

Рациональное применение антибиотиков в педиатрической практике при лечении острых инфекций дыхательных путей

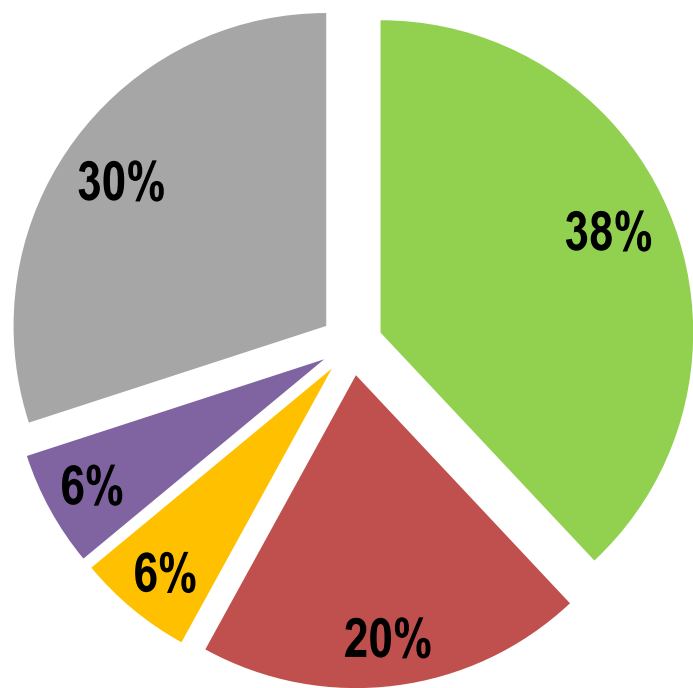
Дронов И.А.

**к.м.н., доцент кафедры детских болезней,
врач - клинический фармаколог**

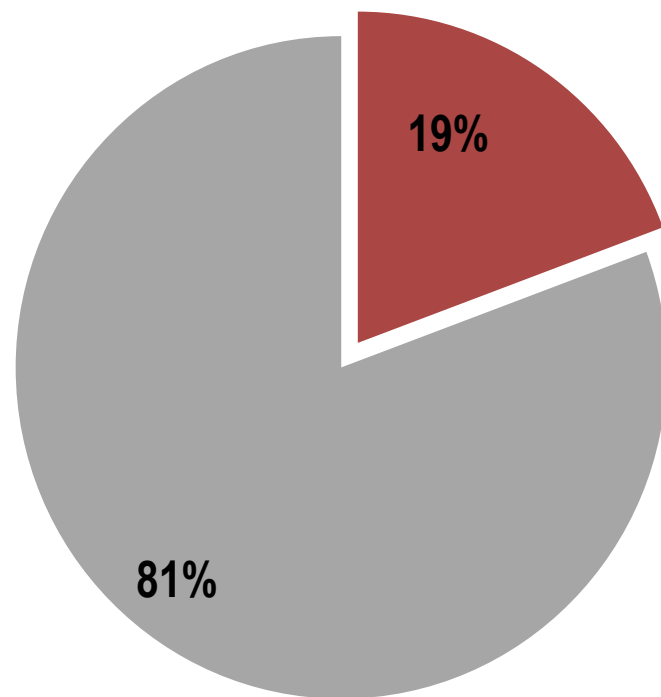
Острый тонзиллофарингит (ОТФ)

- Тонзиллит - воспаление небных миндалин
- Фарингит - воспаление слизистой оболочки глотки
- Острый тонзиллофарингит чаще имеет вирусную этиологию, реже – бактериальную (в основном - стрептококковую)
- Осложнения стрептококкового тонзиллофарингита:
 - ранние (гнойные) - паратонзиллярный абсцесс, отит, синусит, лимфаденит и др.
 - поздние (негнойные) – острая ревматическая лихорадка, гломерулонефрит и др.

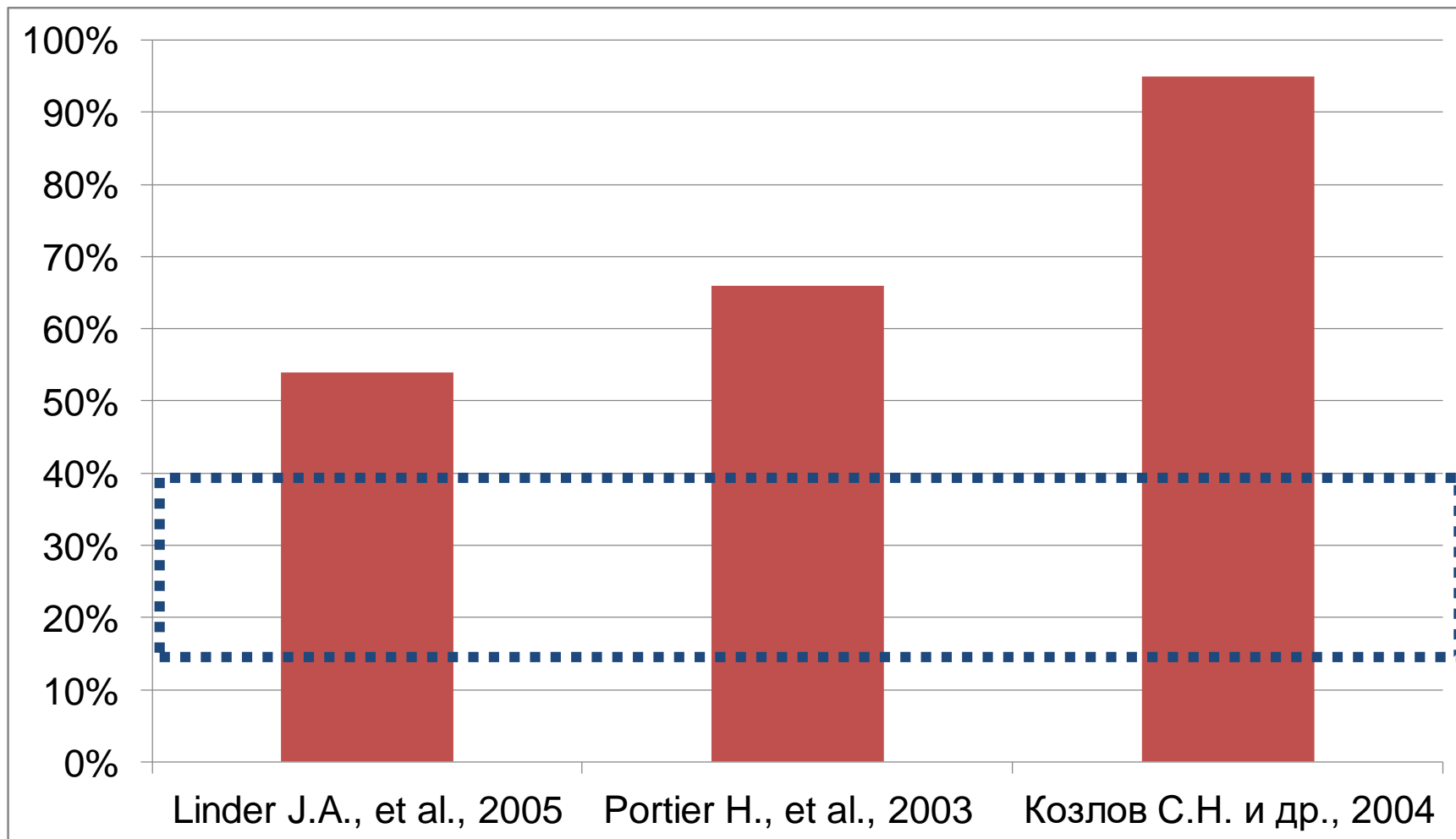
Этиология ОТФ у детей



- Вирусы
- β -гемолитический стрептококк группы А
- β -гемолитический стрептококки групп С и G
- Прочие возбудители
- Возбудитель не установлен

