УДК 615.33-015:579(15)

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОНТРОЛЮ И СДЕРЖИВАНИЮ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В МИРЕ

Кулмагамбетов И.Р., Сарсенбаева С.С., Рамазанова Ш.Х., Есимова Н.К.

Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова
Казахстан, Алматы, e-mail: mako@kaznmu.kz

Совместными усилиями ВОЗ, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), национальных регуляторных органов здравоохранения и фармации большинства стран мира определены стратегические подходы к контролю и сдерживанию антибиотикорезистентности (АБР). Реализуется ряд исследовательских проектов, направленных на решение проблемы резистентности антимикробных препаратов (АП) при наиболее часто регистрируемых и тяжелых инфекционных заболеваниях. Страны, объединенные под эгидой ВОЗ, следуют принципу «управление рациональным назначением АП в клинической практике». В статье приведены сведении о мониторинге АБР, контролю применения антибиотиков, проведению исследований по антибиотикотерапии, регулярному обеспечению и обмену информацией о возникающей резистентности, пропаганде рационального применения АП. Важную роль в этом процессе играет разработка и проведение в референс-лабораториях оптимальных диагностических тестов, позволяющих проводить микробиологический мониторинг резистентности к антибиотикам клинически значимых микроорганизмов.

Ключевые слова: антибиотики, антибактериальная терапия, инфекционные заболевания, инфекционный контроль, эпиднадзор, ВОЗ, антибиотикорезистентность, чувствительность бактерий, микроорганизмы, референс-лаборатория, диагностические тесты

CURRENT APPROACH TO THE CONTROL AND CONTAINMENT OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN THE WORLD

Kulmagambetov I.R., Sarsenbayeva S.S., Ramazanova Sh.Kh., Esimova N.K.

Asfendiyarov Kazakh National University, Institute of clinical pharmacology,
Kazakhstan, Almaty, e-mail: mako@kaznmu.kz

Together with WHO, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), the national regulatory authorities of healthcare and pharmacy of most countries were identified strategic approaches to the control and containment of antimicrobial resistance (AR). It implemented a number of research projects aimed at solving the problem of resistance of antimicrobial drugs (AD) under the most frequently registered and serious infectious diseases. Countries, united under the auspices of WHO, followed by the principle of "rational management of the AD prescription in clinical practice." The article presents data on the monitoring of AR, monitoring the use of antibiotics, research on antibiotic therapy, regular provision and exchange of information on emerging resistance, promoting the rational use of AD. An important role in this process is to develop and conduct optimal diagnostic tests in reference laboratories that allow for microbiological monitoring of antibiotic resistance of clinically relevant microorganisms.

Keywords: antibiotics, antibacterial therapy, infectious diseases, infection control, antibiotic resistance, the sensitivity of the bacteria, resistance of microorganisms, epidemiological surveillance, WHO, microorganisms, Reference Laboratory, diagnostic tests

В глобальном докладе Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization, WHO/ВОЗ) «Устойчивость к противомикробным препаратам», опубликованном в апреле 2014 г., определена главная угроза эффективного проведения профилактики и лечения бактериальных заболеваний, а именно, резистентность к АП. Вовлечение в решение данной проблемы государственных секторов и общества в целом, должно явиться решающим действием по защите здоровья населения всего мира [7]. Ключевыми направлениями борьбы с АБР являются: мониторинг АБР и строгий контроль применения АП, проведение исследований по антибиотикотерапии, регулярное обеспечение и обмен информацией о возникающей резистентности, пропаганда рационального применения антибиотиков.

Мониторинг антибиотикорезистентности и контроль применения антибиотиков. Несмотря на то, что проблема АБР существует более 60-ти лет, системные мероприятия по её профилактике начаты в 80-х годах 20 века. Alliance for the Prudent Use of Antibiotics (APUA) или Международный союз за разумное применение антибиотиков, целью которого является улучшение здоровья людей с помощью образовательных программ и поддержки научных исследований имеет представительства более чем в 90 странах мира [8]. В 1998 г. странами Европейского Союза утверждены «Копенгагенские рекомендации», а Американским обществом микробиологов и рядом ведомств США в 2000 г. разработан «План деятельности общественного здравоохранения по борьбе с антибиотикорезистентностью» [3]. С 2000 г. борьба с АБР вышла на мировой уровень и ознаменовалась принятием на Всемирном Дне Резистентности в г. Торонто (Канада) Декларации по борьбе с антимикробной резистентностью [2]. В документе содержались предложения,

которые были приняты многими государствами как руководство к действиям.

