

III рабочее совещание Междисциплинарного экспертного совета по рациональной антимикробной терапии, 14 мая 2014 г.

# Антибиотикорезистентность как угроза национальной безопасности: фокус на мероприятия в амбулаторно-поликлиническом звене здравоохранения

## РЕЗОЛЮЦИЯ

проф. Яковлев С.В., проф. Сидоренко С.В., проф. Рафальский В.В.

**В** 2011 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала глобальную стратегию по сдерживанию устойчивости к антимикробным препаратам (АМП), охарактеризовав сложившуюся в мире ситуацию как глобальный кризис в здравоохранении [1]. Десять лет спустя ВОЗ призывает все заинтересованные стороны, включая лиц, формирующих политику и осуществляющих планирование в системе здравоохранения, общественность, практикующих врачей и провизоров, а также фармацевтическую промышленность, принимать ответственные меры по борьбе с нарастающей резистентностью [2–4].

Проблема резистентности имеет важное социально-экономическое значение. Инфекции, вызванные устойчивыми штаммами, отличаются более длительным течением, чаще требуют госпитализации, в том числе в отделения реанимации и интенсивной терапии. Достоверных расчетов, свидетельствующих об экономическом ущербе, наносимом устойчивыми возбудителями при «амбулаторных» инфекциях, не существует. Что касается госпитализированных пациентов, то показано, что при неэффективности АМП, связанной с резистентностью возбудителя, на 6–13 сут удлиняются сроки пребывания в стационаре [5]. Как результат возрастают затраты системы здравоохранения [3, 5, 6].

О проблеме, создаваемой инфекциями, ассоциированными с устойчивыми к АМП микроорганизмами, свидетельствует опубликованный Центрами по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) отчет об угрозе резистентности в США [7]. Показано, что тяжелые инфекции, ассоциированные с резистентными бактериями и грибами, обуславливают как минимум 23 тыс. летальных исходов ежегодно. Велико и бремя экономических потерь, ежегодно превышающих, по приблизительной оценке, 55 млрд дол. США [5, 6, 8]. На основании анализа последствий, связанных с устойчивостью возбудителей инфекций, CDC, а также Общество инфекционных болезней США (The Infectious Diseases Society of America – IDSA) подтверждают вероятность наступления «постантибиотической эры» [1] и определяют ситуацию как угрозу национальной безопасности США [7, 8].

Об экономических и социальных последствиях распространения резистентных микроорганизмов эксперты

предупреждали и раньше. Учитывая потребности здравоохранения, с 60-х годов прошлого века фарминдустрия активно внедряла новые АМП, а также инновационные лекарственные формы, характеризующиеся лучшей фармакокинетикой. Ситуация кардинально изменилась в последние 30 лет. В связи с ростом затрат на поиск, исследование и выведение на рынок новых АМП процесс открытия и внедрения принципиально новых молекул перешел в стагнацию [8]. Ярким примером, отражающим «застой» в области производства принципиально новых АМП, является динамика их регистрации. Так в Российской Федерации за последние 4 года зарегистрирован единственный АМП – представитель группы цефалоспоринов. В сложившейся ситуации управляемое продление «срока жизни» высокоэффективных, безопасных и недорогих АМП является одной из основ деятельности регулятора, направленной на обеспечение безопасности государства.

### Антибиотики, которые мы можем «потерять»

Российские исследования, как и международный опыт, подтверждают: неконтролируемое применение, недостаточные дозы, как, возможно, и широкое применение воспроизведенных АМП с недоказанной биоэквивалентностью, привело к потере важных препаратов – тетрациклинов, ранних цефалоспоринов и ко-тримоксазола [9]. Выявленная в последние годы четкая тенденция свидетельствует: в ближайшее время под угрозу будет поставлен еще один класс жизненно важных АМП – макролиды [9–14]. В первую очередь к угрожаемым относятся регионы, отдающие предпочтение макролиду с длительным периодом полувыведения [14–22].

На основании исследований, выполненных в разные годы в РФ, можно констатировать стабильную тенденцию к росту устойчивости возбудителей внебольничных инфекций. Наибольшую тревогу вызывает изменение устойчивости *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*. Тревожная ситуация складывается с уропатогенной кишечной палочкой, гонококком и *Helicobacter pylori*.