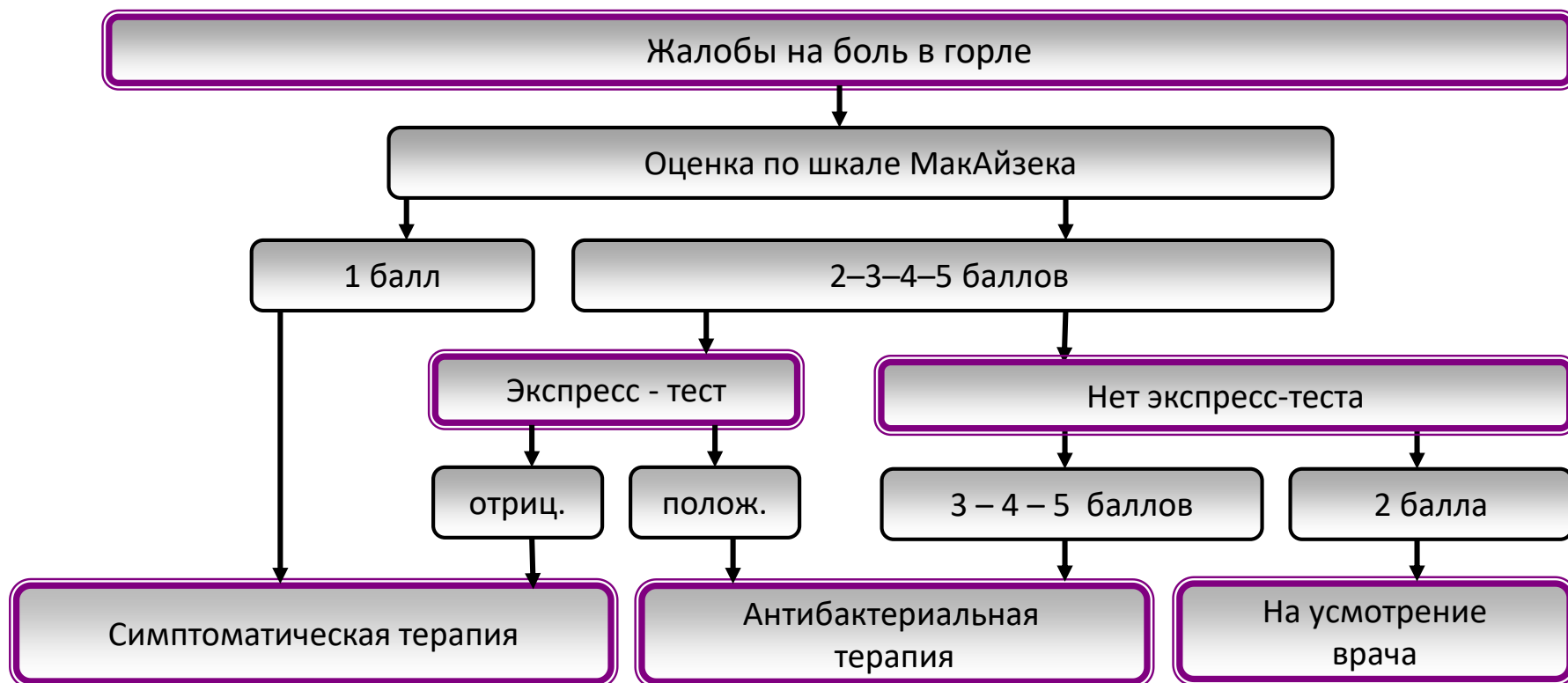


Частота назначения антибиотиков при клинических проявлениях тонзиллофарингита



Показания для антибактериальной терапии при ОТФ

- положительный результат экспресс-теста на БГСА,
- выделение *S.pyogenes* при бактериологическом исследовании,
- клинические признаки стрептококковой инфекции в случае невозможности проведения микробиологической диагностики



Шкала Центора в модификации МакАйзека

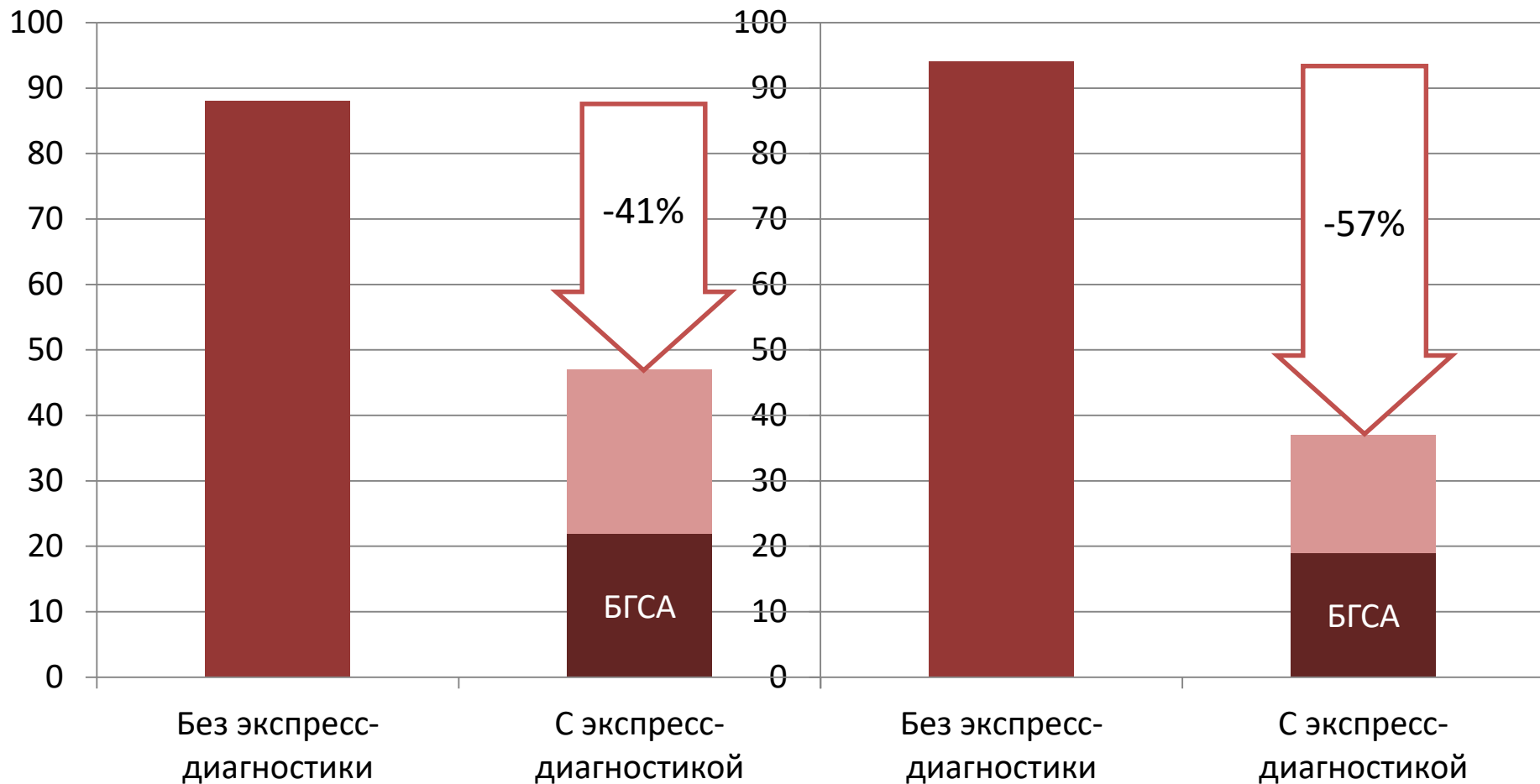
Критерий	Оценка	Баллы	Частота выделения БГСА (%)
Температура тела >38 С	+ 1	0 1 2 3 ≥4	2-3 4-6 10-12 27-28 38-63
Отсутствие кашля	+ 1		
Увеличение и болезненность шейных лимфоузлов	+ 1		
Отечность миндалин и наличие в них экссудата	+ 1		
Возраст: от 3 до 14 лет	+ 1		

Mclsaac W.J. et al., CMAJ, 1998

Результат экспресс-теста	Оценка по шкале МакАйзека		
	Медиана	Среднее значение	Разность
Положительный (n=23)	3	2,78±0,3	p=0,37
Отрицательный (n=96)	3	2,91±0,1	

Dronov I.A., et al, ECCMID, 2014

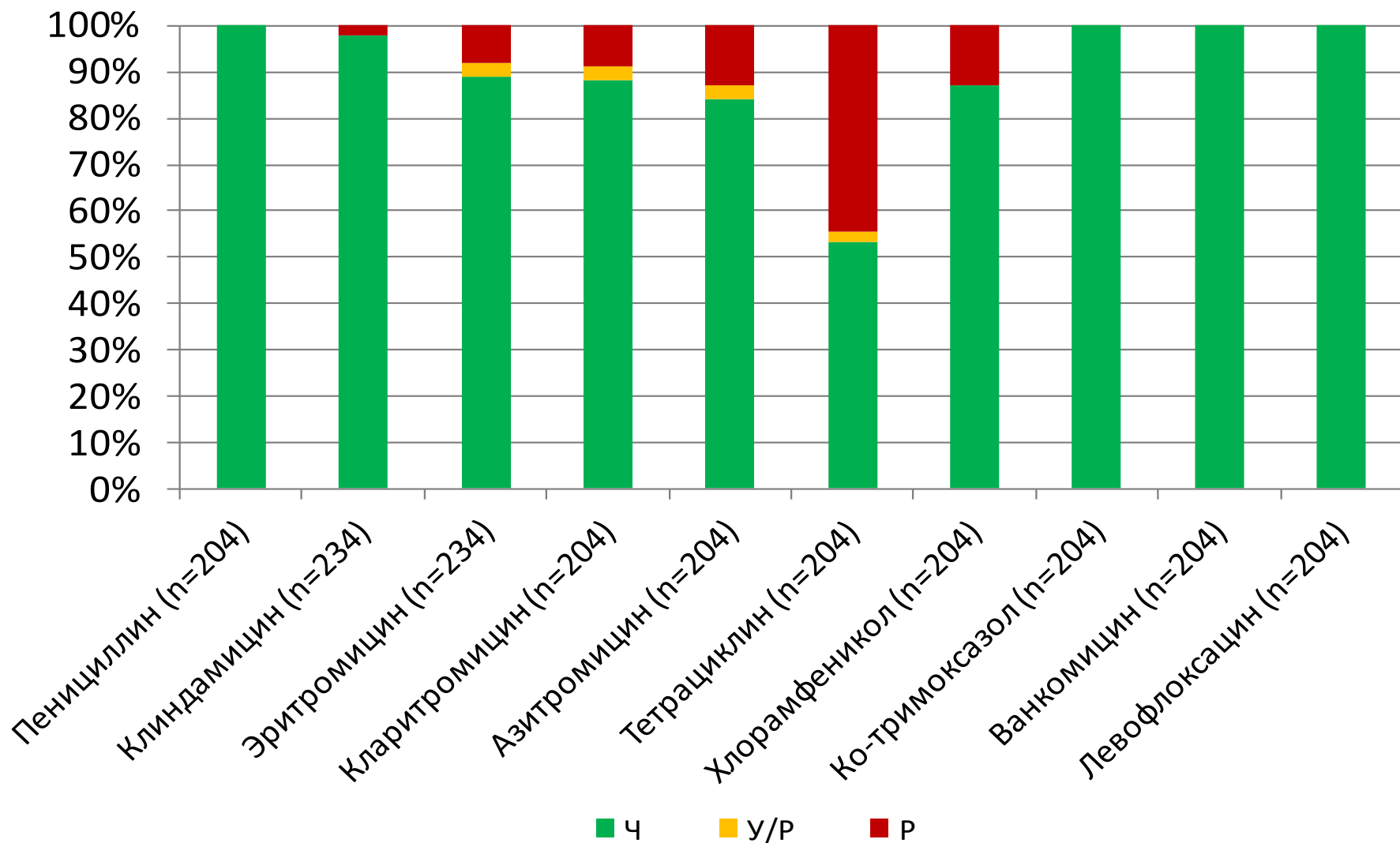
Эффект внедрения экспресс-диагностики БГСА: частота назначения антибиотиков