11 сентября 2001 г. ВОЗ опубликовала Глобальную стратегию по сдерживанию резистентности к противомикробным препаратам, которая направлена на содействие разумному применению антибиотиков с целью минимизировать резистентность и дать возможность следующим поколениям применять эффективные антимикробные препараты [9]. Дальнейшие шаги по консолидации действий по борьбе с АБР нашли выход в межконтинентальном сотрудничестве между США и странами ЕС. Так, в 2009 г. была создана Трансатлантическая целевая группа по исследованию антимикробной резистентности (Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance/TATFAR). В сентябре 2011 г. в г.Брюссель, Бельгия состоялся совместный семинар Национального института Здоровья, дирекции Европейской Комиссии по исследованиям в области здравоохранения и членов TATFAR, главной темой которого являлось «Проблемы и решения в разработке новых диагностических тестов по борьбе с антимикробной резистентностью». Одной из ключевых рекомендаций семинара являлась необходимость разработки наиболее оптимальных диагностических тестов, информация (результаты) которых была бы доступны в кратчайшие сроки медикам первичного звена здравоохранения, что способствует принятию правильного клинического решения в выборе антибиотика. В 2014 г. опубликован первый доклад о сотрудничестве Министерства здравоохранения и социальных служб США и Европейской комиссии об итогах деятельности TATFAR, в котором сделаны выводы по увеличению обмена информацией, пониманию наилучших подходов и практики в борьбе с АБР, развитию взаимовыгодных отношений с соответствующими структурами. Несмотря на значительный прогресс в этой области, проблемы АБР остаются актуальными, поэтому мандат целевой группы был продлен еще на два года [10].

Европейский стратегический план действий по проблеме устойчивости к антибиотикам, принятый государствами-членами европейского региона в 2011 г. охватывает 7 направлений деятельности, среди которых основным является укрепление системы эпиднадзора за устойчивостью к противомикробным препаратам и улучшение инфекционного контроля [2]. В марте 2012 г. на сайте ВОЗ была размещена публикация «Развивающаяся угроза устойчивости к противомикробным препаратам – варианты действий», в которой рассматриваются примеры мероприятий, проведенных правительствами некоторых стран и позволивших замедлить развитие антибиотикорезистентности, а также сохранить эффективность противомикробных препаратов [11].

По причине резистентности в 2009 г. в США возникло более 2 млн. заболеваний, а дополнительные расходы на лечение инфекционных заболеваний в Европе составили более 1,5 млрд. евро. В связи с этим в США принята Национальная стратегия борьбы с антибиотикорезистентными бактериями, включающая наряду с усилиями национальной системы здравоохранения по надзору за АБР, разработку и внедрение быстрых, надежных и инновационных диагностических тестов для идентификации устойчивых к антибиотикам бактерий [12]. План действий по борьбе с антимикробной резистентностью в США, разработанный в 2012 г. при тесном сотрудничестве Центра контроля и профилактики заболеваний (CDC), Организации по управлению пищевыми продуктами и медикаментами (Food and Drug Administration/FDA), Национального Института здоровья (National Institutes of Health), а так же при поддержке регуляторных органов и ведомств США содержит 4 области, в том числе поощрение разработки диагностических экспресс-тестов и проведение и поддержка эпидемиологических исследований по выявлению ключевых факторов возникновения и распространения АБР в различных популяциях [13]. Эпидемиологический надзор и микробиологический мониторинг резистентности к антибиотикам клинически значимых микроорганизмов, обеспечение международного сотрудничества и обмена информацией о резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам с Национальными референс-центрами других стран, ВОЗ может быть обеспечен только функционированием референс-лаборатории.