**1. *Streptococcus spp.*** В последние годы отмечено увеличение частоты выделения штаммов пневмококка, устойчивых к пенициллину, в том числе с минимальной подав-

ляющей концентрацией – МПК > 2 мкг/мл (при стабильно высокой устойчивости к тетрациклинам и ко-тримоксазолу), а также появление минимальной устойчивости к амоксициллину и цефалоспорином III поколения [9, 23, 24]. Серьезная проблема последних лет – нарастающий уровень устойчивости к макролидам, прежде всего к эритромицину, кларитромицину, азитромицину [9, 11, 24, 25]. Анализ распространенных механизмов резистентности (MLSb, M, смешанный фенотип) [9, 11, 24, 26] определяет некоторое преимущество фармакокинетически сбалансированных 16-членных макролидов, преодолевающих эффлюксный механизм устойчивости.

**2. *Escherichia coli*.** В РФ уропатогенная *E. coli* характеризуется низкой чувствительностью к ампициллину и ко-тримоксазолу. Клинической проблемой является распространение в последние 5–10 лет штаммов, устойчивых к фторхинолонам (ФХ) и защищенным пенициллинам (10–20%), что диктует необходимость ограничения использования этих АМП в качестве средств 1-й линии терапии [27–31]. Особую тревогу вызывает появление в популяции уропатогенной *E. coli*, продуцирующей β-лактамазы расширенного спектра и устойчивой к цефалоспориновым антибиотикам, хотя эта проблема пока в большей степени актуальна для инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

**3. *Neisseria gonorrhoeae*.** Неблагоприятная ситуация в РФ наблюдается с устойчивостью гонококка к большинству АМП: устойчивость к пенициллину, тетрациклину и фторхинолонам превышает 50%, устойчивость к азитромицину достигла 10%; кроме того, отмечено появление штаммов *N. gonorrhoeae* со сниженной чувствительностью к цефтриаксону (МПК 0,25 мкг/мл), являющимся последним «рубежом» лечения гонореи [32].

**4. *H. pylori*.** По отдельным данным, устойчивость в некоторых регионах к кларитромицину, метронидазолу, левофлоксацину превышает 20%. Практически отсутствует устойчивость только к двум АМП – амоксициллину и тетрациклину.

### Анализ современных рекомендаций с позиции защиты национальных интересов государства и преодоления резистентности

С позиции обеспечения национальной безопасности, учитывая отсутствие в РФ собственных инновационных, оригинальных АМП, противодействие распространению проблемных микроорганизмов является приоритетной задачей. Внедрение в практику обоснованных, прошедших общественную экспертизу формуляров и руководств, оценивающих не только эффективность, но и риск сопутствующего ущерба АМП, – единственный механизм, способный обеспечить защиту национальных интересов и сохранить эффективные, безопасные и недорогие АМП. В связи с этим следует анализировать и понять причины изменений, происходящих в современных рекомендациях [31, 33–41] и действиях организаторов здравоохранения.

Известно, что применение АМП в аграрной сфере является одним из важных стимулов к селекции и распространению устойчивых микроорганизмов. Пример планомерного «наступления» регулятора и его понимания перспектив катастрофы, к которой в ближайшие десятилетия приведет нерациональное использование АМП, нашло отражение в действиях Администрации США по контролю за пищевыми продуктами и средствами медицинского назначения (FDA). Опубликованный в декабре 2013 г. регуляторный акт (руководство) №213 призывает производителей АМП для сельскохозяйственных нужд изыскать пути к ограничению использования важных для здравоохранения препаратов (например, хлортетрациклин, пенициллин) в

животноводстве [42]. Участники процесса информировались о необходимости в кратчайшие сроки представить результаты своего видения проблемы и путей ее решения. В результате убедительной аргументации 25 производителей поддержали предложение регулятора, представив планы ограничительных мероприятий [43].