Экспресс–диагностики БГСА в российских документах

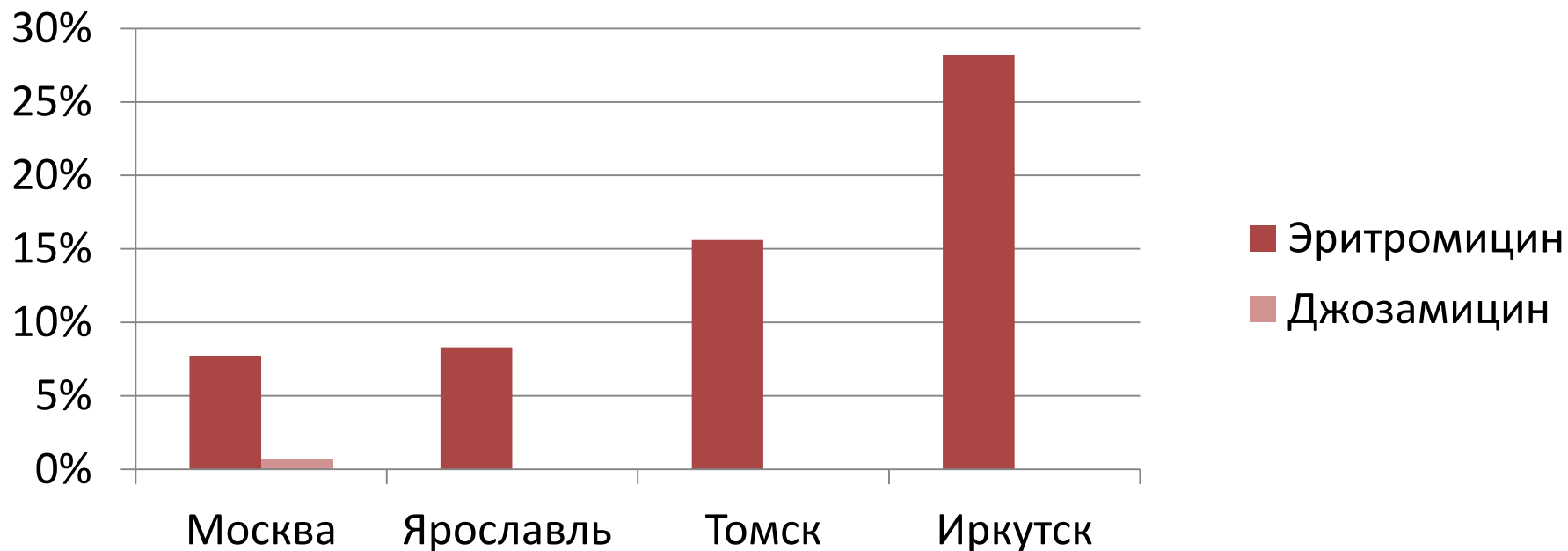
- СП 3.1.2.3149-13 «Профилактика стрептококковой (группы А) инфекции» (утв. Врио Главного санитарного врача РФ от 18 декабря 2013 г. № 66): «культуральными методами подтверждаются отрицательные результаты экспресс-тестов».
- Клинические рекомендации «Острый тонзиллофарингит» (Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов, 2016, cr.rosminzdrav.ru): «Рекомендовано проведение экспресс-диагностики с помощью тестов II поколения (Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств II))»
- Приказ МЗ РФ N 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» (вступил в силу 01.07.2017): «Критерии качества специализированной медицинской помощи детям при остром тонзиллите ... 2. Выполнено бактериологическое исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки с определением чувствительности возбудителя к антибиотикам и другим лекарственным препаратам или экспресс-тест на бета-гемолитический стрептококк группы А»

Чувствительность *S. pyogenes* в России в 2010-2018гг.



Особенности устойчивости стрептококков к макролидам

Механизм	14-членные	15-членные	16-членные
	Эритромицин Рокситромицин Кларитромицин	Азитромицин	Джозамицин Мидекамицин Спирамицин
Активное выведение из микробной клетки (эффлюкс)	+	+	-
Модификация мишени действия -	+	+	+



Выбор антибиотиков при остром стрептококковом тонзиллофарингите

1я линия	2я линия		3 линия	
	Показания	Препараты	Показания	Препараты
Феноксиметил-пенициллин, амоксициллин	Аллергия на пенициллины	Цефалоспорины III поколения	Аллергия на цефалоспорины	Макролиды*
	Прием антибиотиков в предшествующие 3 месяца	Цефалоспорины II-III поколения, ингибиторозащищенные пенициллины	+ аллергия на цефалоспорины	16-членные макролиды, линкозамиды
	Рецидивирующий тонзиллофарингит			
	Низкая приверженность к терапии	Бициллин, Цефалоспорины III поколения		

* Предпочтительно 16-членные – джозамицин и др.

Цели антибактериальной терапии при стрептококковом тонзиллофарингите

- Излечение пациента
- **Профилактика осложнений**
- Борьба с эпидемией

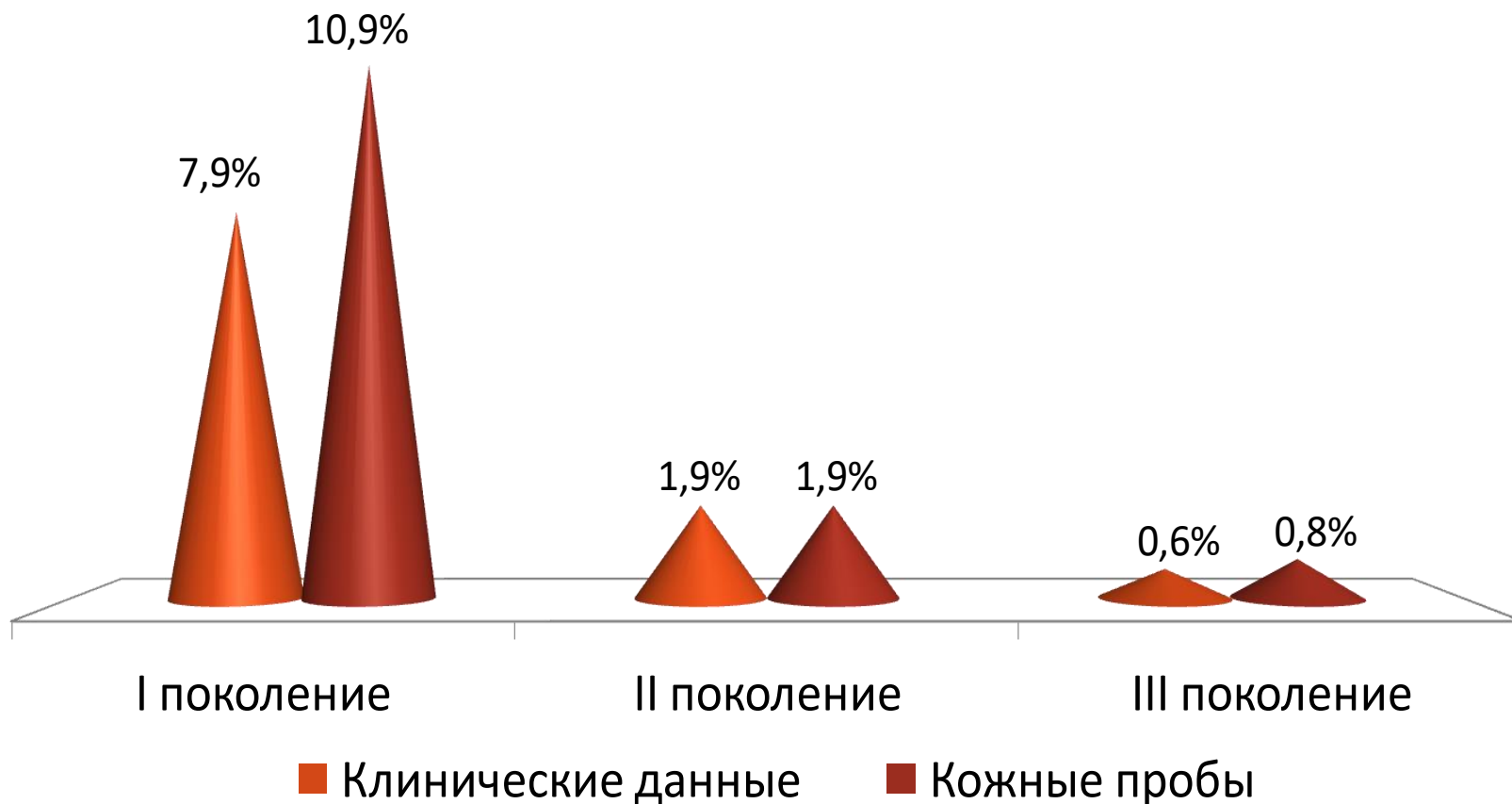
Рекомендуемая длительность курса терапии при ОТФ

Препараты	Длительность курса
Пенициллины	10 дней
Бициллин	1 раз
Цефалоспорины	10 дней
Азитромицин	3-5 дней*
Другие макролиды	10 дней
Линкозамиды	10 дней