На сегодняшний день, общими усилиями ВОЗ, CDC, национальных регуляторных органов здравоохранения и фармации стран Европы и Тихоокеанского региона, США, Канады, определены 4 стратегических подхода к контролю и сдерживанию АБР [14]:

1. Профилактика инфекционных заболеваний и предупреждение распространения резистентности к АП. В частности деятельность CDC направлена на предотвращение развития и распространения устойчивости бактерий к антибиотикам в медицинских учреждениях, путём внедрения принципов рационального назначения АП и системы отслеживания на национальном, региональном и местном уровнях. Сеть CDC по национальной безопасности в здравоохранения (http://www.cdc.gov/nhsn/) обе-

спечивает медицинские учреждения США информацией об инфекционных заболеваниях, использовании антибиотиков и чувствительности/резистентности. Вакцинация так же является механизмом контроля инфекционной заболеваемости, а, следовательно, и роста устойчивости микроорганизмов к АП. Для предотвращения развития и роста числа, устойчивых к антибиотикам инфекций пищевого происхождения, организация здравоохранения должна тесно сотрудничать с органами, отвечающими за сельское хозяйство (вакцинация животных и рыбы). Важным элементом инфекционного контроля является пропаганда безопасного секса, на примере предотвращения передачи лекарственно-устойчивых форм гонококков.

2. Отслеживание резистентности АП и инфекций, обладающих резистентностью к антибиотикам. Специальная Национальная референс-лаборатория CDC тестирует образцы бактерий со всей страны с целью обнаружения новых устойчивых форм. По инициативе ВОЗ создана единая компьютерная система надзора за АБР микроорганизмов – WHONET, которая используется в странах Европы, Азии, США, Канаде и предоставляется бесплатно лабораториям клинической микробиологии [4]. С помощью WHONET в каждой страновой лаборатории создается компьютерная база данных – информация о пациенте, отделении, исследуемом материале, дате его получения, спектр выделенных микроорганизмов, их чувствительности к антибиотикам. Программа WHONET имеет собственную встроенную экспертную систему оценки результатов определения чувствительности (стандарты Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам США/NCCLS). В развитых странах мира существуют такие системы отслеживания вновь появляющихся инфекций с АБР как, например, в США [15]: Центр наблюдения за активными бактериями (ABCs, Active Bacterial Core surveillance), Национальная сеть наблюдения за безопасностью здоровья (NHSN/National Healthcare Safety Network Core surveillance), Сообщество по наблюдению за инфекциями, влияющими на показатели здравоохранения (HAIC/ Healthcare-Associated Infections Community Interface), Активная Сеть наблюдения за болезнями, связанными с пищевыми продуктами (FoodNet/Foodborne Diseases Active Surveillance Network), нацональная система мониторинга антимикробной резистентности (NARMS/National Antimicrobial Resistance Monitoring System), Программа наблюдения за возбудителем гонореи (GISP/ Gonococcal Isolate Surveillance Program), Национальная система наблюдения туберкулёза (NTSS/National Tuberculosis Surveillance System).

3. Улучшение назначения антибиотикотерапии. Страны, объединенные под эгидой ВОЗ, следуют принципу «управление рациональным назначением АП в клинической практике». Например, риск развития инфекций мочевых путей, вызванных резистентными к ко-тримоксазолу возбудителями в 4,5 раза выше у пациентов, которым в течение 3 предшествующих месяцев назначали любые антибиотики и в 2,5 раза выше при наличии в анамнезе госпитализаций [5].

4. Разработка новых антибиотиков и диагностических тестов для определения чувствительности. Устойчивость к антибиотикам возникает как часть естественного процесса эволюции, его можно значительно замедлить, но не остановить. Новые антибиотики и диагностические тесты для определения АБР всегда будут необходимы, чтобы успевать за ростом числа резистентных бактерий. В ноябре 2009 года Американское общество инфекционных болезней (IDSA) анонсировало инициативу 10×20 [6]. В рамках этого проекта предполагается к 2020 году разработать 10 новых антибиотиков. Однако если в 1983–1987 гг. в мире было зарегистрировано 16 новых препаратов, то в 2008–2012 гг. всего два. По данным ВОЗ, в 2008 г. из 167 антибиотиков, находившихся в стадии разработки, только 15 имели новый механизм действия, потенциально способный противостоять развитию резистентности микроорганизмов, однако многие из них находились только на ранних этапах разработки [16].