Регуляторное влияние на структуру потребления АМП при инфекционной патологии у человека отражено в резолюциях экспертных сообществ. Их приоритет – минимизация сопутствующего ущерба и безопасность пациента. Примером подобного подхода является совместное руководство IDSA и Европейского общества микробиологов и специалистов в области инфекционной патологии (European Soc. of Clinical Microbiology and Infectious Diseases – ESMID), посвященное ведению пациенток с неосложненным циститом и пиелонефритом [31]. Подтверждая высокую, сравнимую с другими препаратами эффективность ФХ, эксперты призывают ограничить применение последних в связи с выраженным эффектом сопутствующего ущерба, т.е. влияния на селекцию и распространение устойчивых к ФХ бактерий.

Не менее важным представляется призыв экспертов ограничить неразумно широкое использование ФХ в амбулаторной практике, в первую очередь в регионах, неблагоприятных по распространенности туберкулеза. Отмечено, что применение ФХ не только способствует росту резистентности микобактерий, но и препятствует своевременной дифференциальной диагностике, увеличивая эпидемиологическую напряженность [44–47]. В этом контексте отметим, что согласно отчету ВОЗ Россия входит в число стран с наивысшим «бременем» туберкулеза, в том числе множественно- и ФХ-резистентного [48–51]. Потеря последнего класса «спасительных» препаратов, какими при лекарственнорезистентном туберкулезе являются ФХ, ограничивает возможность лечения пациентов. Уже сейчас уровень излечения от туберкулеза в некоторых регионах РФ невысок и достигает всего 60–66% [48, 51].

Осознание необходимости преодоления угроз, которые влечет за собой широкое распространение резистентности среди респираторных патогенов, также отражено в современных руководствах. Основное изменение, направленное на ограничение использования препаратов с неблагоприятным влиянием на эпидемиологию резистентности, касается выделения основного возбудителя амбулаторных инфекций – пневмококка. Пневмококки рассматриваются не только как распространенные возбудители респираторных инфекций, но и как микроорганизмы, вызывающие наибольшее число осложнений и летальных исходов. Именно высокая активность против пневмококков является характерной чертой, присущей препаратам выбора. Несомненно, в программах антибактериальной терапии учитываются факторы риска других проблемных возбудителей, но это уже условия, которые оценивает непосредственно врач, обосновывающий применение альтернативных АМП. На основании этих данных, с учетом потенциала АМП вызывать разной степени выраженности эффект сопутствующего ущерба [15, 16, 18] сформированы программы антибактериальной терапии.

Для так называемых «амбулаторных», нетяжелых инфекций респираторного тракта, в руководствах, описывающих лечение острой ЛОР-патологии [38, 39, 52–54], острого бронхита, обострения хронического бронхита, равно как и внебольничной пневмонии [18, 33–36, 40, 41], универсальным препаратом выбора являются аминопенициллины, преимущественно незащищенные ингибиторами β-лактамаз. Их высокая антипневмококковая и антигемофильная активность [3, 9, 10, 12, 13, 24–26, 37] наряду с ми-

нимальным влиянием на селекцию и распространение устойчивых пневмококков является необходимым условием, обеспечивающим «жизнеспособность» и безопасность данного класса АМП.

Одновременно в руководствах описывается роль 14- и 15-членных макролидов как препаратов, постепенно теряющих антипневмококковую активность. Более того, в европейских и североамериканских руководствах подчеркивается, что в организме человека макролиды не обладают значимой активностью против актуального возбудителя инфекций респираторного тракта – *H. influenzae* [18, 35, 38–41, 54–57]. Подобное утверждение основано, с одной стороны, на изучении природных особенностей возбудителя, с другой – фармакокинетики макролидов. Последние, как показывают исследования, не способны создать в очагах инфекции концентрации, достаточные для преодоления врожденного эффлюксного механизма устойчивости (EUCAST 2014). К сожалению, последнее утверждение экспертных сообществ пока не является общепризнанным в РФ [10], но находит поддержку среди экспертов США, поддерживающих, де-юре, теорию активности макролидов против гемофильной палочки, но, де-факто, включающих препараты из программ лечения гемофильной инфекции. Надеемся, что дальнейшее развитие микробиологической аргументации наряду с демонстрацией неэффективности через призму качественной клинической практики позволит ограничить массовое применение альтернативных препаратов, к которым относятся макролиды, при респираторных инфекциях (<http://www.cps.ca/documents/position/azithromycin-use-in-paediatrics>).