* Курсовая доза в 2 раза выше, чем при других инфекциях – 60 мг/кг (12-20 мг/кг в сутки)

Частота перекрестной аллергии на пенициллины и цефалоспорины

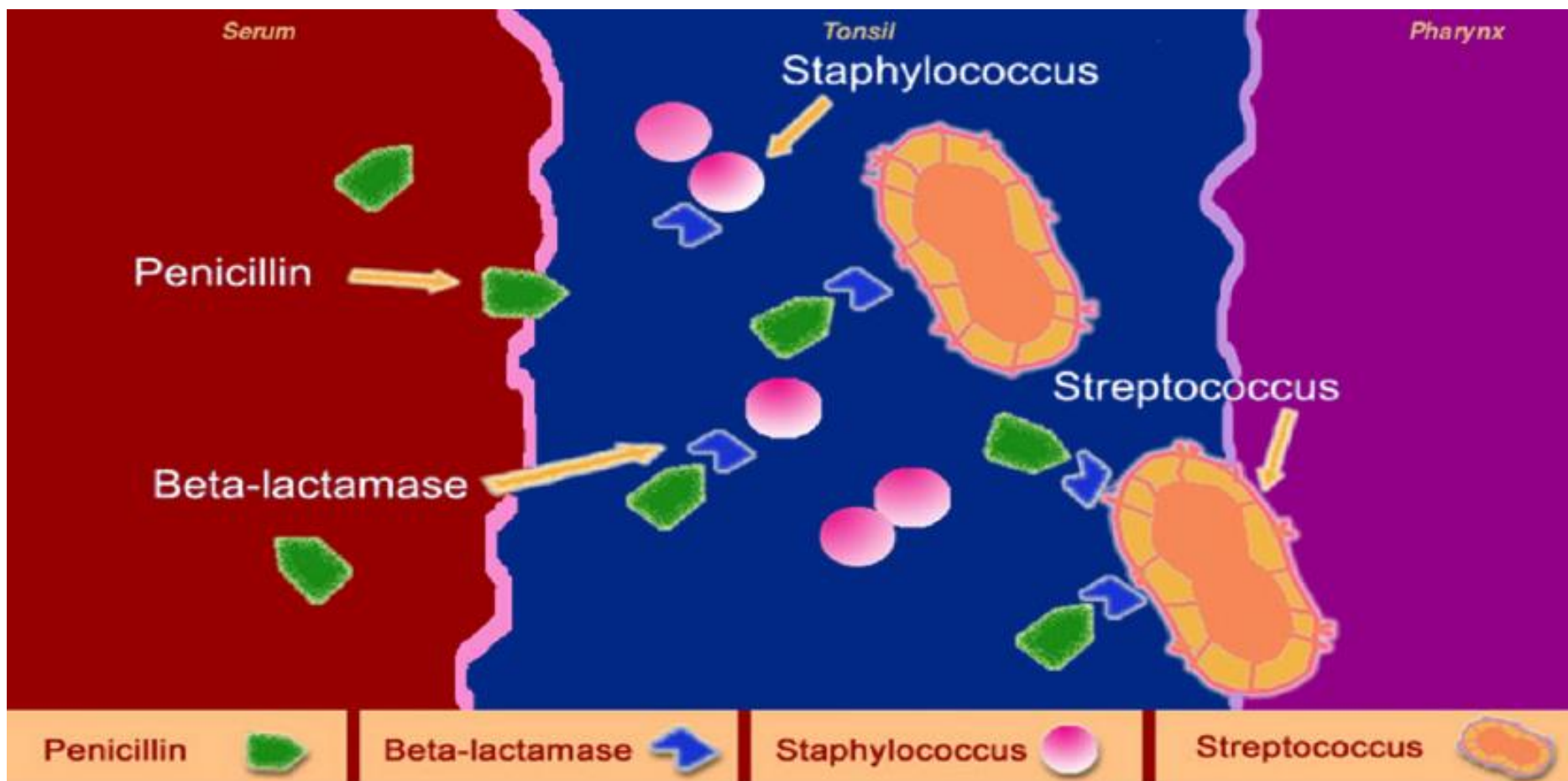
Мета-анализ 16 исследований, включавших более 3 тысяч пациентов с аллергией на пенициллины



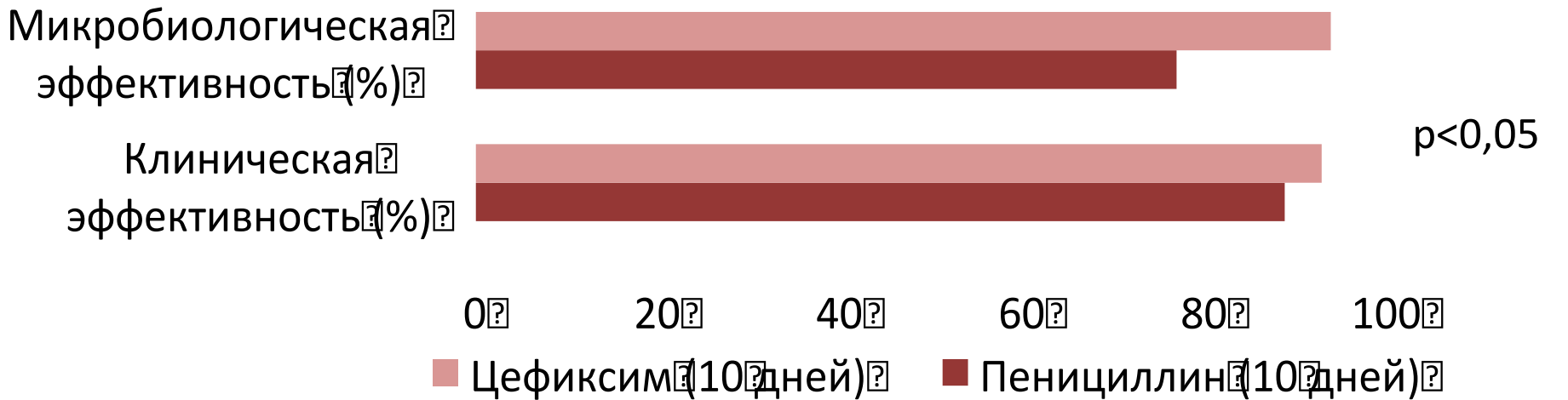
Причины неэффективности пеницилина при стрептококковом тонзиллофарингите

- Продукция β -лактамаз ко-патогенными бактериями полости рта (стафилококки, анаэробы)
- Подавление нормальной микрофлоры ротоглотки (α -гемолитический стрептококк)
- Формирование в лакунах миндалин бактериальных биопленок
- Низкая приверженность пациентов к 10-дневному курсу лечения

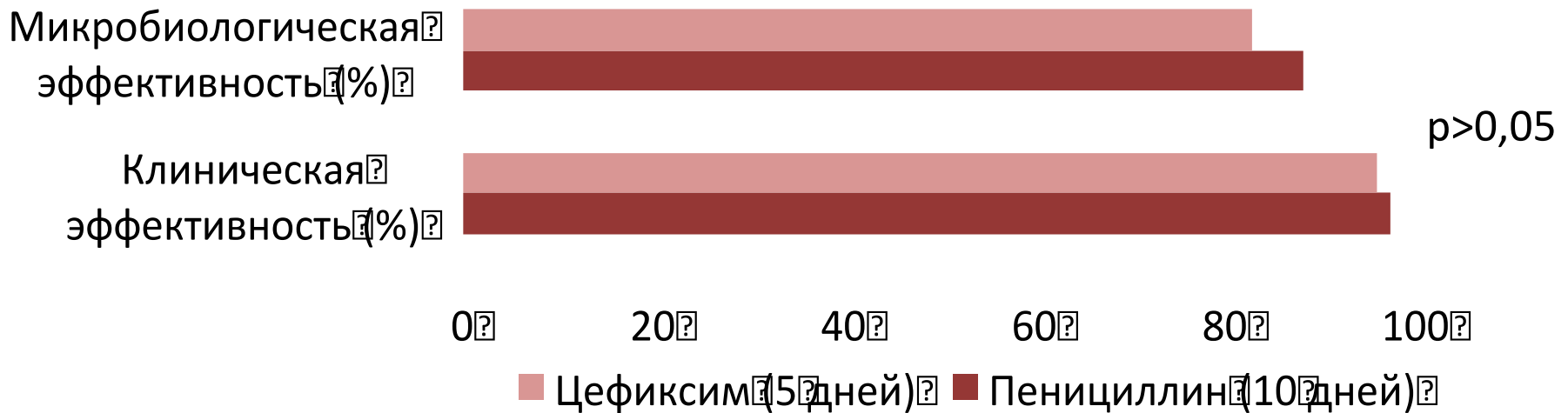
Действие ко-патогенной флоры при тонзиллофарингите



Эффективность Цефиксима при тонзиллофарингите у детей



Block S.L., et al., Pediatr. Infect. Dis. J., 1992



Adam D., et al., Klin. Padiatr., 1996

Острый средний отит (ОСО)

- Средний отит – воспаление среднего уха
- Обычно – осложнение ОРВИ
- Болеют преимущественно дети раннего возраста, особенно 3-5 месяцев
- Типичная клиническая картина отмечается менее чем у 70% детей
- До 70% случаев проходят самостоятельно (без антибактериальной терапии)
- Возможно развитие осложнений: перфорация барабанной перепонки, хронический отит, мастоидит, менингит и др.

Основания для диагноза «острый средний отит»

- Клинические данные
- Отоскопия (пневматическая)

Частота ОСО у детей до 3х лет

В странах, где педиатры используют отоскопию	В России
95% - один эпизод, 46% - 3 и более эпизодов	30% - один эпизод, 6% - 2 и более эпизода

После внедрения пневматической отоскопии встречаемость острого среднего отита увеличилась в 2 раза!