Проведение исследований по антибиотикотерапии, регулярное обеспечение и обмен информацией о возникающей резистентности. Проблема АБР существует более 60-ти лет и до 2000-х годов в основном проводились локальные исследования, дающие общее представления о тенденциях в развитии АБР к различным микроорганизмам. Европейское региональное бюро (ЕРБ) ВОЗ основало несколько сетей для отслеживания АБР и сбора стандартизированных данных в странах ЕС, а затем инициировало создание аналогичной сети в странах Центральной Азии и Восточной Европы (CAESAR/ Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance) [17]. В ходе исследования, проведенного Европейским региональным бюро ВОЗ и Университетом Антверпена в 42 странах, в том числе шести странах Юго-Восточной Европы и семи странах Центральной Азии, получены новейшие данные об объемах потребления антибиоти-

ков. Исследование дополняет собой работу, которая проводится в 29 странах Европейской сети по эпиднадзору за устойчивостью к антимикробным средствам (ESAC-Net) Европейского центра профилактики и контроля заболеваний (ECDC).

Отчеты Европейского центра по профилактике и контролю заболеваемости (European Centre for Disease Prevention and Control) и информация Европейской организацией по контролю использования антибиотиков (European Surveillance of Antimicrobial Consumption) позволяют увидеть реальную картину роста резистентности к антибиотикам штаммов наиболее распространенных бактерий (www.ecdc.europa.eu). Например, распространение метициллинрезистентных S. aureus (Methicillin-resistant Staphylococcus aureus – MRSA) [18], устойчивость трех из пяти видов малярийных паразитов, поражающих людей: P. falciparum, P. vivax и P. malariae, устойчивости E. coli к фторхинолонам. Наглядным примером является вспышка в Индии в 2010 г. пищевых токсикоинфекций, вызванных устойчивым штаммом бактерии E. coli-носителем гена NDM1 (New Delhi metallo-β-lactamase), распространившаяся и на другие страны [19]. В Плане мер по контролю за заболеваемостью мультирезистентной гонореей в Европе, опубликованном Европейским центром CDC отмечено, что в 2010 г. в 11 странах мира и 17 странах ЕС отмечен рост резистентности к цефиксиму и зарегистрировано 32 тыс. случаев заболевания гонореей, соответственно, в том числе рост устойчивость Neisseria gonorrhoeae к антимикробным средствам (сульфониламиды, пенициллины, тетрациклины и хинолины)[20]. Еще одно глобальное исследование проведено в 92 странах мира, по результатам которого выявлен туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью. По данным ВОЗ в 2012 году произошло около 450 000 новых случаев заболевания туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, при этом резистентность установлена к 12 АП [21]. Впервые информацию об устойчивости к антибиотикам по информации из 114 стран удалось получить благодаря реализации стратегии ВОЗ по борьбе с АБР. В докладе (ЕРБ) ВОЗ «Устойчивость к антибиотикам – глобальная угроза здоровью» от 20 марта 2014 г. [22] даны четкие сведения об устойчивости к антибиотикам резервного ряда, пробелы в системах эпиднадзора и необходимость стандартизированного подхода к наблюдению и мониторингу данной проблемы. В России совместно с международными партнерами в настоящее время реализуется несколько исследовательских проектов, направленных на решение проблемы резистентности АП при наиболее часто регистрируемых и тяжелых инфекционных заболеваниях [23]: АРГОН – исследование чувствительности N.gonorrhoeae к антибактериальным препаратам; ИНГА – исследование инвазивных хирургических инфекций, вызванных β-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА, S.pyogenes); ПеГАС – исследование чувствительности основных возбудителей инфекций верхних дыхательных путей: S.pneumoniae, H.influenzae, S.pyogenes; РЕЗОРТ – многоцентровое проспективное микробиологическое исследование резистентности к антимикробным препаратам бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии России; CASCAT – многоцентровое клинико-микробиологическое исследование катетер-ассоциированных инфекций кровотока в отделениях реанимации и интенсивной терапии; UTIAP – исследование чувствительности возбудителей внебольничных острых неосложнённых инфекций мочевыводящих путей.

