

УДК 615.281.07

Оценка качества антимикробной химиотерапии

И.К. Гиссенс

Отдел медицинской микробиологии и инфекционных болезней, Медицинский центр университета Эразма, Роттердам, Нидерланды

Переведена и печатается с согласия автора и редакции журнала «International Journal of Antimicrobial Agents» 2001;17:9-19.

Применение антимикробных препаратов является определяющим фактором формирования резистентности микроорганизмов. К настоящему времени выявлено много факторов, определяющих оптимальное качество антимикробной терапии. Максимальная эффективность и минимальная токсичность препаратов должны сочетаться с наименьшей стоимостью лечения. Качество антимикробной терапии зависит от знания различных аспектов инфекционных болезней. С точки зрения эффективности терапии, многие рекомендации по применению антибиотиков нуждаются в критической оценке. Нерациональное использование антимикробных препаратов не должно приветствоваться. Предотвращение развития антибиотикорезистент-

ности является одним из показателей качества лечения, требующим повышенного внимания. Данная статья представляет обзор хорошо установленных факторов, которые могут влиять на адекватность фармакотерапии антимикробными препаратами. Приводятся доказательные данные последних лет, подтверждающие принципы рационального применения антибиотиков, и обзор исследований, оценивавших различные факторы, влияющие на качество антибактериальной терапии. Обсуждаются критерии, связанные с антибиотикорезистентностью микроорганизмов.

Ключевые слова: антибиотики, политика применения антибиотиков, антибиотикорезистентность, аудит.

Quality Measures of Antimicrobial Drug Use

Inge C. Gyssens

Department of Medical Microbiology and Infectious Diseases, Erasmus University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands

Translated and reprinted with permission from «International Journal of Antimicrobial Agents» 2001;17:9-19.

Antimicrobial use is the major determinant in the development of resistance. Many parameters of importance for optimal quality of antimicrobial therapy have already been defined. Maximal efficacy of the treatment should be combined with minimal toxicity at the lowest cost. Quality of antimicrobial drug use is dependent on knowledge of many aspects of infectious diseases. Considering effica-

cy, many of our indications for antimicrobial use need critical evaluation. Irrational use should be discouraged. Avoidance of the development of resistance is a quality parameter that will need increasing attention. This paper reviews the well-established factors that may influence the appropriateness of pharmacotherapy with antimicrobial drugs. It cites recent evidence supporting principles of prudent prescribing and gives an overview of audits that have addressed these parameters. Measures relating to resistance are discussed. All rights reserved.

Key words: antibiotics, antibiotic policy, antibiotic resistance, audit.

Контактный адрес:

Inge C. Gyssens

P.O. Box 2040, 3000 CA Rotterdam, The Netherlands

Тел.: + 31-10-4634406

Факс: + 31-10-4633875

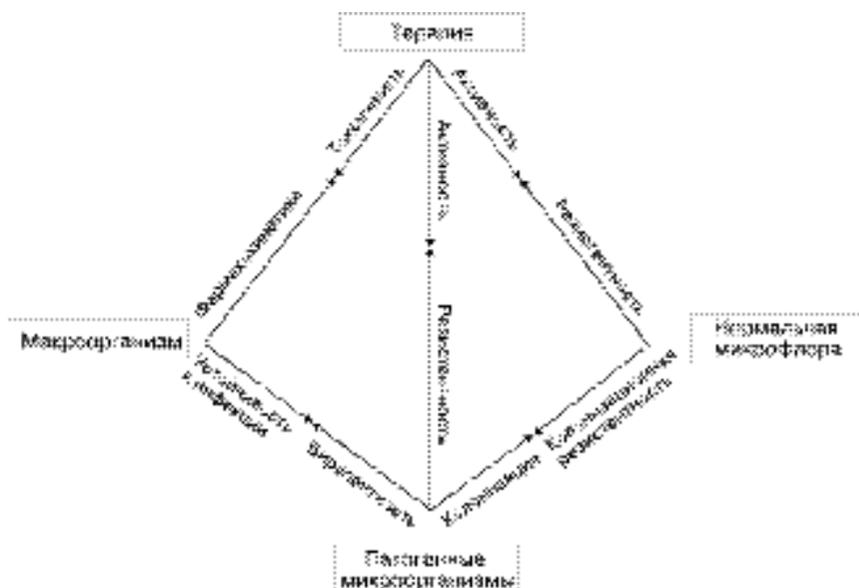
Эл. почта: gyssens@bacl.azr.nl

1. Введение

Антимикробная химиотерапия отличается от других видов фармакотерапии тем, что основывается не только на особенностях пациента и лекарственного препарата, но также и на характеристике инфекции. Наилучшим образом сложная система взаимоотношений между макроорганизмом, микроорганизмами и антимикробными препаратами отражена в *пирамиде инфекционных болезней* (см. рисунок). В ней наглядно показаны множественные взаимодействия между пациентом, лекарством, патогенными микроорганизмами и нормальной микрофлорой.

Как видно из рисунка, активности антимикробных препаратов противостоят механизмы формирования патогенными микроорганизмами антибиотикорезистентности, а также воздействия комменсальной микрофлоры.

Применение антимикробных препаратов – главный фактор развития резистентности микроорганизмов. Несмотря на то что в некоторых странах состояние антибиотикорезистентности несколько улучшилось благодаря реализации национальных программ, совершенствования тактики назначения лекарственных средств [1, 2], в большинстве стран уровень устойчивости по-прежнему неуклонно растет. Подобные данные зарегистрированы в отношении пневмококков [3, 4], стафилококков [5], энтерококков [6], *Neisseria gonorrhoeae* [7], уропатогенных бактерий [8], анаэробов, таких, как *Bacteroides* spp.[9] и даже *Pneumocystis carinii* [10].



Пирамида инфекционных болезней

Клинические последствия антибиотикорезистентности могут быть весьма серьезными. Давно известно и уже неоднократно подтверждено [11, 12], что при бактериемии летальность намного выше у пациентов, получающих неадекватную антимикробную терапию, то есть препараты, к которым нечувствительны возбудители. Так, недавно было обнаружено, что высокий уровень резистентности к пенициллину представляет объективный предиктор летальности от пневмококковой бактериемии у ВИЧ-инфицированных больных [13].

В последние 40 лет выявлено много факторов, определяющих оптимальное качество антибактериальной терапии. Максимальная эффективность и минимальная токсичность препаратов должны сочетаться с наименьшей стоимостью лечения. Как следует из пирамиды инфекционных болезней, представленной на рисунке, качество антимикробной терапии зависит от знания различных аспектов инфекционной патологии. При назначении антибиотиков должно учитываться влияние таких факторов, как свойства макроорганизма, его вирулентность, фармакокинетика и фармакодинамика применяемых препаратов.

Пожалуй, решающее значение имеет наличие в микробиологических лабораториях современного оборудования для выделения и идентификации возбудителей и определения их чувствительности к антибиотикам (особенно при тяжелых инфекциях), а также всего необходимого для проведения лекарственного мониторинга. Профилактика антибиотикорезистентности – один из показателей качества лечения, который требует повышенного внимания.

Настоящая статья представляет обзор хорошо установленных факторов, которые могут влиять на адекватность фармакотерапии антимикробными препаратами. Приведены доказательства последних лет, подтверждающие принципы рационального применения антибиотиков, и представлен обзор исследований, оценивавших влияние различных факторов на качество антибактериальной терапии.

Целью статьи не ставилось описание мероприятий по повышению качества антимикробной терапии, так

как в настоящее время имеется множество публикаций, информирующих читателя о современной стратегии рационального применения антибиотиков в стационарах [14, 15], у различных групп населения [16], в развивающихся странах [17] и т. д.

В данном обзоре обсуждаются критерии качества, связанные с антибиотикорезистентностью микроорганизмов.

2. Как оценить качество антибактериальной терапии?

Традиционно качество лечения оценивается путем тщательного изучения медицинских документов или проведением аудиторских проверок. Аудит антимикробной химиотерапии определяют как всесторонний анализ адекватности лекарственной терапии, назначенной в конкретном клиническом случае [18]. Несмотря на то что подобный подход весьма трудоемкий, он остается пока наиболее полноценным методом, позволяющим обсудить все аспекты лечения. Более того, сам процесс оценки (см. ниже) может быть использован в качестве образовательного мероприятия [19]. С другой стороны, результаты аудита могут явиться основой дальнейших мероприятий по оптимизации применения антимикробных препаратов [20–22].

В последнее время в практике появились компьютерные программы, объединяющие клиническую информацию с фармакологическими и лабораторными данными и использующиеся для оценки ограниченного числа компонентов качества лечения, например сроков профилактического назначения антибиотиков [23] и чувствительности выделенных возбудителей к препаратам, назначаемым в качестве эмпирической терапии в отделениях интенсивной терапии [24].