Этиология ОСО у детей

- *Streptococcus pneumoniae* – 29-40%
- *Haemophilus influenzae* – около 20%
- *Moraxella catarrhalis* - 3-10%
- *Streptococcus pyogenes* - 2-10%
- *Staphylococcus aureus* - 1-5%
- Отрицательный результат бактериологического исследования - около 20% (до 10% - вирусы).

Показания для антибактериальной терапии при ОСО

- возраст до 6 месяцев,
- тяжелое течение,
- оторрея,
- двухсторонний отит,
- отсутствия положительной динамики через 48 часов от начала симптоматической терапии,
- иммунодефицит или прием иммуносупрессивных препаратов

Течение ОСО у детей в зависимости от стартовой тактики

Результат	Антибиотик	Наблюдение	Разница
Улучшение через 24 часа	60%	59%	-
Улучшение через 2-3 дня	91%	87%	-
Улучшение через 4-7 дней	79%	71%	-
Выздоровление через 7-14 дней	82%	72%	-
Боль (дни)	2,8	3,3	-
Лихорадка (дни)	2,0	3,0	p=0,004
Анальгетики (доз в сутки)	2,3	4,1	p=0,004
Сохранение экссудации	21%	28%	-

Острый риносинусит

- Острый риносинусит – воспаление слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, обычно вирусной этиологии
- Бактериальный острый риносинусит – обычно осложнение ОРВИ (частота развития – около 5%)
- Болеют дети всех возрастов
- При бактериальном риносинусите может развиваться ряд редких, но опасных осложнений:
 - орбитальные осложнения – периорбитальный и орбитальный целлюлит, поднадкостничный и интраорбитальное абсцесс.
 - внутричерепные осложнения - эпидуральной абсцесс, субдуральный абсцесс, абсцесс мозга, менингит, энцефалит, тромбоз венозных синусов твердой мозговой оболочки,
 - костные осложнения – остеомиелит лицевого черепа.

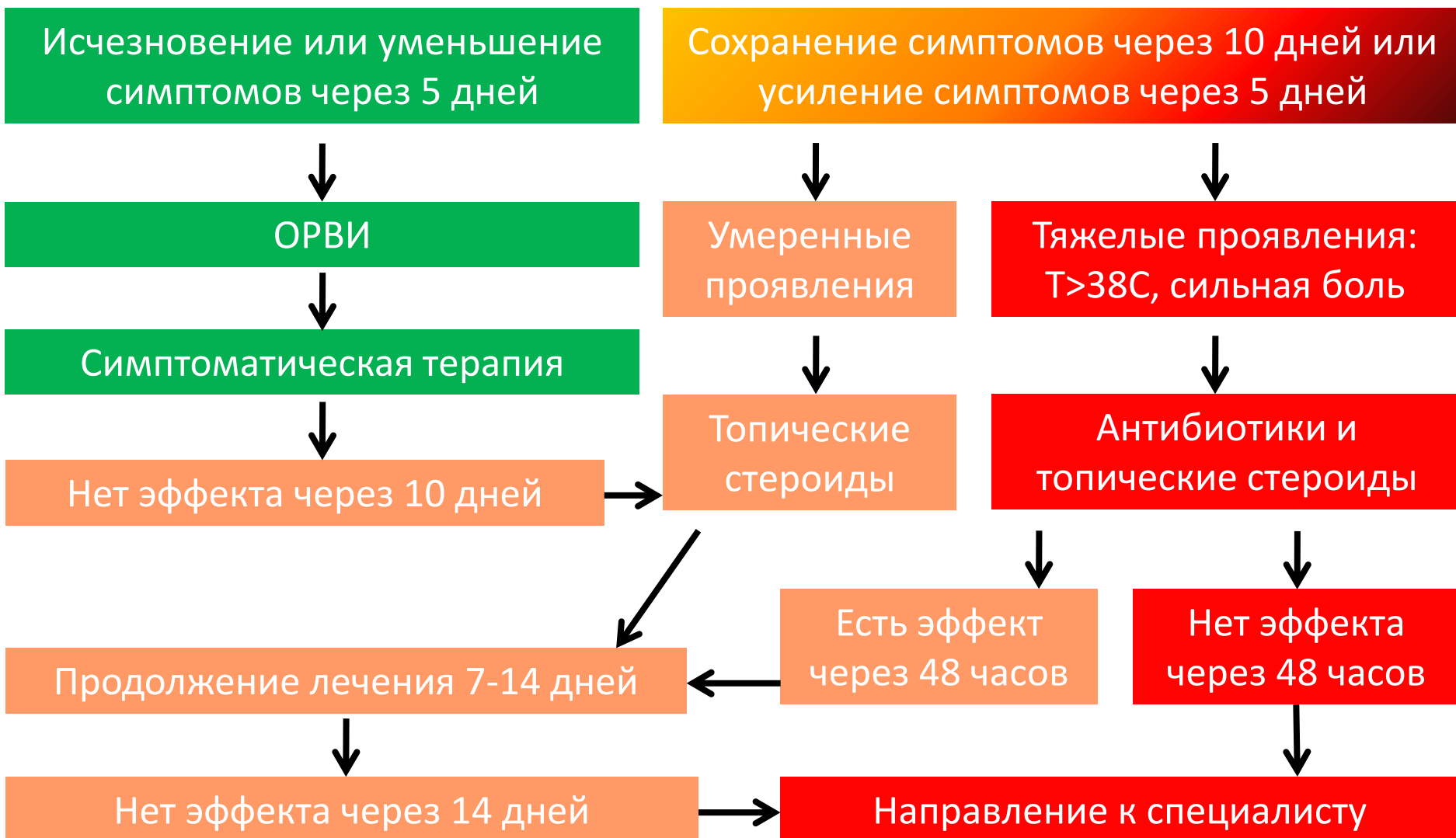
Этиологическая структура острого бактериального риносинусита

- *Streptococcus pneumoniae* - 19-47%,
- *Haemophilus influenzae* 26-47%,
- ассоциация этих возбудителей - 7%,
- *Streptococcus pyogenes* - 5-9%,
- β -гемолитические стрептококки не группы А - 1,5-13%,
- не β -гемолитические стрептококки - 5%,
- *Staphylococcus aureus* - 2%,
- *Moraxella catarrhalis* - 1%,
- *Haemophilus parainfluenzae* - 1%,
- Анаэробные и атипичные бактерии...

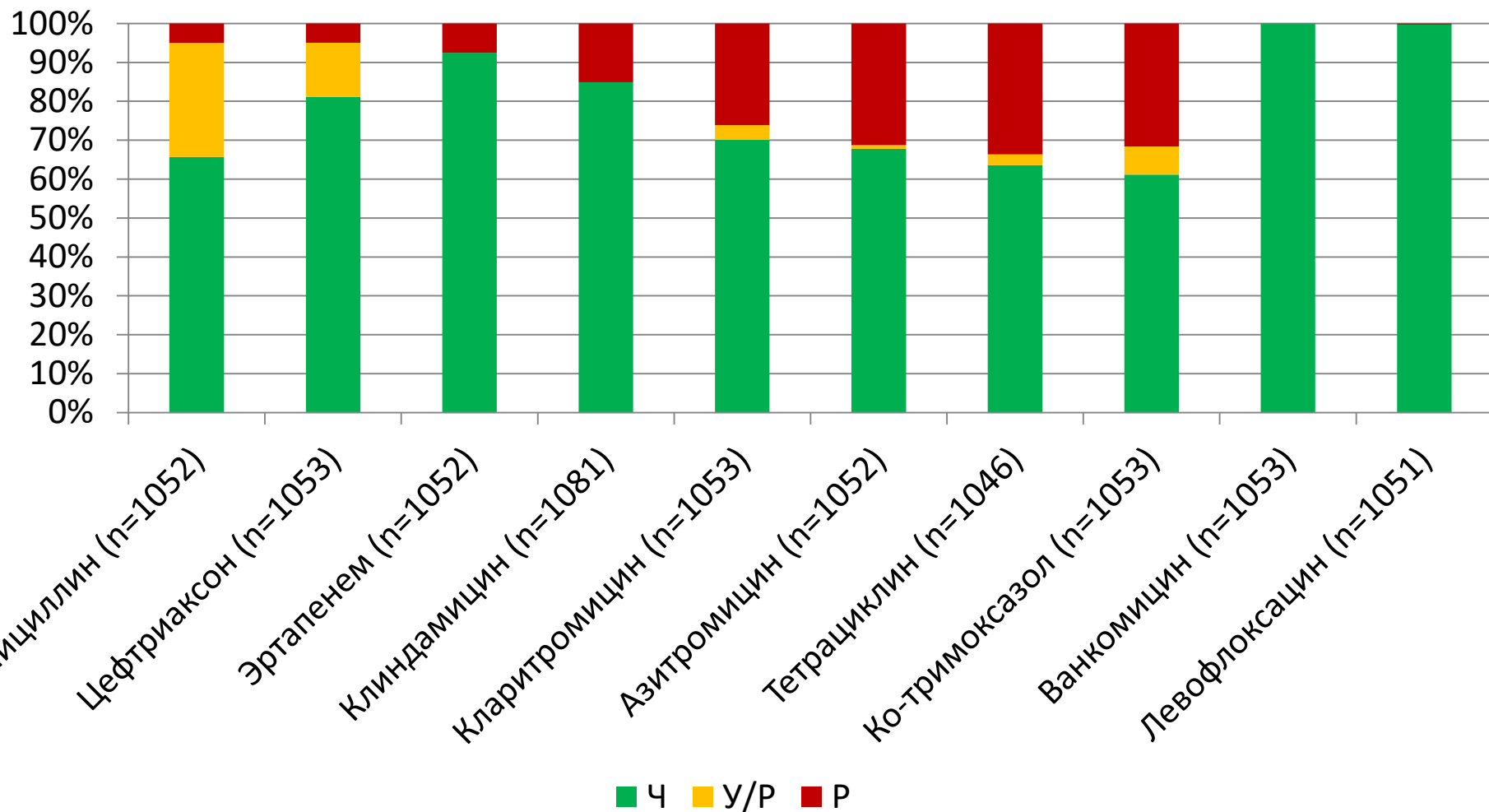
Показания для антибактериальной терапии при остром риносинусите