Пропаганда рационального применения антибиотиков. Обеспечение безопасности пациентов и повышение осведомленности об использовании противомикробных препаратов и устойчивости к ним, является ключевым направлением Европейского стратегического плана действий (2011 г.). Приведем несколько страновых примеров реализации этого стратегического направления. В Таиланде в результате реализации программы «Благоразумное использование антибиотиков» количество назначаемых антибиотиков уменьшилось на 18-46% [24]. Во Вьетнаме была проведена программа, суть которой заключалась в инспектировании работников аптек на предмет соблюдения правил продажи рецептурных препаратов и обучении сотрудников принципам фармакологического лечения основных заболеваний, что позволило значительно уменьшить объем продаж АП для лечения ОРВИ. В 2010 г. Медицинский университет Замбии пересмотрел учебную программу для студентов, включив в нее темы по резистентности микроорганизмов к противомикробным препаратам и рациональному применению лекарств.

Заключение. Несмотря на усилия, предпринимаемые научно-медицинской общественностью и регуляторными органами здравоохранения, в отношении предотвращения развитие устойчивости к антибиотикам, она не уменьшается и приобретает всё новые формы, являясь естественной от-

ветной реакцией микроорганизмов. Если в странах Западной Европы сумели сдержать рост устойчивости некоторых патогенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам, применяя комплексный подход к лечению, а также действуя в рамках всеохватывающих и надлежащим образом регулируемых систем здравоохранения, то в развивающихся странах, эта проблема является еще достаточно острой.

Во всем мире с целью повышения эффективности и безопасности антибактериальных средств и предотвращения развития антибиотикорезистентности создаются общества и ассоциации, принимаются декларации, разрабатываются образовательные программы по рациональной антибиотикотерапии, открываются и функционируют сертифицированные микробиологические лаборатории. Большую роль в этом процессе играет ВОЗ и организации партнеры, способствовавшие вынесению проблемы АБР на международную арену и инициировавшие создание межконтинентальных альянсов. К 2014 г. получена обобщающая картина распространения АБР в большинстве стран мира и её бактериальная структура. В основном она охватывает страны Европейского Союза, Тихоокеанского региона, США, Канаду, Австралию, часть Африки, фрагментарно Ближний Восток, незначительную часть Центральной Азии. Однако в данный процесс Казахстан включен не был, о чем свидетельствует отсутствие разработанной и утвержденной Национальной стратегии (программы) борьбы с АБР, а, следовательно, и отсутствие достоверной базы данных по ситуации с АБР, в том числе результатов мониторинга за весть период времени, начиная с принятия в 2001 г. ВОЗ Глобальной стратегии по сдерживанию резистентности к противомикробным препаратам.

В настоящее время ВОЗ выступила с инициативой вовлечения в борьбу с АБР всех заинтересованных сторон (политики, организаторы здравоохранения, представители общественности, ученые, преподаватели медицинских вузов, врачи, исследователи, фармацевты, фармацевтическая промышленность, пациенты). В качестве примеров солидарной ответственности в решении проблем с АБР является научно-исследовательское партнерство государства и бизнеса США («GlaxoSmithKline» с «Wellcome Trust» и «Defence Threat Reduction Agency»), образовательное партнерство общественных организаций и ассоциаций и фармацевтических производств России (Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов и российское отделение фармацевтической компании «Астеллас») и др.

Таким образом, современные и эффективность подходы к контролю и сдерживанию антимикробной резистентности включают разработку комплексных и целевых программ, создание референтных лабораторий по наблюдению за распространением резистентности к антибиотикам на базе ведущей медицинской организации и оснащение их современным оборудованием для осуществления эпидемиологического надзора и микробиологического мониторинга резистентности к антибиотикам.

Список литературы

1. Возрастающая угроза развития антимикробной резистентности. Возможные меры // Всемирная организация здравоохранения. 2013 г. 130 с.