3. Критерии оценки качества применения антибиотиков

Долгое время для оценки качества антимикробной терапии при проведении аудитов широко использовались критерии, предложенные Kunin и соавт. [26]. В тот период определение адекватности терапии основывалось главным образом на мнении «компетентных» специалистов по инфекционным болезням, проводивших оценку. Лечение расценивалось как *адекватное*, *недостаточно адекватное* или *неадекватное* в зависимости от того, были ли выбранные препараты менее токсичными или менее дорогими, требовалась ли коррекция дозы или назначенное антибактериальное лечение было абсолютно неоправданным.

В связи с тем, что первоначальные формулировки критериев была весьма неспецифичны, в после-

дующие годы они неоднократно модифицировались многими исследователями, проводившими аудиты. Они адаптировали и расширяли их для того, чтобы судить о качестве лечения по специфическим аспектам, дозах [27], кратности приема [28], путях введения [29], достижении необходимой концентрации препаратов в плазме [27, 30], продолжительности лечения или антибиотикопрофилактики [27–29], частоте аллергических реакций [27, 29], стоимости лечения без учета токсичности [27, 30], широте спектра антимикробной активности препаратов [29], ошибках, выявленных после получения результатов бактериологического исследования и вынуждавших изменить лечение [29], данным медицинских записей, недостаточным для определения категории качества [28].

Мы используем модифицированный список критериев, в который включены большинство перечисленных показателей (табл. 1). Он дает возможность оценить каждый параметр, связанный с применением антимикробных препаратов [19].

4. Кто может влиять на качество назначения антимикробных препаратов? Каково значение качества?

В исследованиях качества антимикробной химиотерапии в стационарах участвуют микробиологи, клинические фармакологи и особенно работающие в них инфекционисты [26–29, 31, 32]. Обычно главным параметром лучшего использования антибиотиков после проведения соответствующих мероприятий считают снижение стоимости лечения [26–29, 33].

Некоторые авторы пытаются для оценки качества использовать такие показатели, как стабильный уровень летальности и/или длительность пребывания больного в стационаре [20, 30]. Соблюдение требования о получении предварительного разрешения на назначение антибиотиков, включенных в список препаратов для ограниченного использования, сопровождалось повышением чувствительности выделенных возбудителей, в то время как показатель выживаемости оставался прежним [34].

В нескольких недавних исследованиях на первый план было выдвинуто изучение роли консультаций, проводимых инфекционистами, и их влиянием на качество лечения. Так, в университетских клиниках США всем пациентам с выделенной гемокультурой *S. aureus* проводились консультации инфекционистов [35]. Исходы лечения в группе пациентов, которые последовали совету указанных специалистов, были значительно лучше, чем в группе пациентов, которые полностью или частично проигнорировали рекомендации.

В последнее время появились сообщения о положительном влиянии консультаций инфекционистов на адекватность лечения и его результаты в некоторых европейских странах, где участие подобных специалистов в лечебном процессе является сравнительно новым [12, 36, 37]. Пациенты, составившие контрольную группу, либо проходили лечение тогда, когда инфекционисты не участвовали в лечебном процессе [37], либо им не назначались консультации подобных специалистов [12].

Важный фактор, определяющий качество антимикробной химиотерапии, – тесное взаимодействие с микробиологической лабораторией, обеспечивающее полноценный диагностический процесс, начиная от запроса на проведение исследований и заканчивая интерпретацией данных и практическим использованием результатов [38].

5. Аудит – процесс глобальной оценки качества лечения

Для всесторонней оценки необходимо для каждого назначенного препарата в определенном порядке ответить на вопросы, приведенные в табл. 1, при этом ни один показатель не должен быть упущен. Для систематизации и ускорения процесса вопросы могут быть разделены по категориям в зависимости от качества применяемых антимикробных препаратов в виде таблицы [19]. Использование подобной таблицы специалистами, проводящими ау-

Таблица 1. Критерии оценки качества антимикробной химиотерапии

<i>Достаточно ли данных медицинских записей для проведения оценки?</i>
<i>Есть ли показания для антибактериальной терапии/антибиотикопрофилактики? (Оправданно ли вообще назначение антибиотиков?)</i>
<i>Адекватен ли выбор антибиотика?</i>
<i>Указать альтернативные препараты, учитывая:</i>
эффективность (чувствительность, антимикробная активность)
токсичность, аллергические реакции
стоимость препарата
спектр (слишком широкий?)
<i>Адекватна ли продолжительность лечения?</i>
Слишком большая
Слишком короткая
<i>Адекватны ли фармакокинетические характеристики препаратов? Учитывая:</i>
дозу
кратность
путь введения
<i>Адекватны ли сроки назначения антибиотиков?</i>
Слишком ранние (до забора материала для бактериологического исследования)
Слишком поздние (например, профилактика после операции)

дит, позволит классифицировать назначаемые препараты. Если назначения неадекватны одновременно по нескольким причинам, они могут быть отнесены более чем к одной категории.

6. Достаточно ли данных медицинских записей для оценки качества антибактериальной терапии?

Качество не может быть оценено в тех случаях, когда недостаточно данных о лечении больного. По собственным исследованиям автора статьи, из-за отсутствия полноценной информации в медицинских записях оценка оказалась невозможной в 4% случаев профилактического применения антибактериальных препаратов и в 10% случаев назначений антибиотиков с целью лечения [20, 22].

Наличие или отсутствие документированного обоснования применения антимикробных препаратов прямо связано с качеством лечения [22, 29, 36]. В своих исследованиях Maki удалось установить взаимосвязь между адекватностью терапии и качеством заполнения врачами медицинской документации [29].

7. Есть ли у пациента критерии инфекции [39]? Показана ли антибиотикотерапия?

При тяжелых инфекциях фактически всегда имеется лихорадка. Определить, нуждается ли лихорадящий пациент в назначении антибиотиков, врачам помогают знания различных аспектов инфекционных болезней и использование современного оборудования микробиологических лабораторий. В то же время выяснение различий между инфекцией и воспалением, между бактериальным сепсисом и ССВО (синдромом системного воспалительного ответа) пока остается предметом дальнейших исследований.

Кроме клинических критериев, в распоряжении имеются такие быстродоступные лабораторные показатели, как количество лейкоцитов, уровень *C-реактивного белка* (СРБ), скорость оседания эритроцитов. Недавно установлено, что низкая продукция CD11b-нейтрофилов представляет собой фактор неблагоприятного прогноза у новорожденных с подозрением на сепсис [40]. Комбинированное повышение содержания IL-8 и *C-реактивного белка* оказалось надежным тестом, позволяющим ограничиться применением антибиотиков только у действительно инфицированных новорожденных с подозрением на нозокомиальную бактериальную инфекцию [41].

В последнее время появляется все больше сообщений о том, что в качестве специфического маркера тяжелых бактериальных инфекций в некоторых группах населения как у детей [42], так и у взрос-

лых [43] может использоваться прокальцитонин. Тщательный отбор пациентов, действительно нуждающихся в антибактериальной терапии, особенно необходим в амбулаторной практике при часто встречающихся инфекциях.

Так, неоправданно широкое применение антибиотиков для лечения инфекций верхних дыхательных путей у детей часто вызвано ошибочным убеждением врачей в том, что слизисто-гнойные выделения из носа являются бесспорным свидетельством наличия бактериальной инфекции [44].

Группой экспертов были предложены критерии, позволяющие дифференцировать острый гнойный отит от выпотного среднего отита [45], поскольку в последнем случае антибиотики не должны применяться. Аналогичные критерии были разработаны и для дифференцирования бактериального и вирусного риносинуситов [44]. К сожалению, при лечении детей тактика врача часто изменяется под давлением родителей, требующих назначения антибиотиков даже в тех случаях, когда он убежден в неоправданности их применения [46].

Доказано, что лечение детей с лихорадкой по протоколам, в которых не предусмотрено назначение антибактериальных препаратов (например, по Филадельфийскому протоколу), достаточно безопасно, если проявления заболевания соответствуют определенным в протоколе критериям [47]. Распространение этой информации среди родителей может уменьшить давление, оказываемое на врачей и приводящее к необоснованному использованию антибиотиков.

Полагают, что благодаря возрастающей осведомленности населения в вопросах антибиотикорезистентности возбудителей в Исландии с 1991 г. наблюдается снижение частоты применения антимикробных препаратов [2]. В последних исследованиях, кроме модернизированных критериев специфической диагностики, были тщательно изучены и некоторые спорные вопросы использования антибиотиков. Был проведен новый метаанализ.