- выраженные клинические признаки синусита, сохраняющиеся более 3 суток,
- гнойное содержимое, полученное при пункции пазухи,
- признаки бактериального синусита, выявленные методами лучевой диагностики,
- иммунодефицит или прием иммуносупрессивных лекарственных препаратов,
- сохранение или рецидив симптомов риносинусита до 10 дней от начала острого заболевания

Тактика терапии риносинусита (EPOS 2012)

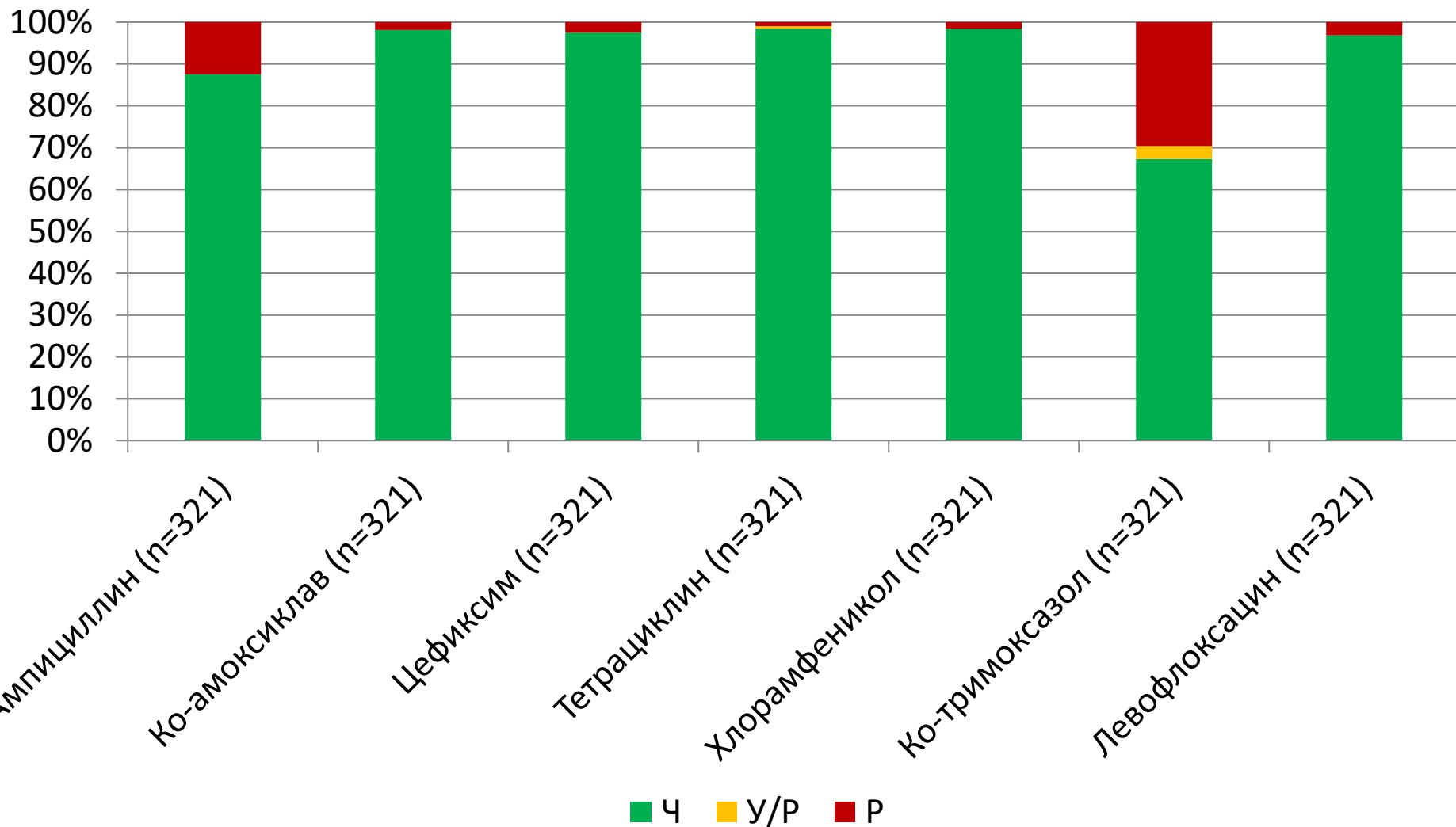


Чувствительность *S.pneumoniae* в России в 2010-2018гг.



Амоксициллин (n=563) – МПК 50 = 0,03 мг/л, МПК 90 = 1 мг/л

Чувствительность *H.influenzae* в России в 2010-2018гг.



Макролиды и гемофильная палочка: данные EUCAST

	A	B	C	D	E	F	G	
1	<i>Haemophilus influenzae</i>						EUCAST Clinical Breakpoint Tables v. 8.0, valid from 2018-01-01	
2	EUCAST breakpoints have been defined for <i>H. influenzae</i> only. Clinical data for other <i>Haemophilus</i> species are scarce. MIC distributions for <i>H. parainfluenzae</i> are similar to those for <i>H. influenzae</i> . In the absence of specific breakpoints, the <i>H. influenzae</i> MIC breakpoints can be applied to <i>H. parainfluenzae</i> .							
3								
4								
5	MIC determination (broth microdilution according to ISO standard 20776-1) Medium: Mueller-Hinton broth + 5% lysed horse blood and 20 mg/L β-NAD (MH-F broth) Inoculum: 5x10 ⁵ CFU/mL Incubation: Sealed panels, air, 35±1°C, 18±2h Reading: Unless otherwise stated, read MICs at the lowest concentration of the agent that completely inhibits visible growth. Quality control: <i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49766. For agents not covered by this strain and for control of the inhibitor component of beta-lactam inhibitor combinations, see EUCAST QC Tables.							Disk diffusion (EUCAST standardised disk diffusion method) Medium: Mueller-Hinton agar + 5% defibrinated horse blood and 20 mg/L β-NAD (MH-F) Inoculum: McFarland 0.5 Incubation: 5% CO ₂ , 35±1°C, 18±2h Reading: <u>Unless otherwise stated</u> , read zone edges as the point showing no growth viewed from the front of the plate with the lid removed and with reflected light. Quality control: <i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49766. For agents not covered by this strain and for control of the inhibitor component of beta-lactam inhibitor-combination disks, see EUCAST QC Tables.
94	Macrolides¹, lincosamides and streptogramins	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)		Notes Numbered notes relate to general comments and/or MIC breakpoints. Lettered notes relate to the disk diffusion method.	
95		S ≤	R >		S ≥	R <		
96	Azithromycin	Note ¹	Note ¹		Note ^A	Note ^A	1/A. Clinical evidence for the efficacy of macrolides in <i>H. influenzae</i> respiratory infections is conflicting due to high spontaneous cure rates. Should there be a need to test any macrolide against this species, the epidemiological cut-offs (ECOFFs) should be used to detect strains with acquired resistance. The ECOFFs for each agent are: azithromycin 4 mg/L, clarithromycin 32 mg/L, erythromycin 16 mg/L and telithromycin 8 mg/L. There are insufficient data available to establish an ECOFF for roxithromycin.	
97	Clarithromycin	Note ¹	Note ¹		Note ^A	Note ^A		
98	Erythromycin	Note ¹	Note ¹		Note ^A	Note ^A		
99	Roxithromycin	Note ¹	Note ¹		Note ^A	Note ^A		
100	Telithromycin	Note ¹	Note ¹		Note ^A	Note ^A		

Clinical evidence for the efficacy of macrolides in *H. influenzae* respiratory infections is conflicting due to high spontaneous cure rates. Should there be a need to test any macrolide against this species, the epidemiological cut-offs (ECOFFs) should be used to detect strains with acquired resistance.

Клинические доказательства эффективности макролидов при респираторных инфекциях, вызванных *H.influenzae*, противоречивы из-за высокой частоты спонтанного излечения. Если есть необходимость протестировать любой макролид против этого вида, необходимо использовать эпидемиологические отсечки (ECOFF) для выявления штаммов с приобретенной резистентностью.