Первые шаги в этом направлении уже предприняты экспертами Министерства здравоохранения РФ, определившими приоритет β-лактамов при нетяжелой респираторной патологии в медико-экономических стандартах 2013 г. (<http://www.rosminzdrav.ru/documents/>). Следуя современным тенденциям, учитывая данные по резистентности в РФ, в последующем пересмотре указанных стандартов логично увеличить долю незащищенных аминопенициллинов как наиболее безопасных при нетяжелой респираторной инфекции АМП. Осознавая необходимость повышения комплаентности пациентов, целесообразно учитывать рекомендации ВОЗ о применении высокотехнологичных лекарственных форм, например диспергируемых таблеток [58–60], обеспечивающих не только комплаентность, но и лучшую фармакокинетику АМП.

Дальнейшие действия, направленные на доведение до медицинской общественности основополагающих принципов обеспечения благополучия населения и защиты национальной безопасности, будут связаны с совместной деятельностью как регуляторов, так и профессиональных сообществ. Опыт работы по нормализации обращения АМП подтверждает успех коллективного подхода [8], направленного на обеспечение приоритета бактерицидных препаратов 1-й линии антимикробной терапии нетяжелых инфекций. Именно они при равной клинической эффективности оказывают минимальное влияние на распространение резистентности и характеризуются наивысшим уровнем безопасности для пациентов, в том числе беременных женщин и детей [16, 61, 62].

Основные направления деятельности по сдерживанию распространения антибиотикорезистентности хорошо известны из международной практики [8]. Указанные подходы расцениваются как первоочередные мероприятия, которые необходимо реализовать на федеральном и региональных уровнях:

1. Создание государственной и региональных систем наблюдения за формированием и распространением анти-

биотикорезистентности.

2. Оптимизация применения АМП в медицине, ветеринарии и агроиндустрии, повышение качества микробиологической диагностики.

3. Активизация научных исследований для разработки новых АМП и инновационных подходов к профилактике и лечению инфекционных заболеваний.

4. Додипломное и последипломное обучение врачей рациональному применению АМП с актуализацией проблемы резистентности, Информирование населения о проблеме устойчивости к АМП и опасности неконтролируемого их применения.

Кроме того, следует выделить несколько важнейших компонентов решения проблемы сдерживания антибиотикорезистентности, которые могут (и должны) быть осуществлены на государственном уровне:

1. Ограничения на безрецептурную продажу АМП.

2. Регулирование использования АМП в ветеринарии и агроиндустрии.

3. Проведение в средствах массовой информации кампании по разъяснению населению политики разумного применения АМП и опасности их самостоятельного использования.

4. При создании и обновлении стандартов и протоколов лечения привлечение экспертов по антимикробной терапии и микробиологии, экономике и фармакоэкономике.

5. Создание действующей на постоянной основе системы мониторинга за распространением антибиотикорезистентности среди основных возбудителей внебольничных инфекций.

6. Решение вопроса о повышении качества экспертизы регистрационных материалов по АМП, планируемому к регистрации в РФ.

7. Внедрение международных требований к взаимозаменяемым АМП и исследование терапевтической эквивалентности регистрируемых воспроизведенных АМП.

8. Утверждение Практических рекомендаций по рациональному использованию АМП в амбулаторной практике в качестве рекомендуемого документа для применения в медицинских учреждениях первичного звена оказания медицинской помощи; утвердить механизм контроля за его выполнением с осуществлением регулярного мониторинга назначений АМП врачами амбулаторно-поликлинической помощи.

9. Оказание содействия общественным организациям, деятельность которых связана с антимикробной терапией, в осуществлении образовательной деятельности при контроле за их работой с позиции вклада в укрепление государственной безопасности и безопасности пациентов.