В настоящее время многие авторы выступают против назначения антибиотиков с целью профилактики и лечения в случаях, когда нет убедительных доказательств их пользы для пациента и общества. Некоторые последние публикации по данному вопросу представлены в табл. 2.

Неоправданно широкое использование антимикробных химиопрепаратов традиционно является проблемой антибиотикопрофилактики в хирургии. Так, например, в последние 15 лет в 40–75% случаев в США антибиотики применялись необоснованно [57–60]. Аудиты, проведенные в Канаде [61], Великобритании [62], Италии [63], Бельгии [64],

Нидерландах [20], Израиле [65] и Австралии [66], выявили подобные проблемы.

В Великобритании, например, назначение антибиотиков с терапевтической целью оказалось неоправданным (отсутствовало подтверждение инфекционной природы заболевания) в 9 [29] – 35% [31] случаев, и даже в 4% случаев – у пациентов с бактериемией [67]. В Нидерландах этот показатель составил 16% у пациентов хирургического профиля и 5% – терапевтического. После проведения соответствующих мероприятий частота снизилась до 8 и 3% соответственно [20, 22].

8. Адекватен ли выбор антимикробного препарата?

8.1. Эффективность: чувствителен ли предполагаемый возбудитель? Сложность проблемы антимикробной терапии больных с тяжелой инфекцией состоит в том, что она почти всегда начинается тогда, когда возбудитель неизвестен или не определена его чувствительность к антибиотикам.

Эмпирическая терапия в большинстве случаев проводится высокими дозами антибиотиков широкого спектра действия или комбинацией препаратов. Рациональный выбор может быть лишь в том случае, если врач имеет представление о наиболее частых возбудителях данной инфекции и их чувствительности к антибиотикам.

В связи с неуклонным ростом антибиотикорезистентности часто возникает необходимость дальнейшего «усиления» эмпирической терапии. Однако чувствительность одних и тех же возбудителей существенно различается в разных странах, различных стационарах и даже в разных палатах. Поэтому клиницистам должны быть доступны локальные данные о чувствительности наиболее часто встречающихся возбудителей, помогающие им рационально выбрать эмпирическую терапию в определенных ситуациях.

Так, эмпирическая терапия ванкомицином при подозрении на инфекцию, вызванную *S. aureus*, может быть подходящей в некоторых странах, госпиталях и даже палатах, но абсолютно неприемлема там, где MRSA фактически отсутствуют [5].

Американским обществом по инфекционным болезням (IDSA) разработан стандарт лечения больных с бактериемией [68], обеспечивающий соответствие назначенного антибиотика чувствительности выделенной гемокультуры. Выявленное несоблюдение этих стандартов стало предметом исследования при проведении ряда аудиторских проверок [12, 35, 36]. При этом подтвердилось, что летальность при сепсисе была ниже у тех пациентов с бак-

Таблица 2. Примеры последних публикаций, подтверждающих необоснованность применения антимикробных препаратов

Профилактика при проведении УЗИ-контролируемой трансректальной биопсии простаты	Исследование	[48]
Профилактика при проведении эндоскопической ретроградной холецистопанкреатографии	Метаанализ	[49]
Профилактика менингита при переломах основания черепа	Метаанализ	[50]
Профилактика бактериурии у детей с постоянным катетером мочевого пузыря	Открытое исследование	[51]
Профилактика инфекционных осложнений при простых некуренных ранах	Метаанализ	[52]
Селективная деконтаминация желудочно-кишечного тракта у пациентов отделений интенсивной терапии	Обзор	[53]
Профилактическое назначение антибиотиков при преждевременных родах	Метаанализ	[54]
Лечение детей с инфекциями верхних дыхательных путей	Метаанализ	[55]
Лечение острых бронхитов у взрослых без сопутствующей патологии	Метаанализ	[56]

териемой, которые получали соответствующий антибиотик [11, 12, 69].

Во многих исследованиях сообщается о назначении антибиотиков без учета чувствительности к ним микроорганизмов. Maki в 9% [29], а Wilkins в 25% случаев [70] обнаружили неадекватность эмпирической терапии, обусловленную несоответствием выбранного антибиотика чувствительности возбудителя. В Израиле этот показатель составил 7,5% [69], в Ирландии частота достигала 44% в случаях, когда пациенты получали эмпирическую терапию, не соответствующую принятым в клинике стандартам [71].

После проведенных мероприятий эффективность эмпирической антибактериальной терапии в терапевтических отделениях возросла с 69 до 90% [22]. Выбор антибиотика для эмпирической терапии с помощью компьютерных программ в отделениях интенсивной терапии в Германии был адекватным только в 74% случаев [25]. Использование компьютерных программ Evans и соавт. значительно снизило количество назначений антибиотиков, не соответствующих чувствительности микроорганизмов [24].

G. Doern показал, что применение экспресс-методов выделения и идентификации возбудителей и определения их чувствительности к антибиотикам *in vitro* влияет на лечение и его исходы у госпитализированных больных [72]. В его исследовании летальность, обусловленная инфекцией, была значительно ниже у пациентов, выбор терапии у которых основывался на данных, полученных с помощью этих методов.

8.2. Токсичность (аллергия): существует ли альтернатива меньшей токсичности? Большинство антимикробных препаратов выделяются почками. Поэтому для препаратов с узким терапевтическим диапазоном, например аминоглико-

зидов, у пациентов с нарушенной функцией почек обязательной является коррекция режима дозирования.

У пациентов с почечной недостаточностью желательно избегать применения аминогликозидов для длительной терапии. Результаты двойного слепого рандомизированного исследования показали, что режим однократного дозирования аминогликозидов уменьшает вероятность развития нефротоксичности у пациентов с нормальной исходной функцией почек [73].

В ряде исследований была проанализирована частота развития аллергических реакций [24, 27, 29]. Некоторые авторы проводили аудиты в целях исследования токсичности при применении аминогликозидов. Были получены данные об игнорировании в ряде случаев индивидуального лекарственного мониторинга и коррекции режима дозирования [74, 22, 67]. Так, в академических клиниках Великобритании терапевтический лекарственный мониторинг аминогликозидов был проигнорирован в 14% случаев; наряду с этим отмечены необоснованное назначение данного исследования (21%) и неправильный забор материала для исследования [75]. В то же время развитие токсических реакций может привести к назначению необоснованно низких доз аминогликозидов [22].

8.3. Можно ли снизить стоимость лечения без ухудшения его качества? Известно, что одни и те же лекарственные препараты в пероральной форме стоят значительно дешевле, чем в парентеральной. Сдерживанию роста стоимости лечения может способствовать применение более старых антибиотиков, менее частое назначение парентеральных лекарственных форм, болюсное внутривенное введение вместо кратковременных внутривенных инфузий, а также применение препаратов, не требующих лекарственного мониторинга [76].

Во многих аудиторских проверках обсуждалась стоимость лечения, и многие мероприятия были направлены на снижение затрат на лечение [33, 77–80]. Ранний переход (после 72 ч) с парентеральных форм препарата на пероральные (см. ступенчатую терапию) способствовал снижению стоимости лечения [12, 36, 80, 81]. Экономически выгодным оказалось укорочение курсов профилактического назначения антибиотиков [20, 80].

8.4. Не слишком ли широк спектр действия выбранного препарата? Смена эмпирически выбранного антибиотика на препарат с более узким спектром действия, активного в отношении выделенного возбудителя, – традиционная стратегия инфекционистов. Ее логическим обоснованием является предотвращение селективного давления препаратами широкого спектра действия, но это предположение пока не доказано проспективными исследованиями. Некоторые возбудители еще сохраняют чувствительность к старым препаратам с узким спектром антимикробного действия. Например, инфекции, вызванные стрептококками группы А, по-прежнему можно лечить препаратами пенициллина [82].

В Нидерландах преимущественное использование для лечения старых препаратов с узким спектром антимикробного действия многие годы тщательно изучалось во многих медицинских учреждениях, и данная стратегия стала основой принципов рационального применения антибиотиков [83]. В Дании, являющейся одной из стран с наиболее низким уровнем антибиотикорезистентности, в большинстве случаев предпочтение отдается этим же препаратам [84]. Врачи в Великобритании значительно чаще назначают хорошо известные антибиотики узкого спектра действия, чем в Испании и Франции [85].

Продолжение использования препаратов широкого спектра действия после получения результатов о чувствительности выделенных возбудителей расценено как неоправданное менее чем в 10% случаев, по данным Makí и Schuna [29], менее чем в 16% – по данным Wilkins и соавт. [70] и в 4–7% – по данным Gyssens и соавт. [22].