Результаты бактериологических анализов у детей с клинической неудачей терапии среднего отита

Pathogen(s)	A/C*		AZI	
	n	%	n	%
Clinical failure	19/200	9.5	39/204	19.1
All pathogens				
Eradication	12	70.6	8	26.7
Persistence	5	29.4	22	73.3
Total	17	100	30	100
<i>Streptococcus pneumoniae</i>				
Eradication	7	77.8	5	45.5
Persistence	2	22.2	6	54.5
Total	9	100	11	100
<i>Haemophilus influenzae</i>				
Eradication	3	50.0	2	11.1
Persistence	3	50.0	16	88.9
Total	6	100	18	100
<i>Moraxella catarrhalis</i>				
Eradication	2	100	1	100
Total	2	100	1	100

Выбор антибиотиков при остром среднем отите и остром бактериальном риносинусите

1я линия	2я линия	
	Показания	Препараты
Амоксициллин в стандартной дозе (40-60 мг/кг/сут)	Аллергия на пенициллины	Макролиды
	Прием антибиотиков в предшествующие 3 месяца	Ингибиторо-защищенные пенициллины
	Выявление или высокий риск PRSP	Амоксициллин в высокой дозе (60-90 мг/кг в сутки)
	Отсутствие эффекта от терапии амоксициллином в течение 72 часов	Ингибиторо-защищенные пенициллины, цефалоспорины II-III
	Потребность в муколитической терапии (при риносинусите)	Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат

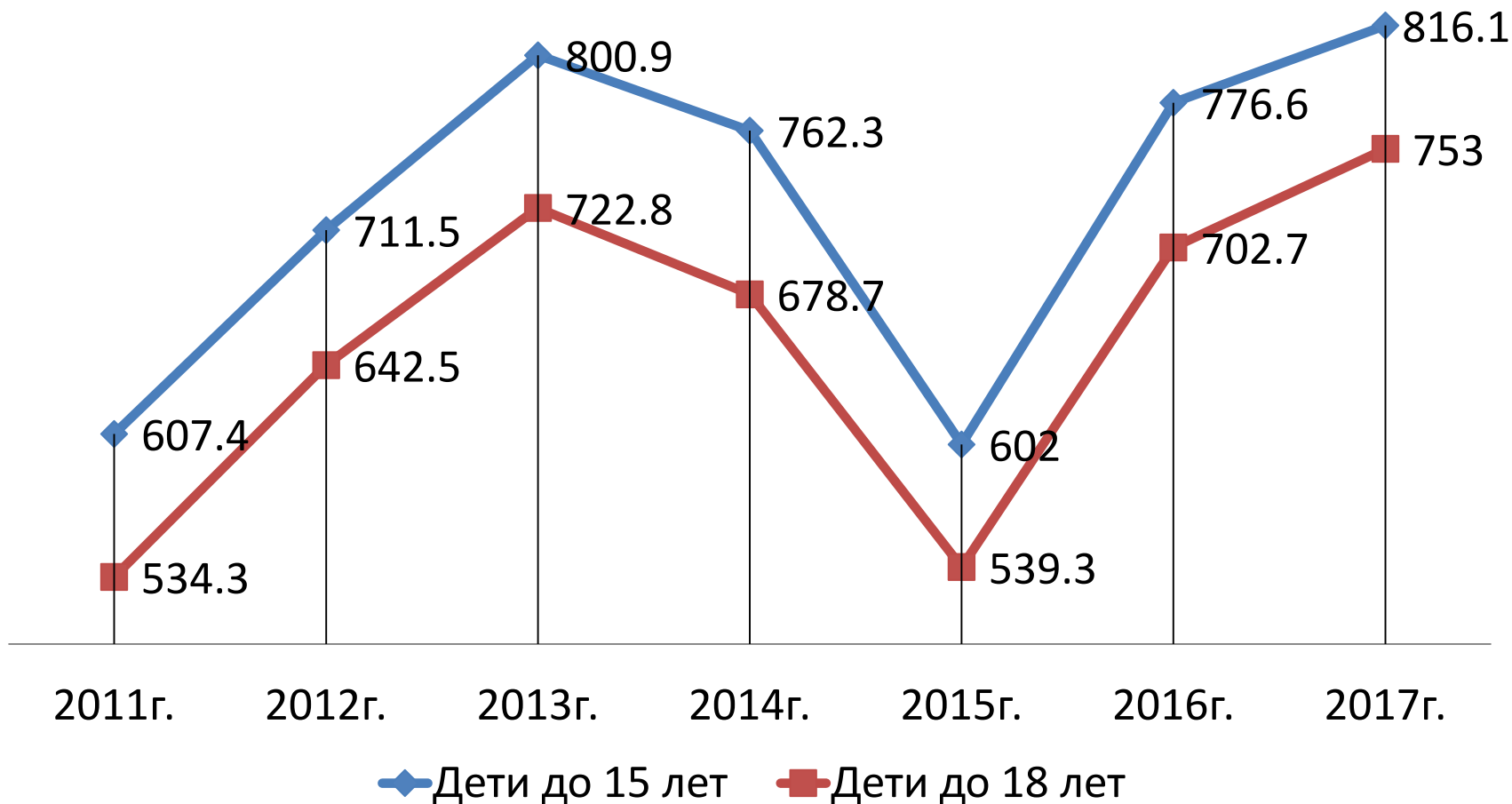
Тактические вопросы антибиотикотерапии при остром среднем отите и остром бактериальном риносинусите

- Длительность курса при остром среднем отите – 5-10 дней, при остром бактериальном риносинусите – 7-14 дней (для азитромицина - 3 дня)
- Резистентность пневмококка к 16-членным макролидам (джозамицин и др.) ниже, чем к 14- и 15-членным
- Риск заболевания, вызванного пенициллин-резистентным пневмококком (PRSP) - регионы с высокой частотой резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину, дети из учреждений с круглосуточным пребыванием
- Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат используется при риносинусите с помощью ингалятора с пульсирующей подачей аэрозоля
- При тяжелом и осложненном риносинусите антибиотики применяются парентерально или в виде ступенчатой терапии

Внебольничная пневмония (ВП)

- **Пневмония** - острое инфекционное заболевание, различное по этиологии (преимущественно бактериальное), патогенезу и морфологии, характеризующееся очаговыми поражениями легких с внутриальвеолярной экссудацией, что проявляется инфильтративными изменениями на рентгенограмме и выраженной в различной степени интоксикацией.
- **ВП** (домашняя, амбулаторная) – это пневмония, развившаяся вне больницы или в первые 72 часа госпитализации.

Заболеваемости ВП у детей и подростков в РФ (на 100 тыс. населения)



Основные бактериальные ВП у детей

Бактерии	Возраст			
	до 1 мес	1-3 мес	4 мес-4г	5-18 лет
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+	+++	++++	+++
<i>Haemophilus influenzae</i>	+	+	+	±
<i>Streptococcus pyogenes</i>	-	+	+	+
<i>Staphylococcus aureus</i>	++	++	+	+
<i>Streptococcus agalactiae</i>	+++	+	-	-
<i>Escherichia coli</i>	++	+	-	-
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	-	+	++	++++
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	-	+	+	++
<i>Legionella pneumophila</i>	+	+	+	+
<i>Chlamydia trachomatis</i>	+	++	-	-
<i>Bordetella pertussis</i>	±	++	+	+

++++ очень часто, +++ часто, ++ относительно нечасто, + редко, ± очень редко, - нет

Общие рекомендации по ведению пациентов

- В подавляющем большинстве случаев (около 80%) дети с ВП могут эффективно лечиться в амбулаторных условиях
- Показаниями для госпитализации являются:
 - возраст до 6 месяцев жизни;
 - тяжелая пневмония;
 - наличие тяжелых фоновых заболеваний - врожденный порок сердца, хронические заболевания легких, сопровождающиеся инфекцией, иммунодефицит, сахарный диабет;
 - проведение иммуносупрессивной терапии;
 - отсутствие условия для лечения на дому или гарантии выполнения рекомендаций;
 - отсутствие ответа на стартовую АБТ в течение 48 часов
- При неосложненной ВП целесообразна ранняя выписка из стационара - сразу после достижения клинического эффекта (на 3–4 день госпитализации), что снижает риск нозокомиальных инфекций.

Ключевые положения атибактериальной терапии при ВП у детей

- АБТ оказывает решающее влияние на прогноз пневмонии, поэтому при достоверном диагнозе или у больного в тяжелом состоянии с вероятным диагнозом ее следует начать незамедлительно
- У всех детей в амбулаторных условиях и у госпитализированных детей со среднетяжелой ВП целесообразно использование пероральной АБТ
- При тяжелой внебольничной пневмонии АБП назначается парентерально или в виде ступенчатой терапии
- У детей в старше 3 мес основным антибиотиком для лечения ВП является амоксициллин, который имеет высокую стабильную активность в отношении пневмококка – наиболее частого и опасного возбудителя
- Продолжительность АБТ должна составлять не менее 5 дней и обычно может быть завершена через 3-4 дней от стойкой нормализации температуры. При ВП, вызванной типичными бактериями, длительность АБТ обычно составляет 7-10 дней, атипичными бактериями – 10-14 дней

Антибактериальная терапия при пневмококковой ВП

Терапия выбора	Показания к назначению альтернативной терапии	Альтернативная терапия
Амоксициллин – 45-55 мг/кг в 3 приема или 55-60 мг/кг в 2-3 приема перорально Ампициллин парентерально	Риск резистентности к <i>S.pneumoniae</i> к пенициллинам или выделение PRSP	Амоксициллин – 60-80 мг/кг в 3 приема или 80-90 мг/кг в 2-3 приема в сутки перорально
	Микст-инфекция или подозрение на нее у пациента получавшего β-лактамы антибиотики в последние 3 мес	ИЗАП в стандартной дозе – 45-60 мг/кг в сутки (по амоксициллину), ЦС-2 перорально
	Риск резистентности к пенициллинам или выделение PRSP; микст-инфекция у пациента, получавшего β-лактамы в последние 3 мес	ИЗАП в высокой дозе – 60-80 мг/кг 90 мг/кг в сутки (по амоксициллину) перорально
	Аллергия на β-лактамы	Макролиды, линкозамиды парентерально и перорально
	Тяжелое течение, развитие осложнений	ЦС-2, ЦС-3 (цефотаксим, цефтриаксон), респираторные ФХ парентерально