**Резолюцию поддержали:** Авдеев С.Н., Аполичина И.А., Бахрадзе М.Д., Белов Б.С., Буданов П.В., Горбунова Е.А., Гуров Е.В., Гуров А.В., Гучев И.А., Дворецкий Л.И., Довгань Е.В., Дронов И.А., Елисеева Е.В., Журавлева М.В., Зайцев А.В., Заплатников А.Л., Захарова И.Н., Зырянов С.К., Ивойлов А.Ю., Изотова Г.Н., Казанцев В.А., Кан Н.Е., Карнеева О.В., Кира Е.Ф., Кирасирова Е.А., Крюков А.И., Кузнецова И.В., Кутельская Н.Л., Лобзин Ю.В., Малахов А.Б., Малова И.О., Мумладзе Э.Б., Пальчун В.Т., Перепанова Т.С., Рафальский В.В., Рязанцев С.В., Савичева А.М., Самсонов А.А., Свиштушкин В.М., Сидоренко С.В., Соколовский Е.В., Стичак Т.В., Суворова М.П., Татильская Н.И., Таточенко В.К., Туровский А.В., Урсова Н.И., Чернова Н.И., Шевяков М.А., Шмаков Р.Г., Яковлев С.В., Харит С.М.

#### Литература

1. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. World Health Organization, 2001. (Accessed 07, May, 2014, at [http://www.who.int/drugresistance/WHO\\_Global\\_Strategy\\_English.pdf?ua=1](http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf?ua=1))
2. Устойчивость к противомикробным препаратам. Информационный бюллетень №194. WHO Media centre, 2013. (Accessed 07, May, 2014, at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/ru/index.html>)
3. Antimicrobial Resistance Global Report on surveillance. Webcast of Q&A Session on global report on surveillance, 2014. (Accessed 07, May, 2013, at [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/97892411564748\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/97892411564748_eng.pdf?ua=1))