Чрезмерное использование антибиотиков широкого спектра действия у пациентов с бактериемией отмечалось в Израиле [69]. В Бельгии этот показатель составил 29% в том случае, когда антибактериальную терапию назначали врачи, не имевшие специальной подготовки по инфекционным болезням. Однако и для пациентов, которым окончательное лечение назначали инфекционисты, этот показатель оставался относительно высоким (19%) [12].

9. Адекватен ли режим дозирования?

9.1. Доза. Доза антибиотика подбирается таким образом, чтобы его концентрация в плазме превышала минимальную подавляющую концентрацию для предполагаемого возбудителя. Многие согласны с тем, что у больных с иммунодефицитными состояниями, а также у пациентов с труднодоступной локализацией очага инфекции (менингиты, абсцессы) должны использоваться дозы, во много раз превышающие МПК.

Для препаратов с дозозависимым эффектом, таких, как аминогликозиды, наиболее удачной тактикой является назначение высокой первоначальной дозы (6–7 мг/кг) для всех больных с последующей коррекцией на основе индивидуального фармакокинетического мониторинга [86]. Кроме гарантированного повышения эффективности, можно ожидать, что пиковые концентрации препарата, более чем в 8–10 раз превышающие МПК, снижают возможность возникновения резистентных штаммов. Субингибирующие концентрации антимикробных препаратов тоже оказывают определенное действие на микроорганизмы.

В соответствии с фармакодинамическими моделями, построенными на основе результатов исследований нозокомиальных пневмоний, формирование антибиотикорезистентности оказалось тесно связанным с субоптимальной экспозицией, определявшейся по соотношению АUC (*площадь под фармакокинетической кривой*) 0–24/МПК менее 100 [87]. Из этого следует, что назначение низких доз антибактериальных препаратов не только снижает эффективность лечения, но и способствует развитию резистентности.

Имеются сообщения о высокой вариабельности назначаемых доз и длительности курса лечения при одних и тех же состояниях в педиатрической практике [88]. По данным исследования, проведенного во Франции, низкие дозы и длительные курсы лечения β -лактamными антибиотиками у детей оказались основными факторами риска колонизации пенициллинорезистентными штаммами пневмококка [89]. Назначение необоснованно малых доз отмечалось и при проведении аудитов в Великобритании [36], Нидерландах [22] и Франции [90].

9.2. Кратность дозирования. Оптимальная частота приема антибиотика зависит от периода полувыведения и механизма действия препарата. Использование аминогликозидов в режиме однократного дозирования обеспечивает сочетание оптимального эффекта с минимальной токсичностью [73]. Учитывая зависимость действия β -лактamных антибиотиков от времени, при их назначе-

нии часто пользуются методом постоянной инфузии [91].

При использовании парентеральных форм антибиотиков уменьшение кратности введения сопровождается снижением стоимости лечения [92]. Более того, парентеральные формы тех препаратов, которые могут назначаться однократно, позволяют при серьезных инфекциях проводить лечение в домашних условиях. Например, для лечения эндокардитов, вызванных пенициллиночувствительными штаммами стрептококка, подобным образом широко использовался цефтриаксон [93]. Однако неоправданный выбор в ряде клиник антибиотиков широкого спектра действия с большим периодом полувыведения, обусловленный соображениями удобства применения, привел к снижению чувствительности основных возбудителей [94].

Использование инфузоматов для введения препаратов с более узким спектром активности следует активнее распространять в амбулаторной практике, в частности у больных с обострением муковисцидоза, остеомиелитом и эндокардитом.

Известно, что одним из способов повышения комплаентности лечения при назначении больным пероральных лекарственных форм является снижение кратности приема, что успешно используется, например, при применении азитромицина. В последних публикациях отмечается, что однократный прием высокой дозы пероральных (и в то же время недорогих) форм амоксициллина стал удачным выбором для лечения стрептококкового фарингита у школьников [95].

9.3. Путь введения. Парентеральный путь введения антибиотиков при назначении эмпирической терапии должен использоваться у тяжелобольных, у лиц с нарушением функции желудочно-кишечно-

го тракта, а также при назначении лекарств с плохой биодоступностью при приеме внутрь. Однако на практике оказывается, что и традиции часто влияют на выбор пути введения антибиотиков. Несмотря на то что данные о локализации и тяжести инфекционных болезней в европейских клиниках неотложной медицинской помощи были приблизительно одинаковыми, 60% стационарных больных в Великобритании были назначены пероральные формы антибиотиков, в то время как в Италии более чем у 80% пациентов лечение проводилась парентеральными формами, при этом более половины из них получали внутримышечные инъекции [85].

В США внутривенный способ назначения антибиотиков в течение определенного периода был стандартом лечения. В настоящее время главным образом по экономическим соображениям у клинически стабильных пациентов все шире применяется ступенчатая терапия [96–99]. Основным критерий назначения ступенчатой терапии – возможность достижения при применении пероральных форм антибиотика достаточно высоких концентраций в сыворотке крови и тканях. Поэтому выбор врача должен ограничиваться лишь теми препаратами, которые имеют высокую биодоступность, то есть обладают хорошей всасываемостью в желудочно-кишечном тракте и минимальным взаимодействием при всасывании. При этом пациент должен быть хорошо проинформирован о времени приема лекарства по отношению к приему пищи.

Меньшая кратность приема препарата повышает комплаентность, при этом выбранные антибиотики должны иметь период полувыведения по крайней мере 2 ч (табл. 3), чтобы обеспечить возможность их двукратного применения.

Прекрасный обзор исследований, подтверждающий эффективность использования пероральных форм антимикробных препаратов, опубликовали MacGregor и Graziani [100]. Но следует помнить, что некоторые из потенциально высокоэффективных, относительно нетоксичных и недорогих пероральных антибиотиков, такие, как цефалоспорины первого поколения [20, 26, 33, 101, 102] и ципрофлоксацин [101, 103], уже давно широко используются в клинической практике.

В недавно опубликованном критическом обзоре качественных аспектов ступенчатой терапии подчеркивается, что переход на пероральные формы препарата не должен откладываться до того момента, когда в дальнейшем продолжении лечения антибиотиками уже нет необходимости [104].

Таблица 3. Препараты, которые могут использоваться для ступенчатой терапии

Препарат	Биодоступность, %	Период полувыведения, ч
Амоксициллин	75 (20–80)	1–1,5
Цефалексин	80–100	1,9
Кларитромицин	50–55	2–6
Ципрофлоксацин	70–80	4
Левифлоксацин/Офлоксацин	98	5–7
Ко-тримоксазол	85–100	9–12
Доксициклин	90–100	18–22
Клиндамицин	90	1,5–3,5
Метронидазол	95	8
Флуконазол	90–100	30
Итраконазол (суспензия)	55	21
Валацикловир	75–90	2,5

10. Адекватна ли продолжительность лечения?

10.1. Терапия слишком длительная. В ряде исследований показано, что однократное введение антибиотика является вполне достаточным для антибиотикопрофилактики при большинстве хирургических вмешательств. Необоснованное использование антибактериальных препаратов в ходе послеоперационной профилактики часто выражалось в их длительном назначении [20, 105, 106], которое было с успехом ограничено после проведения соответствующих мероприятий [20, 80].

В настоящее время отмечается недостаток доказательств выбора оптимальных сроков продолжительности антибиотикотерапии большинства инфекционных болезней. Определение длительности назначения антибиотиков даже при распространенных инфекциях часто основывается лишь на сформировавшихся традициях. По результатам исследования, проведенного в 1991 г. в Европе, оказалось, что средняя продолжительность антибиотикотерапии была самой короткой в Великобритании (8 дней) и наиболее длительной во Франции (12 дней) [85].

В отношении некоторых инфекций был проведен ряд исследований, рассматривавших вопрос о том, безопасно ли прекращать лечение сразу после нормализации специфических показателей инфекционного процесса. Например, при спонтанных бактериальных перитонитах антимикробные препараты могут быть без риска отменены при уменьшении содержания сегментоядерных нейтрофилов до 250 клеток и ниже в 1 мм³ асцитической жидкости [107].

Однако для многих инфекций оптимальная продолжительность лечения определялась отсутствием рецидивов через те или иные произвольно выбранные сроки, например, на 7, 10, 14-й день лечения. Но в большинстве случаев необходимая минимальная длительность назначения антибиотиков остается неизвестной.

11. Адекватны ли сроки назначения антибактериальных препаратов?

11.1. Слишком поздно. Хорошо известно, что оптимальное время проведения внутривенной хирургической антибиотикопрофилактики составляет приблизительно 30 мин до разреза, то есть во время вводного наркоза. Оказывается, что корректные сроки введения антибактериальных препаратов (не ранее чем за 2 ч до операции) повсеместно не соблюдаются.