Алгоритм выбора эмпирической терапии при среднетяжелой пневмонии

Признаки ВП, вызванной атипичными бактериями

Нет

Аллергия на β -лактамы

Нет

Недавний прием антибиотиков

Нет

Да

Высокий риск PRSP

Нет

Да

Нет

Да

Амоксициллин

Амоксициллин/клавуланат

16-членный макролид

Макролид

45-60 мг/кг¹

60-90 мг/кг²

45-60 мг/кг³

60-90 мг/кг³

Да

Да

1. 45-55 мг/кг в 3 приема или 55-60 мг/кг в 2-3 приема
2. 60-80 мг/кг в 3 приема или 80-90 мг/кг в 2-3 приема
3. расчет дозы по амоксициллину

Преимущества антибиотиков в форме диспергируемой таблетки

- Высокая биодоступность - более быстрая и полная абсорбция по сравнению с капсулами и таблетками, покрытыми оболочкой
- Высокая клиническая эффективность - более выраженная положительная динамика симптомов синусита и тонзиллита у детей по сравнению с твердыми пероральными лекарственными формами
- Благоприятный профиль безопасности - ниже частота развития нежелательных явлений, меньшие остаточные количества антибиотика в кишечнике (способствует снижению частоты развития диареи)
- Удобство применения - можно проглотить целиком или принять в виде суспензии, возможно применение у пациентов с дисфагией, снижение риска ошибок в дозировании по сравнению с суспензиями
- Фармакоэкономические преимущества - более предпочтительным при анализе «влияние на бюджет» по сравнению с твердыми пероральными лекарственными формами
- Приоритетная лекарственная форма согласно рекомендациям ВОЗ/ЮНИСЕФ (при пневмонии у детей) - имеют преимущества перед жидкими лекарственными формами и рассматриваются оптимальная форма

Особенности клинической фармакологии амоксициллина

T>МПК - предиктор эффективности β -лактамов

Концентрация антибиотика в плазме крови

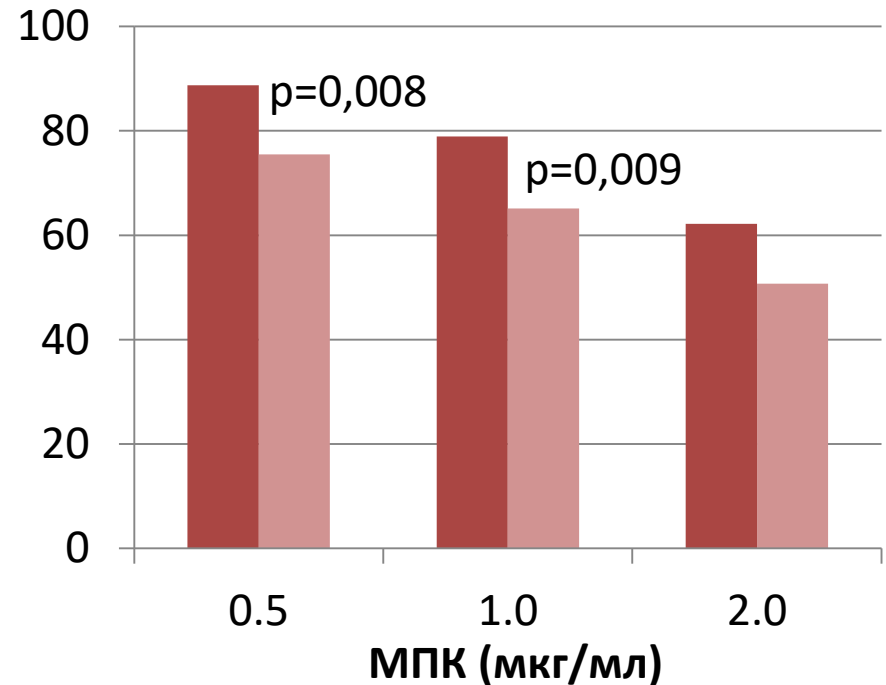


T>МПК более 40% времени между приемами препарата - надежный эффект, более 50% - максимальный эффект

W.A.Craig, *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*1996

T>МПК для пневмококка при использовании амоксициллина

T>МПК (%)



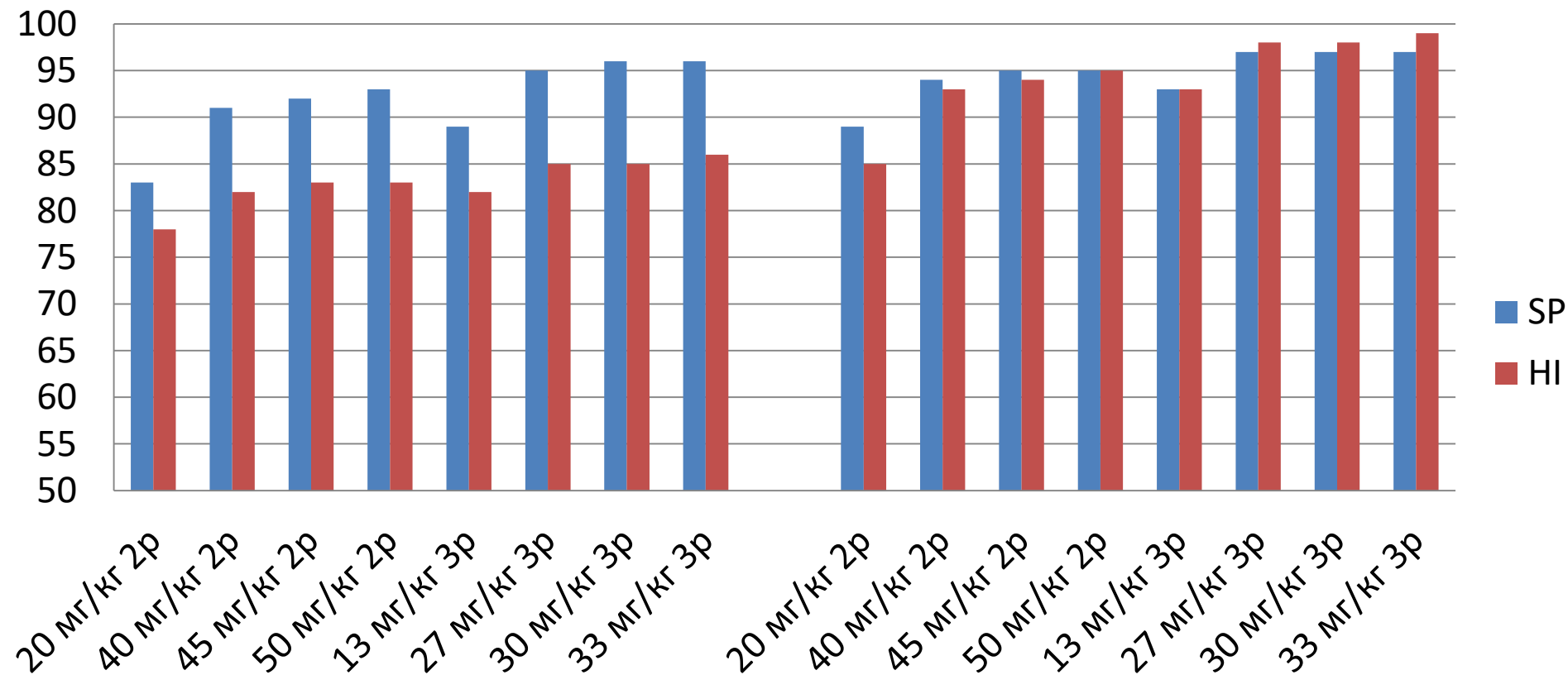
■ 15 мг/кг x 3 раза ■ 25 мг/кг x 2 раза

Fonseca W., et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2003

Ожидаемый ответ при назначении амоксициллина или амоксициллина/клавуланата у детей с ОСО

Амоксициллин

Амоксициллин/клавуланат



Изменение активности амоксициллина при добавлении клавуланата



Козлов Р.С., Дехнич А.В. Справочник по антимикробной терапии, 2010

Эффективность амоксициллин/клавуланат в форме диспергируемой таблетки выше, чем в форме таблетки, покрытой оболочкой.

Карпов О.И., Клиническая фармакология, 2006

Четвертая всемирная неделя правильного использования антибиотиков: 12-18 ноября 2018г.

Мероприятие направлено на повышение знаний о глобальной устойчивости к антибиотикам и поощрение рациональной практики среди широкой общественности, медицинских работников и политиков.

Цель: избежать дальнейшего распространения устойчивости к антибиотикам.



КАРАТ — КОМПЛЕКС АЛГОРИТМОВ РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ В ПЕДИАТРИИ

УВАЖАЕМЫЙ КОЛЛЕГА!

Мы разработали алгоритмы рационального выбора антибактериальной терапии при лечении различных заболеваний у детей. Все модели соответствуют национальным клиническим рекомендациям.

Мы стараемся, чтобы Вы меньше тратили время на поиск нужных решений, поэтому будем постоянно добавлять новые алгоритмы. Следите за публикациями!

В завершающей стадии находится разработка приложений для мобильных устройств – помощник будет всегда под рукой.

! NB!

Алгоритмы выбора антибактериальной терапии предназначены ТОЛЬКО для врачей, носят ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО информационный характер и НЕ заменяют принятые национальные и международные нормативные документы!

ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ У ДЕТЕЙ

[Перейти к алгоритму](#)

ОСТРЫЙ БАКТЕРИАЛЬНЫЙ РИНОСИНУСИТ

[Перейти к алгоритму](#)



NB! Данные алгоритмы предназначены ТОЛЬКО для врачей, носят ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО информационный характер и НЕ заменяют принятые национальные и международные нормативные документы!



КАРАТ

Комплекс Алгоритмов Рациональной
Антимикробной Терапии



Мобильное
приложение для
iOS и Android



АЛЬЯНС
КЛИНИЧЕСКИХ
ХИМИОТЕРАПЕВТОВ
И МИКРОБИОЛОГОВ

