателей.

В качестве обоснования прекращения АБТ могут быть использованы следующие критерии ее достаточности:

- Нормализация температуры (максимальная температура менее 37,5°C).
- Регресс основных симптомов инфекции.
- Положительная динамика основных лабораторных показателей (снижение лейкоцитоза, нейтрофилия, уменьшение сдвига влево).
- Эрадикация возбудителя из крови или других стерильных локусов, уменьшение количества бактерий в нестерильном локусе (мокрота, материал из раны, моча).

Важную информацию о целесообразности отмены АМП можно получить при исследовании в динамике концентраций прокальцитонина и С-реактивного белка (с учетом его неспецифичности). Нормализация уровня этих показателей (С-реактивный белок менее 24 мг/л, прокальцитонин менее 0,5 нг/мл) или снижение более 90% от исходной величины являются веским аргументом в пользу прекращения АБТ.

Следует подчеркнуть, что сохранение отдельных симптомов и признаков инфекции (субфебрильная лихорадка, сухой кашель, сухие хрипы в легких, экспекторирование небольшого количества слизистогнойной мокроты), изменение лабораторных показателей (умеренный лейкоцитоз без сдвига, повышение СОЭ), а также остаточная инфильтрация на рентгенограмме при пневмонии не могут служить безусловным обоснованием продолжения АБТ или ее замены. Также не является обоснованием продолжения или смены АБТ персистирование первоначального возбудителя в малом количестве (10^2 – 10^3 КОЕ/мл) в нестерильном локусе или появление из нестерильного локуса нового микроорганизма при отсутствии клинических признаков инфекции.

В большинстве клинических ситуаций обосновано применение АМП в течение 5–7 сут.

При некоторых инфекциях обоснованы более короткие курсы АБТ. Например, при остром неосложненном цистите эффективность фторхинолонов и котримоксазола документирована при 3-дневном курсе, эффективность нитрофуранов – при 5-дневном курсе. Однако попытки экстраполировать данные рекомендации на осложненные или хронические мочевые инфекции обычно сопровождаются повышением риска неэффективности терапии или рецидивов инфекции.

Более детально вопросы продолжительности АБТ различных внебольничных инфекций у взрослых и детей представлены в разделах 7 и 10.

6.9. Оригинальные и генерические антимикробные препараты

Практически все имеющиеся доказательные данные по эффективности и безопасности АМП внебольничных инфекций были получены при исследовании оригинальных препаратов. До настоящего времени число публикаций результатов адекватно спланированных и качественно проведенных исследований, подтверждающих сопоставимую клиническую и микробиологическую эффективность оригинальных и генерических антибиотиков, ограничено. Более того, в последние годы в научной медицинской литературе стали появляться результаты исследований, показы-

вающие различия в микробиологической активности и терапевтической эффективности оригинальных и генерических АМП при их сопоставимых фармацевтических характеристиках.

В связи с этим при выборе β-лактамов, фторхинолонов или макролидов у пациентов с тяжелыми инфекциями или проблемных пациентов (коморбидность, обострение хронических инфекций), а также при риске антибиотикорезистентных возбудителей предпочтительно применять оригинальные препараты. В случае получения качественных данных о сопоставимой эффективности (терапевтической эквивалентности) генерических антибиотиков с оригинальными необходимо отдельно рассмотреть вопрос об их включении в формуляр. Несомненно, что при лечении жизнеугрожающих инфекций фактор стоимости препарата не может превалировать над факторами эффективности и безопасности.

6.10. Средства, обладающие антимикробной активностью, но не рекомендуемые для лечения бактериальных инфекций в амбулаторной практике

Обоснованием включения АБП в формуляры и рекомендации по лечению является документированная антимикробная активность против наиболее актуальных возбудителей с учетом современного состояния антибиотикорезистентности, а также документированная клиническая эффективность в контролируемых рандомизированных исследованиях.

В этой связи имеются обоснованные возражения против широко практикуемого назначения ко-тримоксазола при внебольничных респираторных и мочевых инфекциях или применения нефторированных хинолонов (налидиксовая кислота, пипемидиевая кислота) при мочевых инфекциях, так как к этим антибиотикам в настоящее время наблюдается высокий уровень устойчивости возбудителей этих инфекций.

Однозначно недопустимо назначение гентамицина для лечения респираторных инфекций, так как к данному антибиотику природно устойчивы пневмококки – основные возбудители этих инфекций.