Так, неправильное время назначения антибиотиков с профилактической целью отмечалось в 54% случаев в клиниках США [59] и в 46% случаев в Израиле [65]. В то же время сроки проведения профилактики, зависящие главным образом от организации, является тем показателем, который наиболее легко корректируется. Благодаря использованию консультативной компьютерной службы в Солт-Лейк-Сити сроки профилактического введения антибиотиков улучшились с 40% в 1985 г. до 99,1% в 1994 г. [108]; в Нидерландах после соответствующих мероприятий выбор оптимальных сроков (в пределах 60 мин до разреза) возрос с 39 и 64% до 70 и 80% соответственно [21].

При эмпирической терапии помимо чувствительности возбудителя большое значение имеет своевременность ее назначения. По данным исследования, проведенного в США, применение антимикробных препаратов в течение первых 8 ч с момента госпитализации сопровождалось значительным снижением летальности у пожилых больных пневмонией [109]. О задержке с введением первой дозы антибиотика при поступлении больных с серьезными инфекциями сообщалось в исследовании Natsch и соавт. После проведенных мероприятий среднее время от момента поступления до первого введения антибактериального препарата снизилось с 5 до 3,2 ч [110].

12. Обсуждение

Таким образом, качественное применение антимикробных химиопрепаратов включает в себя хорошую, основанную на доказательных данных, клиническую практику, рациональное использование доступных ресурсов и максимальные усилия по предотвращению или сдерживанию развития антибиотикорезистентности. Большинство критериев качества лечения, рассмотренных в настоящем обзоре, основывались главным образом с позиций клинической и экономической эффективности.

С точки зрения эффективности терапии многие рекомендации по применению антимикробных препаратов требуют критической переоценки. Предполагая даже самое небольшое преимущество при использовании антибиотика, следует сопоставить его с возможным риском развития резистентности и экономическими затратами. Именно поэтому многие годы оставался спорным вопрос о необходимости антибиотикопрофилактики при таких операциях, как грыжесечение, а также операциях на органах грудной клетки.

Давно вошедшая в практику во многих центрах *селективная деконтаминация* (СДК) желудочно-кишечного тракта у пациентов отделений интен-

сивной терапии не только не улучшает результаты лечения, но и изменяет состав нормальной микрофлоры с преобладанием грамположительных антибиотикорезистентных штаммов [111]. Результаты последних исследований свидетельствуют о том, что следует отказаться от СДК у этой категории больных [53]. Спорным остается и вопрос о необходимости эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* у больных с неязвенной диспепсией [112].

Для лечения некоторых заболеваний, при которых применение антибиотиков до недавнего времени считалось первой линией терапии, как, например, длительный прием макролидов или тетрациклинов у пациентов с угревой сыпью, должны использоваться альтернативные схемы, исключая назначение антибактериальных препаратов [113].

Врачам следует отказаться от применения антибиотиков в тех случаях, когда нет убедительных доказательств их преимущества, а также когда имеется возможность выбора. Поэтому шире должны поддерживаться исследования, разрабатывающие эффективные альтернативные схемы лечения, в которые не входят антибиотики.

Оптимальным решением, позволяющим уменьшать объем используемых антибиотиков и тем самым решать проблему селективного давления, является применение более коротких курсов лечения. В последнее время проведены новый метаанализ и ряд исследований, ставившие целью выяснить, будут ли при лечении острого среднего отита короткие курсы антибактериальной терапии (5 дней) также эффективны, как принятые в американских стандартах 10-дневные курсы [114]. Но, несмотря на то что подобная тактика в целом способствует уменьшению объема потребления антибиотиков, следует признать, что во многих случаях при среднем отите вообще не требуется их назначение.

Голландские врачи, следуя национальным рекомендациям, получают хорошие результаты при лечении многих детей со средним отитом без применения антибиотиков [115]. В исследованиях по оценке эффективности коротких курсов антибактериальной терапии часто отмечается неоправданное назначение препаратов широкого спектра действия, например цефтриаксона, при лечении эндокардита, вызванного пенициллиночувствительным стрептококком [93].

Часто целью исследований по антибиотикопрофилактике в хирургии является сравнение эффективности введения одной дозы препаратов широкого спектра действия, например цефалоспоринов III поколения, с эффективностью введения 3 доз более старых препаратов [116]. Хотя и очевидно,

что проведение подобных исследований объясняется стремлением получить финансы от фармацевтических компаний, тем не менее такие публикации, видимо, приводят к увеличению использования врачами антибиотиков широкого спектра действия по изученным показаниям и уменьшению числа назначаемых доз этих препаратов.

Поскольку ограничение неоправданного назначения антимикробных препаратов и, следовательно, снижение их потребления ведет к сокращению затрат на лечение, а также в большинстве случаев сопровождается снижением антибиотикорезистентности, то уменьшением их использования достигаются одновременно 3 цели. Однако специалистам, занимающимся разработкой стандартов лечения, следует предвидеть, что в тех случаях, когда неадекватность антибактериальной терапии обусловлена недолеченностью пациентов, повышение ее качества в последующем будет приводить к увеличению расходов [22] или в лучшем случае к перераспределению имеющихся ресурсов [36].

За исключением такого показателя, как уменьшение общего объема потребления антибиотиков, пока что не разработано каких-либо специфических критериев, определяющих качественную антимикробную химиотерапию, позволяющую сдерживать рост резистентности и сохранить практическую ценность существующих антибактериальных препаратов. Неизвестными остаются и факторы, определяющие развитие устойчивости микроорганизмов в большинстве пар «препарат–возбудитель».

Недавно проведены исследования, посвященные изучению этих вопросов. Так, оказалось, что риск появления имипенеморезистентных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* при приеме имипенема был значительно выше, чем при приеме других антисинегнойных препаратов [117]. Для микобактерий характерна низкая частота развития быстрой одноступенчатой резистентности *in vitro*, препятствующей применению рифампицина в качестве монотерапии при лечении туберкулеза. Но даже при этих условиях следует с осторожностью относиться к его широкому использованию для лечения инфекций, вызванных другими микроорганизмами (не микобактериями).

Вероятно, учитывая эффективность рифампицина в отношении стафилококков, устойчивых к остальным препаратам, оправданно применение его в составе комбинированной антибактериальной терапии при инфекциях, связанных с наличием у больных ортопедических имплантатов [118]. В указанном исследовании не только не отмечено появления рифампицинорезистентных штаммов, но и

оказалось, что включение в комбинированную терапию рифампицина предотвращает развитие устойчивости к хинолонам.

В то же время в другом исследовании было показано, что, несмотря на эффективность, использование центральных венозных катетеров, импрегнированных в целях профилактики катетерассоциированной бактериемии рифампицином и миноциклином, могло приводить к повышению резистентности к указанным препаратам [119].

Применение комбинированной терапии при лечении туберкулеза и ВИЧ-инфекции предотвращало формирование устойчивости возбудителей, при этом используемые препараты не изменяли нормальную микрофлору кишечника. Пока еще далеко не ясно, будет ли тактика назначения комбинаций препаратов широкого спектра действия сдерживать развитие резистентности. В то же время на основе математических моделей, в которых изменение количества чувствительных и резистентных штаммов возбудителя на фоне лечения определяется как функция от действия антибиотика, прогнозируется, что комбинированная терапия и более высокие дозы препарата могут сопровождаться меньшей резистентностью [120].

С учетом этих данных следует с осторожностью применять такие препараты, как азитромицин и тейкопланин, имеющие длительный период полувыведения и в связи с этим сохраняющиеся в тканях в низких концентрациях еще в течение нескольких дней после их отмены.

Полагают, что использование стандартов лечения для повышения его качества целесообразно в тех случаях, когда стандартизированный подход помогает оптимизировать выбор антимикробных препаратов и сроки их назначения, например для антибиотикопрофилактики в хирургии или при подборе эмпирической терапии у больных с бактериемией. Однако слишком широкое использование стандартов при лечении антибиотиками, по сути, будет приводить к постоянному монотонному селективному давлению и, следовательно, к развитию антибиотикорезистентности.

Соблюдению же индивидуального подхода при разработке определенной тактики лечения пациента будет способствовать привлечение для консультации инфекционистов и клинических микробиологов. Циклическое применение антибиотиков, то есть целенаправленная смена их во время лечения, в настоящее время все шире пропагандируется в качестве способа борьбы с антибиотикорезистентностью, несмотря на то что пока проведено мало исследований, подтверждающих его эффективность [121].