4. World Health Day 2011: policy briefs. WHO, 2011. (Accessed 07, May, 2014, at <http://www.who.int/world-health-day/2011/policybriefs/en/>)
5. [http://www.tufts.edu/med/apua/consumers/personal\\_home\\_5\\_1451036133.pdf](http://www.tufts.edu/med/apua/consumers/personal_home_5_1451036133.pdf).
6. Roberts RR, Hota B, Ahmad I et al. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1175–84.
7. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. *Antibiotic Resistance Threats in the United States*, 2013. March 20, 2014. <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf> Accessed May 6, 2014.
8. IDSA Letter to President Obama on Antibiotic Resistance. February 19, 2014. (Accessed 07, May, 2014, at [http://www.idsociety.org/uploadedFiles/IDSA/Policy\\_and\\_Advocacy/Current\\_Topics\\_and\\_Issues/Antimicrobial\\_Resistance/10x20/Letters/IDSA\\_Letter\\_to\\_POTUS\\_on\\_Antibiotic\\_Resistance.pdf](http://www.idsociety.org/uploadedFiles/IDSA/Policy_and_Advocacy/Current_Topics_and_Issues/Antimicrobial_Resistance/10x20/Letters/IDSA_Letter_to_POTUS_on_Antibiotic_Resistance.pdf))
9. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., Иванчик Н.В. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (Результаты многоцентрового исследования ПеГАС). *Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия* 2010; 12: 329–41.
10. Сивая О.В., Козлов Р.С., Кречикова О.И. и др. Антибиотикорезистентность *Haemophilus influenzae* в России: результаты многоцентрового исследования ПеГАС. *Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия*. 2014; 16: 57–69.
11. Сидоренко С.В., Грудина С.А., Филимонова О.Ю. Резистентность к макролидам и линкозамидам среди *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes* в Российской Федерации. *Клин. фармакол. терапия*. 2008; 17: 1–5.
12. Филимонова О.Ю., Грудина С.А., Сидоренко С.В. и др. Антибиотикорезистентность штаммов *Haemophilus influenzae*, выделенных в Москве с 2002 по 2004 гг. *Антибиотики и химиотерапия*. 2004; 49: 14–20.
13. Грудина С.А., Сидоренко С.В., Федорчук В.В. Динамика распространения антибиотикорезистентности среди *Streptococcus pneumoniae* в Москве в период с 1998 по 2003 гг. *Антибиотики и химиотерапия*. 2004; 49: 25–34.
14. Megraud F, Coenen S, Versporten A et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut* 2013; 62: 34–42.
15. Metzler K, Drlica K, Blondeau JM. Minimal inhibitory and mutant prevention concentrations of azitromycin, claritromycin and erythromycin for clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 631–5.
16. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A et al. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)* 2010; 340: c2096.
17. Vanderkooi OG, Low DE, Green K et al. Predicting antimicrobial resistance in invasive pneumococcal infections. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1288–97.
18. Ovetchkine P, Rieder MJ, and Canadian Paediatric Society Drug Therapy Hazardous Substances Committee. Azitromycin use in paediatrics: A practical overview. *Paediatr Child Health* 2013; 18: 311–6.
19. Gesink DC, Mulvad G, Montgomery-Andersen R et al. *Mycoplasma genitalium* presence, resistance and epidemiology in Greenland. *Int J Circumpolar Health* 2012; 71: 1–8.
20. Barkai G, Greenberg D, Givon-Lavi N et al. Community prescribing and resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 829–37.
21. Greenberg D, Givon-Lavi N, Sharf AZ et al. The Association Between Antibiotic Use in the Community and Nasopharyngeal Carriage of Antibiotic-Resistant *Streptococcus pneumoniae* in Bedouin Children. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 776–82.
22. Baquero F. Evolving resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae*: a link with long-acting macrolide consumption? *J Chemother* 1999; 11 (Suppl. 1): 35–43.
23. Савинова О.Ю., Сидоренко С.В., Буданов С.В., Грудина С.А. Динамика распространения резистентности к бета-лактамам антибиотикам среди *Streptococcus pneumoniae* и ее клиническая значимость. *Антибиотики и химиотерапия* 2010; 55: 12–20.
24. Mayanskiy N, Alyabieva N, Popovarenko O et al. Serotypes and antibiotic resistance of non-invasive *Streptococcus pneumoniae* circulating in pediatric hospitals in Moscow, Russia. *Int J Infect Dis* 2014; 20: 58–62.
25. Азовская О.В., Иванчик Н.В., Дехнич А.В. и др., исследовательская группа «ПеГАС». Динамика антибиотикорезистентности респираторных штаммов *Streptococcus pyogenes* в России за период 1999–2009 гг. *Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия*. 2012; 14: 309–21.
26. Reinert RR, Filimonova OY, Al-Labham A et al. Mechanisms of macrolide resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolates from Russia. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 2260–2.
27. Perepanova TS, Kozlov RS, Dekbnich AV et al. [Choice of antibacterial drugs in urinary infection]. *Urologia* 2012; p. 4–8.
28. Палазин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011). *Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия*. 2012; 14: 280–302.
29. Козлов С.Н., Рафальский В.В., Галкин В.В. и др. Эффективность и безопасность цефиксима и цитрофлоксацина при остром цистите (многоцентровое рандомизированное исследование). *Урология*. 2011; 1: 13–6.
30. Рафальский В.В., Белокрысенко С.С., Малев И.В. и др. Чувствительность возбудителей инфекций мочевыводящих путей, выделенных в Российской Федерации к пероральному цефлоспорины III поколения цефиксиму. *Лечащий врач*. 2008; с. 27–9.
31. Gupta K, Hooton TM, Naber KG et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e103–20.