Применявшиеся ранее для лечения острых респираторных инфекций у взрослых и детей пероральные цефалоспорины II поколения цефуроксим аксетил и цефаклор в настоящее время не рассматриваются как адекватные антибиотики при респираторных инфекциях из-за высокого уровня устойчивости *S. pneumoniae*, наблюдаемого в большинстве регионов мира, в том числе в России, странах Восточной Европы и Азии (имеется практически полная перекрестная устойчивость между бензилпенициллином и цефалоспоринами II поколения). В настоящее время цефалоспорины II поколения исключены из большинства практических рекомендаций по лечению респираторных инфекций.

Ампициллин для перорального применения характеризуется очень низкой биодоступностью, поэтому не должен использоваться для лечения респираторных инфекций; из аминопенициллинов высокой биодоступностью при приеме внутрь характеризуется амоксициллин, особенно в лекарственной форме диспергируемых таблеток.

Комбинированный АБП, имеющий в составе ампициллин и оксациллин, не должен применяться в медицинской практике из-за нерациональной комбинации антибиотиков, к тому же в субтерапевтических дозах.

Применение препарата нитроксолин для лечения мочевых инфекций следует признать необоснованным, так как отсутствуют клинические доказательства его эффективности и антимикробной активности.

Применение норфлоксацина при инфекциях нижних отделов МВП (цистит, уретрит) не оптимально, но допустимо, однако назначение этого препарата при пиелонефрите нецелесообразно, так как в ткани почек не создаются терапевтические концентрации. Это утверждение также применимо к фосфомицину и нитрофуранам.

В настоящее время нецелесообразно включение в формуляры и рекомендации по терапии хлорамфеникола (в том числе для местного применения в составе комбинированного препарата), так как при отсутствии каких-либо преимуществ в антимикробной активности по сравнению с другими антибиотиками препарат характеризуется высокой токсичностью, и возможно развитие при его применении потенциально жизнеугрожающих побочных реакций.

Препарат фузафунгин (антибиотик для местного ингаляционного применения) не может быть рекомендован для использования при ИВДП, так как характеризуется слабой антипневмококковой активностью, не действует на гемофильную палочку; кроме того, все исследования этого антибиотика проведены в одной стране более 20 лет назад и современное состояние резистентности пневмококков к фузафунгину не известно.

6.11. Средства «сопровождения» антибактериальной терапии

К средствам, не обладающим антимикробными свойствами, но обычно рекомендуемым к применению вместе с АБП или после курса антибиотикотерапии, относятся пробиотики. Доказательная база эффективности этих лекарственных препаратов по профилактике антибиотикоассоциированной диареи или колита противоречива.

Следует отметить, что снижение риска антибиотикоассоциированной диареи документировано только для единичных пробиотических микроорганизмов (*Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus* GG). Большинство зарегистрированных в РФ пробиотиков имеют в составе микроорганизмы, эффективность которых не доказана. Более того, у некоторых категорий пациентов (с нейтропенией или другими формами иммунодефицита, после лапаротомии, трансплантации органов, беременные женщины) эти ЛС могут представлять определенную опасность из-за возможного риска развития тяжелых суперинфекций, вызванных мало вирулентными микроорганизмами (бифидо- и лактобактерии), входящими в состав этих препаратов.

Некоторые ЛС, не обладающие антимикробной активностью и не относящиеся к пробиотикам, настойчиво позиционируются как препараты, помогающие антибиотикам реализовать их антимикробное действие, улучшающие доставку антибиотика к очагу инфекции. Эти препараты в качестве активных субстанций содержат в основном различные ферменты (панкреатин, трипсин, липаза, амилаза), «сдобренные» другими малоэффективными веществами – папаин, бромелаин, рутозид. Отношение экспертов к этим препаратам однозначное и категоричное: нет никакой теоретической или клинической доказательной базы для этих утверждений, безопасность этих препаратов не исследована, применение таких ЛС с указанной целью не рекомендуется и ведет только к полипрагмазии.

В последние годы в медицинской практике появились антибиотики, в состав которых входит пребиотик лактулоза. Следует отметить, что в настоящее время не существует качественной доказательной базы клинического преимущества этих антибиотиков, кроме определенных теоретических предположений. Следует подчеркнуть, что доза лактулозы в лекарственной форме с антибиотиком намного ниже терапевтической и вряд ли следует ожидать какого-либо терапевтического эффекта ее применения, кроме психологического. Более того, известно, что лактулоза, изменяя pH кишечного содержимого, может уменьшать абсорбцию некоторых лекарственных препаратов. В отсутствие данных экспериментальных и клинических исследований эти сведения вызывают определенную настороженность в отношении возможного изменения фармакокинетики антибиотиков, применяемых одновременно с лактулозой.