Показано, что изменение тактики антибактери-

альной терапии способствует эрадикации устойчивых штаммов, но при этом возникают другие проблемы. Так, по данным одного из исследований, снижение потребления цефалоспоринов на 80% в целях снижения антибиотикорезистентности у энтеробактерий привело к повышенному использованию имипенема (в 141% случаев), что, в свою очередь, способствовало увеличению числа имипенеморезистентных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* [122].

Некоторые свойства самих препаратов могут играть не менее важную роль в развитии антибиотикорезистентности. В зависимости от степени всасывания препаратов из желудочно-кишечного тракта или степени выведения их через кишечник с желчью они могут по-разному влиять на нормальную микрофлору кишечника и формирование устойчивости. Выделение препарата с секретом носоглотки или потом может способствовать развитию антибиотикорезистентности у микрофлоры ротоглотки и кожи.

Быстрее могут формировать устойчивость нормальной микрофлоры препараты широкого спектра действия, которые выделяются преимущественно с желчью, потом и отделяемым из носа. Существует даже публикация о развитии антибиотикорезистентности коагулазонегативных стафилококков кожи под действием низких концентраций цiproфлоксацина в потовой жидкости [123]. Местное применение антибиотиков, хотя и связывалось в прошлом с формированием устойчивости [124], на самом деле снижает воздействие препаратов широкого спектра на нормальную микрофлору. При этом скорее низкие концентрации препарата и большая продолжительность лечения, чем местный путь введения, больше снижают чувствительность микроорганизмов.

Степень риска развития антибиотикорезистентности для новых соединений с антимикробной активностью должна оцениваться уже на ранних этапах разработки препарата. До тех пор, пока в нашем распоряжении имеются многочисленные доказательства роли различных факторов, влияющих на чувствительность возбудителей, что позволяет сделать оптимальный выбор антибиотика, его дозу и продолжительность лечения, лучшее, что мы можем – это лечить больных согласно существующим протоколам.

Коррекция неоправданного использования препаратов широкого спектра действия врачами, которые не имеют специальной подготовки по инфекционным болезням, остается главной задачей «групп по контролю за применением антибиотиков». Эти группы должны состоять из микробиологов, врачей-инфекционистов и клинических фармакологов

и решать определенные задачи в пределах своей компетенции.

В развивающихся странах существует также ряд специфических проблем, не рассмотренных в данном обзоре, но требующих внимания. Отсутствие контроля за использованием препаратов, не

входящих в список жизненно важных, недостаток объективной информации о лекарственных средствах, низкая квалификация врачей, безрецептурная продажа некоторых антибиотиков – все это резко снижает качество антимикробной химиотерапии.

Л и т е р а т у р а

1. 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. *New Engl J Med* 1997;337:441-6.
2. Kristinsson K.G. Modification of prescribers' behavior: the Icelandic approach. *Clin Microbiol Infect* 1999;5:4S43-7.
3. Chen D.K., McGeer A., de Azavedo J.C., Low D.E. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. *New Engl J Med* 1999;341:233-9.
4. Johnson A.P., Speller D.C.E., George R.C., Efstratiou A. Prevalence of antibiotic resistance to pneumococci in England and Wales: results of observational surveys in 1990 and 1995. *Br Med J* 1996;312:1454-6.
5. Struelens M.J. The epidemiology of antimicrobial resistance in hospital acquired infections: problems and possible solutions. *Br Med J* 1998;317:652-4.
6. Huyck M.M., Sahm D.F., Gilmore M.S. Multiple drug resistant enterococci: the nature of the problem and an agenda for the future. *Emerg Infect Dis* 1998;4:239-49.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *MMWR* 1998;29:405-8.
8. Winstanley T.G., Limb D.I., Eggington R., Hancock F. A 10 year survey of the antimicrobial susceptibility of urinary tract isolates in the UK; the microbe base project. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:591-4.
9. Rotimi V.O., Khoursheed M., Brazier J.S., Jamal W.Y., Khodakhast F.B. Bacteroides species highly resistant to metronidazole: an emerging clinical problem? *Clin Microbiol Infect* 1999;5:166-9.
10. Helweg-Larsen J., Benfield T.L., Eugen-Olsen J., Lundgren J.D., Lundgren B. Effects of mutations in *Pneumocystis carinii* dihydropteroate synthetase gene on outcome of AIDS-associated *P. carinii* pneumonia. *Lancet* 1999;354:1347-51.
11. Weinstein M.P., Towns M.L., Quartey S.M., et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteraemia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997;24:584-602.
12. Byl B., Clevenberg P., Jacobs F., et al. Impact of infectious diseases specialists and microbiological data on the appropriateness of antimicrobial therapy for bacteriemia. *Clin Infect Dis* 1999;29:60-6.
13. Turett G.S., Blum S., Fazal B.A., Justman J.E., Telzak E.E. Penicillin resistance and other predictors of mortality in pneumococcal bacteriemia in a population with high human immunodeficiency virus seroprevalence. *Clin Infect Dis* 1999;29:321-7.
14. Shlaes D.M., Gerding D.N., John J.F., et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the prevention of antimicrobial resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:275-91.
15. Gyssens I.C. How to optimize prescription of antimicrobial drugs. *Acta Clin Belg* 1999;54:7-12.
16. Belongia E.A., Schwartz B. Strategies for promoting judicious use of antibiotics by doctors and patients. *Br Med J* 1998;317:668-71.
17. Couper M.R. Strategies for the rational use of antimicrobials. *Clin Infect Dis* 1997;24(Suppl. 1):S154-6.
18. Gould I.M., Hampson J., Taylor E.W., Wood M.J. For the Working Party of the British Society for antimicrobial chemotherapy. Hospital antibiotic control measures in the UK. *J Antimicrob Chemother* 1994;34:21-42.
19. Gyssens I.C., Van den Broek P.J., Kullberg B.J., Hekster Y.A., Van der Meer J.W.M. Optimizing antimicrobial therapy. A method for antimicrobial drug evaluation. *J Antimicrob Chemother* 1992;30:724-7.
20. Gyssens I.C., Geerligs I.E.J., Dony J.M.J., et al. Optimising antimicrobial drug use in surgery: an intervention study in a Dutch university hospital. *J Antimicrob Chemother* 1996;38:1001-12.
21. Gyssens I.C., Geerligs I.E.J., Nannini-Bergman M.G., Knappe J.T.A., Hekster Y.A., van der Meer J.W.M. Optimizing the timing of antimicrobial drug prophylaxis in surgery: an intervention study. *J Antimicrob Chemother* 1996;38:301-8.
22. Gyssens I.C., Blok W.L., Van den Broek P.J., Hekster Y.A., Van der Meer J.W.M. Implementation of an educational program and an antibiotic order form to optimize quality of antimicrobial drug use in a department of internal medicine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:904-12.
23. Classen D.C., Evans R.S., Pestotnik S.L., Horn S.D., Menlove R.L., Burke J.P. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *New Engl J Med* 1992;326:281-6.
24. Evans R.S., Pestotnik S.L., Classen D.C., et al. A computer-assisted management program for antibiotics and other anti-infective agents. *New Engl J Med* 1998;338:232-8.
25. Heining A., Niemetz A.H., Keim M., Fretschner R., Doering G., Unertl K. Implementation of an interactive computer-assisted infection monitoring program at the bedside. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:440-7.
26. Kunin C.M. Use of antibiotics: a brief exposition of the problem and some tentative solutions. *Ann Intern Med* 1973;79:555-60.