32. Резистентность возбудителей ИППП к антибактериальным препаратам. Информационный бюллетень 2010 год. М.: ДЭК-ПРЕСС, 2010.
33. Bradley JS, Byington CL, Shab SS et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the pediatric infectious diseases society and the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2011; 53: e25–76.
34. Hoffken G, Lorenz J, Kern W et al. [Epidemiology, diagnosis, antimicrobial therapy and management of community-acquired pneumonia and lower respiratory tract infections in adults. Guidelines of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy, the German Respiratory Society, the German Society for Infectiology and the Competence Network CAPNETZ Germany]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 2009; 63: e1–68.
35. Harris M, Clark J, Coote N et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011; 66 (Suppl. 2): ii1–23.
36. Lim WS, Baudouin SV, George RC et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* 2009; 64 (Suppl. 3): iii1–iii55.
37. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 4.0. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. 2014. (Accessed 08 May, 2014.)
38. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2013; 131: e964–99.
39. Chow AW, Benninger MS, Brook I et al. IDSA Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis in Children and Adults. *Clin Infect Dis* 2012; 54: e72–e112.
40. Woodhead M, Blasi F, Ewig S et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – full version. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17 (Suppl. 6): E1–59.
41. Le Saux N, Robinson J. Pneumonia in healthy Canadian children and youth: Practice points for management. *Paediatr Child Health* 2011; 16: 417–24.
42. Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Veterinary Medicine, 2013. (Accessed 07, May, 2014, at <http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/UCM299624.pdf>)
43. Drugmakers agree to new FDA rules restricting antibiotic use in livestock. *Fierce Pharma*, 2014. (Accessed 07, May, 2014, at <http://www.fiercepharma.com/story/drugmakers-agree-new-fda-rules-restricting-antibiotic-use-livestock/2014-03-27>)
44. Dooley KE, Golub J, Goes FS et al. Empiric treatment of community-acquired pneumonia with fluoroquinolones, and delays in the treatment of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1607–12.
45. Chen TC, Lu PL, Lin CY et al. Fluoroquinolones are associated with delayed treatment and resistance in tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2011; 15: e211–6.
46. Shen GH, Tsao TC, Kao SJ et al. Does empirical treatment of community-acquired pneumonia with fluoroquinolones delay tuberculosis treatment and result in fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*? Controversies and solutions. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39: 201–5.
47. Asnis DS, Cheria S, Sun T et al. Pulmonary tuberculosis presenting as community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1574–5.
48. Kurbatova EV, Taylor A, Gammimo VM et al. Predictors of poor outcomes among patients treated for multidrug-resistant tuberculosis at DOTS-plus projects. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)* 2012; 92: 397–403.
49. Punga VV, Jakubowiak WM, Danilova ID et al. Prevalence of extensively drug-resistant tuberculosis in Vladimir and Orel regions, Russia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 1309–12.
50. Casali N, Nikolayevskiy V, Balabanova Y et al. Evolution and transmission of drug-resistant tuberculosis in a Russian population. *Nature Genetics* 2014; 46: 279–86.
51. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2012*. Geneva: WHO; 2012.
52. Lee HJ, Park SK, Choi KY et al. Korean clinical practice guidelines: otitis media in children. *J Korean Med Sci* 2012; 27: 835–48.
53. Chiappini E, Regoli M, Bonsignori F et al. Analysis of different recommendations from international guidelines for the management of acute pharyngitis in adults and children. *Clin Ther* 2011; 33: 48–58.
54. Courter JD, Baker WL, Nowak KS et al. Increased Clinical Failures When Treating Acute Otitis Media with Macrolides: A Meta-Analysis (March) (FREE). *Ann Pharmacother* 2010.
55. Dagan R, Johnson CE, McLinn S et al. Bacteriologic and clinical efficacy of amoxicillin/clavulanate vs. azithromycin in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 95–104.
56. Dagan R, Leibovitz E. Bacterial eradication in the treatment of otitis

- media. Lancet Inf Dis* 2002; 2: 593–604.
57. Dagan R, Leibovitz E, Fliss DM et al. Bacteriologic efficacies of oral azithromycin and oral cefaclor in treatment of acute otitis media in infants and young children. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 43–50.
58. Зверков Ю.Б., Лелишенцев А.А., Липатова И.С. и соавт. Сравнительное фармакокинетическое исследование лекарственных форм амоксициллина. *Клини. микробиология и антимикроб. химиотерапия*. 2009; 11: 211–7.
59. 18th WHO Model List of Essential Medicines and the 4th Model List of Essential Medicines for Children. April 2013, Final Amendments – October 2013. WHO, 2013. (Accessed 08 May, 2014, at <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>)
60. 18th WHO Model List of Essential Medicines. (Accessed 08 May, 2014, at <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>)
61. Bar-Oz B, Bulkowstein M, Benyamini L et al. Use of antibiotic and analgesic drugs during lactation. *Drug Saf* 2003; 26: 925–35.
62. Meropol SB, Localio AR, Metlay JP. Risks and benefits associated with antibiotic use for acute respiratory infections: a cohort study. *Ann Family Med* 2013; 11: 165–72.