Литература/References

26. McCaig LF, Hughes JM. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. *JAMA* 1995; 273: 214–9.
27. Ball P, Baquero F, Cars O et al. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49 (1): 31–40.
28. Schlemmer B. Impact of registration procedures on antibiotic policies. *Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 7 (Suppl. 6): 5–8.
29. Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE et al. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute respiratory tract infections in adults: background, specific aims, and methods. *Ann Intern Med* 2001; 134 (6): 479–86.
30. Snow V, Gonzales R. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of nonspecific upper respiratory tract infections in adults. *Ann Intern Med* 2001; 134 (6): 487–9.
31. Gonzales R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infection, and bronchitis by ambulatory care physicians. *JAMA* 1997; 278: 901–4.
32. Hickner JM, Bartlett JG, Besser RE et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute rhinosinusitis in adults: background. *Ann Intern Med* 2001; 134 (6): 498–505.
33. Williams JW, Aguilar C, Makela M et al. Antibiotic therapy for acute sinusitis: a systematic literature review. In: R.Douglas, C.Bridges-Webb, eds. *Acute Respiratory Infections Module of the Cochrane Database of Systematic reviews*. The cochrane Library. Oxford: Updated Software, 1997.
34. Zucher DR, Balk E, Engels E et al. Diagnosis and treatment of acute bacterial rhinosinusitis. Agency for Health Care Policy and Research Publication No. 99–E016. Evidence Report/Technology Assessment Number 9. www.ahrq.gov/clinic/sinusitis.htm.
35. Guo D, Cai Y, Chai D et al. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review. *Pharmazie* 2010; 65 (9): 631–40.
36. Ray WA, Murray KT, Hall K et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012; 366 (20): 1881–90.
37. Paterson JM, Mamdani MM, Manno M et al. Fluoroquinolone therapy and idiosyncratic liver injury: a population-based study. *CMAJ* 2012; 184 (14): 1565–70.
38. Low DE. Antimicrobial drug use and resistance among respiratory pathogens in the community. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (Suppl. 3): S206–13.
39. Guillemot D. How to evaluate and predict the epidemiologic impact of antibiotic use in humans: the pharmacoepidemiologic approach. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7 (Suppl. 5): 19–23.
40. Kristinsson KG et al. *Microb Drug Resist* 1997; 3: 117–23.
41. Baquero F. *Microb Drug Resist* 1995; 1: 115–20.
42. Fujita K, Muroto K, Yoshikawa M, Murai T. Decline of erythromycin resistance of group A streptococci in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 1075–8.
43. Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. *N Engl J Med* 1997; 337: 441–6.

Сведения об авторах

Яковлев Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», президент Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов

Елисева Екатерина Валерьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей и клин. фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ

Суворова Маргарита Петровна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Дронов Иван Анатольевич – канд. мед. наук, доц. каф. детских болезней лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Сидоренко Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф. ФГБУ «НИИ детских инфекций», каф. микробиологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова», вице-президент Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов

Рафальский Владимир Витальевич – д-р мед. наук, проф., дир. АНО ИКФ, зав. НИЦ, каф. управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СГМУ

Захарова Ирина Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. педиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. врач РФ, глав. педиатр ЦФО России

Заплатников Андрей Леонидович – д-р мед. наук, проф. каф. педиатрии, декан педиатрического фак-та ФГБОУ ДПО РМАНПО

Спичак Татьяна Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. педиатрии и детской ревматологии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Таточенко Владимир Кириллович – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГАУ НЦЗД

Геппе Наталья Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. детских болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», засл. врач РФ

Малахов Александр Борисович – д-р мед. наук, проф. каф. детских болезней лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Журавлева Марина Владимировна – д-р мед. наук., проф. каф. клин. фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», гл. клин. фармаколог Москвы

Белов Борис Сергеевич – д-р мед. наук., проф., зав. лаб. изучения роли инфекций при ревматических заболеваниях ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой»

Гуров Александр Владимирович – д-р мед. наук., проф. каф. оториноларингологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНМУ им. Н.И.Пирогова»