27. Dunagan W.C., Woodward R.S., Medoff G., et al. Antimicrobial misuse in patients with positive blood cultures. *Am J Med* 1989;87:253-9.
28. Volger B.W., Ross M.B., Brunetti H.R., Baumgartner D.D., Therasse D.G. Compliance with a restricted antimicrobial agent policy in a university hospital. *Am J Hosp Pharm* 1988;45:1540-4.
29. Maki D.G., Schuna A.A. A study of antimicrobial misuse in a university hospital. *Am J Med Sci* 1978;275:271-82.
30. Woodward R.S., Medoff G., Smith M.D., Gray J.L. Antibiotic cost savings from formulary restrictions and physician monitoring in a medical-school-affiliated hospital. *Am J Med* 1987;83:817-23.
31. Swindell P.J., Reeves D.S., Bullock D.W., Davies A.J., Spence C.E. Audits of antibiotic prescribing in a Bristol hospital. *Br Med J* 1983;286:118-22.
32. Sturm A.W. Rational use of antimicrobial agents and diagnostic microbiology facilities. *J Antimicrob Chemother* 1988;22:257-60.
33. Raz R., Sharir R., Ron A., Laks N. The influence of an infectious disease specialist on the antimicrobial budget of a community teaching hospital. *J Infect* 1989;18:213-9.
34. White A.C., Atmar R.L., Wilson J., Cate T.R., Stager C.E., Greenberg S.B. Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials: expenditures, susceptibilities, and clinical outcomes. *Clin Infect Dis* 1997;25:230-9.
35. Fowler V.G., Jr, Sanders L.L., Sexton D.J. et al. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of infectious disease specialists: experience with 244 patients. *Clin Infect Dis* 1998; 27:478-86.
36. Nathwani D., Davey P., France A.J., Phillips G., Orange G., Parratt D. Impact of an infection consultation service for bacteraemia on clinical management and use of resources. *Q J Med* 1996;89:789-97.
37. Gomez J., Conde Cavero S.J., Hernandez Cardona J.L., et al. The influence of the opinion of an infectious disease consultant on the appropriateness of antibiotic treatment in a general hospital. *J Antimicrob Chemother* 1996;38:309-14.
38. Gyssens I.C., Smits-Caris C., Stolk-Engelaar M.V., Slooff T.J.J.H., Hoogkamp-Korstanje J.A.A. An audit of microbiology laboratory utilization. The diagnosis of infection in orthopedic surgery. *Clin Microb Infect* 1997;3:518-22.
39. Garner J.S., Jarvis W.R., Emori T.G., Horan T.C., Hughes J.M. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
40. Weirich E., Rabin R.L., Maldonado Y., et al. Neutrophil CD11b expression as a diagnostic marker for early-onset neonatal infection. *J Pediatr* 1998;132:445-51.
41. Franz A.R., Steinbach G., Kron M., Pohlandt F. Reduction of unnecessary antibiotic therapy in newborn infants using interleukin-8 and C-reactive protein as markers of bacterial infections. *Pediatrics* 1999;104:447-53.
42. Gendrel D., Raymond J., Coste J., et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin-6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:875-81.
43. Ugarte H., Silva E., Mercan D., De Mendonca A., Vincent J.-L. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999;27:498-504.
44. O'Brien K.L., Dowell S.F., Schwartz B., Marcy M., Phillips W.R., Gerber M.A. Acute sinusitis – principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998;101:174-7.
45. Dowell S.F., Marcy S.M., Phillips W.R., Gerber M.A., Schwartz B. Otitis media – principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998;101:165-71.
46. Bauchner H., Pelton S.I., Klein J.O. Parents, physicians, and antibiotic use. *Pediatrics* 1999;103:395-401.
47. Baker M.D., Bell L.M., Avner J.R. The efficacy of routine outpatient management without antibiotics of fever in selected infants. *Pediatrics* 1999;103:627-31.
48. Enlund A.L., Varenhorst E. Morbidity of ultrasound-guided transrectal cor biopsy of the prostate without prophylactic antibiotic therapy. A prospective study in 415 cases. *Br J Urol* 1997;79:777-80.
49. Harris A., Chan A.C., Torres-Viera C. Hammett R, Carr-Locke D. Meta-analysis of antibiotic prophylaxis in endoscopic retrograde pancreatography (ERCP). *Endoscopy* 1999;31:718-24.
50. Villalobos T., Arango C., Kubilis P., Rathore M. Antibiotic prophylaxis after basilar skull fractures: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 1998;27:364-9.
51. Schlager T.A., Anderson S., Trudell J. Owen Hendley J. Nitrofurantoin prophylaxis for bacteriuria and urinary tract infection in children with neurogenic bladder on intermittent catheterization. *J Pediatr* 1998;132:704-8.
52. Cummings P., Del Beccaro M.A. Antibiotics to prevent infection of simple wounds: a meta-analysis of randomized studies. *Am J Emerg Med* 1995;13:396-400.
53. Bonten M., Kullberg B.J., van Dalen R., et al. Selective digestive decontamination in patients in intensive care. *J. Antimicrob. Chemother.* 2000, in press.
54. Egarter C., Leitich H., Husslein P., Kaider A., Schemper M. Adjunctive antibiotic treatment in preterm labor and neonatal morbidity: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1996;88:303-9.
55. Fahey T., Stocks N., Thomas T. Systematic review of the treatment of upper respiratory tract infection. *Arch Dis Child* 1998;79:225-30.
56. Bent S., Saint S., Vittinghoff E., Grady D. Antibiotics in acute bronchitis: a meta-analysis. *Am J Med* 1999;107:62-7.
57. Nickman N.A., Blissenbach H.F., Herrick J.D. Medical committee enforcement of policy limiting postsurgical antibiotic use. *Am J Hosp Pharm* 1984;41:2053-6.
58. Everitt D.E., Soumerai S.B., Avorn J., Klapholz H., Wessels M. Changing surgical antimicrobial prophylaxis practices through education targeted at senior department leaders. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990;11: 578-83.
59. Silver A., Eichorn A., Krai J., et al. Timeliness and use of antibiotic prophylaxis in selected inpatient surgical procedures. *Am J Surg* 1996;171:548-52.
60. Gorecki P., Schein M., Rucinski J.C., Wise L. Antibiotic administration in patients undergoing common surgical procedures in a community teaching hospital: the chaos continues. *World J Surg* 1999;23:429-32.

61. Girotti M.J., Fodoruk S., Irvine-Meek J., Rotstein O.D. Antibiotic handbook and pre-printed perioperative order forms for surgical antibiotic prophylaxis: do they work? *Can J Surg* 1990;33:385-8.
62. Griffiths L.R., Bartzokas C.A., Hampson J.P., Ghose A.R. Antibiotic cost and prescribing patterns in a recently commissioned Liverpool teaching hospital. Part 1: antimicrobial therapy. *J Hosp Infect* 1986;48:159-67.
63. Mozillo N., Greco D., Pescini A., Formato A. Chemoprophylaxis in the surgical ward: results of a national survey in Italy. *Eur J Epidemiol* 1988;4:357-9.
64. Sasse A., Mertens R., Sion J.P., et al. Surgical prophylaxis in Belgian hospitals: estimate of costs and potential savings. *J Antimicrob Chemother* 1998;41:267-72.
65. Finkelstein R., Reinhertz G., Embom A. Surveillance of the use of antibiotic prophylaxis in surgery. *Isr J Med Sci* 1996;32:1093-7.
66. Johnston J., Harris J., Hall J.C. The effect of an educational intervention on the use of perioperative antimicrobial agents. *Austr Clin Rev* 1992;12:53-6.
67. Dunagan W.C., Woodward R.S., Medoff G., et al. Antibiotic misuse in two clinical situations: positive blood culture and administration of aminoglycosides. *Rev Infect Dis* 1991;13:405-12.
68. Gross P.A., Barrett T.L., Patchen Dellinger E., et al. Quality standard for the treatment of bacteremia. *Clin Infect Dis* 1994;18:428-30.
69. Elhanan G., Sarhat H., Raz R. Empiric antibiotic treatment and the misuse of culture results and antibiotic sensitivities in patients with community-acquired bacteraemia due to urinary tract infection. *J Infect* 1997;35:283-8.
70. Wilkins E.G.L., Hickey M.M., Khoo S., et al. Northwick Park Infection Consultation Service. Part II. Contribution of the service to patient management: an analysis of results between September 1987 and July 1990. *J Infect* 1991;23:57-63.
71. Cunney R.J., McNamara E.B., Alansari N., Loo B., Smyth E.G. The impact of blood culture reporting and clinical liaison on the empiric treatment of bacteraemia. *J Clin Pathol* 1997;50:1010-2.
72. Doern G.Y., Vautour R., Gaudet M., Levy B. Clinical impact of rapid in vitro susceptibility testing and bacterial identification. *J Clin Microbiol* 1994;32:1757-62.
73. Rybak M.J., Abate B.J., Kang S.L., Ruffing M.J., Lerner S.A., Drusano G.L. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1549-55.
74. Li S.C., Ioannides-Demos L.L., Spicer W.J., et al. Prospective audit of aminoglycoside usage in a general hospital with assessments of clinical processes and adverse clinical outcomes. *Med J Aust* 1989;151:224-32.
75. Shrimpton S.B., Milmoie M., Wilson A.P.R., et al. Audit of prescription and assay of aminoglycosides in a UK teaching hospital. *J Antimicrob Chemother* 1993;31:599-606.
76. Gyssens I.C., Lennards C.A., Hekster Y.A., Van der Meer J.W.M. The cost of antimicrobial chemotherapy. A method for cost evaluation. *Pharm Weekbl Sci* 1991;13(6):248-53.
77. Briceland L.L., Quintiliani R., Nightingale C.H. Multidisciplinary cost-containment program promoting oral metronidazole for treatment of antibiotic associated colitis. *Am J Hosp Pharm* 1988;45:122-5.
78. Crist K.D., Nahata M.C., Ety J. Positive impact of a therapeutic drug-monitoring program on total aminoglycoside dose and cost of hospitalization. *Ther Drug Monit* 1987;9:306-10.
79. Karki S.D., Holden J.M.C., Mariano E. A team approach to reduce antibiotic costs. *DICP Ann Pharmacother* 1990;24:202-5.
80. Evans R.S., Pestotnik S.L., Burke J.P., Gardner R.M., Larsen R.A., Classen D.C. Reducing the duration of prophylactic antibiotic use through computer monitoring of surgical patients. *DICP Ann Pharmacother* 1990;24:351-4.
81. Grasela T.H. Jr., Paladino J.A., Schentag J.J., et al. Clinical and economic impact of oral ciprofloxacin as follow-up to parenteral antibiotics. *DICP Ann Pharmacother* 1991;25:857-62.
82. Macris M.H., Hartman N., Murray B., et al. Studies of the continuing susceptibility of group A streptococcal strains to penicillin during eight decades. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:377-81.
83. Van der Meer J.W.M., Gyssens I.C. Considerations in providing antibiotic therapy. *The APUA Newsletter* 1992;winter:3-5.
84. Fridmodt-Moller N., Espersen F., Jacobsen B., Schlundt J., Meyling A., Wegener H. Problems with antibiotic resistance in Spain and their relation to antibiotic use in humans elsewhere. *Clin Infect Dis* 1997;25:939-41.
85. Halls G.A. The management of infections and antibiotic therapy: a European survey. *J Antimicrob Chemother* 1993;31:985-1000.
86. Kashuba A.D., Nafziger A.N., Drusano G.L., Bertino J.S.J. Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:623-9.
87. Thomas J.K., Forrest A., Bhavnani S.M., et al. Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:521-7.
88. Van Houten M.A., Luinge K., Laseur M., Kimpen J.L. Antibiotic utilisation for hospitalised paediatric patients. *Int J Antimicrob Agents* 1998;10:161-4.
89. Guillemot D., Carbon C., Balkau B., et al. Low dosage and long treatment duration of beta-lactam. Risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *J Am Med Assoc* 1996;279:365-70.
90. Guillemot D., Carbon C., Vauzelle-Kervroedan F., et al. Inappropriateness and variability of antibiotic prescription among French office based physicians. *J Clin Epidemiol* 1998;51:61-8.
91. Visser L.G., Arnouts P., van Furth R., Mattie H., van den Broek P.J. Clinical pharmacokinetics of continuous intravenous administration of penicillins. *Clin Infect Dis* 1993;17:491-5.
92. Tanner D.J. Cost containment of reconstituted parenteral antibiotics: personnel and supply costs associated with