2. Всемирная организация здравоохранения. Всемирный день здоровья 2011 года. Борьба с лекарственной устойчивостью //ВОЗ, Женева.- 2011. URL: http://www.who.int/mediacentre (дата обращения 05.05.2015 г.)

3. Документационный центр ВОЗ // Информационный бюллетень. 2007. С.1-2.

4. Зуева Л.П. Эпидемиологический мониторинг антибиотикорезистентности микроорганизмов с использованием компьютерной программы WHONET // 2004 г. 69 с.

5. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей // Издательство: МИА. 2009 г. 448 стр.

6. По данным медицинского портала Doctorantibiotic.ru.

7. WHO's first global report on antibiotic resistance reveals serious, worldwide threat to public health.// URL: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/en (дата обращения 17.11.2014).

8. Challenges and Solutions in the Development of New Diagnostic Tests to Combat Antimicrobial Resistance: Report on the Joint EU-US Workshop./Co-organised by the US National Institutes of Health and the European Commission's Directorate for Health Research, 28 - 29 September 2011 European Commission Brussels, Belgium. 13 p.

9. WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization./ 2001 (WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2).

10. Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance: Progress report / May 2014. Recommendations for future collaboration between the US and EU. 85 p.

11. Antimicrobial drug resistance: Report by the Secretariat. Sixty-seventh World Health Assembly / 14 March 2014. Provisional agenda item 16.5. A67/39.

12. URL: http://www.cdc.gov; http://ecdc.europa.eu/en/publication (дата обращения 22.01.2015).

13. National Institutes of Health. "NIH Public Access Policy Details" / National Institutes of Health. Retrieved 30 January 2014. URL: http://www.nih.gov (дата обращения 22.01.2015).

14. Sievert D.M., Ricks P., Edwards J.R., Schneider A., Patel J., Srinivasan A., Kallen A., Limbago B., Fridkin S. National Healthcare Safety Network (NHSN) Team and Participating NHSN Facilities. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010.//Infect. Control Hosp. Epidemiol. - 2013; 34(1): 1-14.

15. Krisantha Weerasuriya, John Stelling, Thomas F O'Brien. Бюллетень Всемирной организации здравоохранения/ 2010;88:878-878. doi: 10.2471/BLT.10.084236.

16. Rosenblatt-Farrell N. The landscape of antibiotic resistance.//Environmental Health Perspectives. - 2009; 117(6): A244-250.

17. European strategic action plan on antibiotic resistance EUR/RC61/14./Баку, Азербайджан, 12–15 сентября 2011г. URL:http://www.euro.who.int/en/about-us/governance/regional-committee-for-europe (дата обращения 22.01.2015).

18. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2009. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) / Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 2010. URL: http://ecdc.europa.eu/en/publications (дата обращения 19.03.2015).

19. Walsh TR et al. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: anenvironmental point prevalence study // Lancet Infectious Diseases. 2011. 11(5):355-62.

20. Cephalosporin Susceptibility Among Neisseria gonorrhoeae Isolates - United States, 2000-2010. Centers for Disease Control and Prevention (CDC).// MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. 2011; 60(26): 873-7; URL:www.ecdc.europa.eu;www.who.int (дата обращения: 19.03.2015).

21. Global Tuberculosis Control: WHO report 2011. Geneva, World Health Organization, 2011, WHO/HTM/TB/2011.16. URL: http://whqlibdoc.who.int/publications (дата обращения 9.01. 2015).

22. Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. Lancet Infectious Diseases 2014, URL: http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70071-4 (дата обращения 9.01. 2015).

23. URL: http://antibiotic.ru (дата обращения 9.01. 2015).

24. Chiang WC, Chen SY, Chien KL, Wu GH, Yen AM, Su CP, Lee CC, Chen YC, Chang SC, Chen SC, Chen WJ, Chen TH. Predictive model of antimicrobial-resistant gram-negative bacteremia at the ED // Am J Emerg. Med. 2007; 25(6): 597-607; URL: http://apps.who.int/features/2012 (дата обращения 9.01. 2015).