- preparation, dispensing, and administration. *Rev Infect Dis* 1984;6(suppl 4):S924-37.
93. Sexton D.J., Tenenbaum M.J., Wilson W.R., et al. Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamycin once daily for two weeks for treatment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. *Clin Infect Dis* 1998;27:1470-4.
 94. Conus P., Francioli P. Relationship between ceftriaxone use and resistance of *Enterobacter* species. *J Clin Pharm Ther* 1992;17:303-5.
 95. Feder H.M., Gerber M.A., Randolph M.F., Stelmach P.S., Kaplan E.L. Once-daily therapy for streptococcal pharyngitis with amoxicillin. *Pediatrics* 1999;103:47-51.
 96. Paladino J.A., Sperry H.E., Backes J.M., et al. Clinical and economic evaluation of oral ciprofloxacin after an abbreviated course of intravenous antibiotics. *Am J Med* 1991;91:462-70.
 97. Ehrenkrantz N.J., Nerenberg D.E., Shultz J.M., Slater K.C. Intervention to discontinue parenteral antimicrobial therapy in patients hospitalized with pulmonary infections: effect on shortening hospital stay. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13:21-32.
 98. Frighetto L., Nickoloff D., Martinusen S.M., Mamdani F.S., Jewesson P.J. Intravenous-to-oral stepdown program: four years of experience in a large teaching hospital. *Ann Pharmacother* 1992;26:1447-51.
 99. Schentag J.J., Ballou C.H., Fritz A.L., et al. Changes in antimicrobial agent usage resulting from interactions among clinical pharmacy, the infectious diseases division, and the microbiology laboratory. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993;16:255-64.
 100. MacGregor R.R., Graziani A.L. Oral administration of antibiotics: a rational alternative to the parenteral route. *Clin Infect Dis* 1997;24:457-67.
 101. Seligman S.J. Reduction in antibiotic costs by restricting use of an oral cephalosporin. *Am J Med* 1981;71:941-4.
 102. Shetty N., Shulman R.L., Scott G.M. An audit of first generation cephalosporin usage. *J Hosp Infect* 1999;41:229-32.
 103. Frieden T.R., Mangi R.J. Inappropriate use of oral ciprofloxacin. *J Am Med Assoc* 1990;264:1438-40.
 104. Davey P., Nathwani D. Sequential antibiotic therapy: the right patient, the right time and the right outcome. *J Infect* 1998;37(Suppl 1):37-44.
 105. Moss F., McNicol M.W., McSwiggan D.A., Miller D.L. Survey of antibiotic prescribing in a district general hospital I. Pattern of use. *Lancet* 1981; ii:349-52.
 106. Gould I.M., Jappy B. Trends in hospital antibiotic prescribing after introduction of an antibiotic policy. *J Antimicrob Chemother* 1996;38:896-904.
 107. Fong T., Akriavidis E.A., Runyon B.A., Reynolds T.B. Polymorphonuclear cell count response and duration of antibiotic therapy in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1989;9:423-6.
 108. Pestotnik S.L., Classen D.C., Evans R.S., Burke J.P. Implementing antibiotic practice guidelines through computer-assisted decision support: clinical and financial outcomes. *Ann Intern Med* 1996;124:884-90.
 109. Meehan T.P., Fine M.J., Krumholz H.M., et al. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *J Am Med Assoc* 1997;278:2080-4.
 110. Natsch S., Kullberg B.J., Meis J.F.G.M., Van der Meer J.W.M. Earlier initiation of antibiotic treatment for severe infections after intervention to improve the organization and specific guidelines in the emergency room. *Arch. Intern. Med.* 2000; in press.
 111. Lingnau W., Berger J., Javorsky F., Fille M., Allerberger F., Benzer H. Changing bacterial ecology during a period of selective intestinal decontamination. *J Hosp Infect* 1998;39:195-206.
 112. Guslandi M. Antibiotics should not be used for non-ulcer dyspepsia. *Br Med J* 1999;318:670.
 113. Cheesbrough M.J. Antibiotics should not be first treatment for acne. *Br Med J* 1999;318:669.
 114. Kozyrskyj A.L., Hildes-Ripstein G.E., Longstaffe S.E., Wincott J.L., Sita Klassen T.P., Moffatt M.E. Treatment of acute otitis media with a shortened course of antibiotics: a meta-analysis. *J. Am. Med. Assoc.* 1998;279.
 115. Froom J., Culpepper L., Jacobs M., et al. Antimicrobials for otitis media? A review from the primary care network. *Br Med J* 1997;315:98-102.
 116. Rowe-Jones D.C., Peel A.L.G., Kingston R.D., Shaw J.F.L., Teasdale C., Cole D.S. Single dose cefotaxime plus metronidazole versus three dose cefuroxime plus metronidazole as prophylaxis against wound infection in colorectal surgery: multicentre prospective randomized study. *Br Med J* 1990;30:18-22.
 117. Carmeli Y., Troillet N., Eliopoulou G.M., Samore M.H. Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1379-82.
 118. Zimmerli W., Widmer A.F., Blatter M., Ochsner P.E. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections. *J Am Med Assoc* 1998;279:1537-41.
 119. Darouiche R.O., Raad I.I., Heard S.O., et al. A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous catheters. Catheter Study Group. *New Engl J Med* 1999;340:1-8.
 120. Lipsitch M., Levin B. The population dynamics of antimicrobial chemotherapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:363-73.
 121. John J.F.J. Antibiotic cycling: is it ready for prime time? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:9-11.
 122. Rahal J.J., Urban C., Horn D., et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *J Am Med Assoc* 1998;280:1233-7.
 123. Hoiby N., Jarlov J.O., Kemp M. et al. Excretion of ciprofloxacin in sweat and multiresistant *Staphylococcus epidermidis*. *Lancet* 1997;349:167-9.
 124. Graham D.R., Correa-Villasenor A., Andersen R.L., Vollman J.H., Baine W.B. Epidemic neonatal gentamycin-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection associated with nonspecific topical use of gentamycin. *J Pediatr* 1980;97:972-8.